

Spezielle Pathologie der Leber

5. Teil

Stoffwechselstörungen
(= nicht-entzündliche Leberveränderungen)

Hepatosen

Hepatosen:

allg. Anmerkung (1):

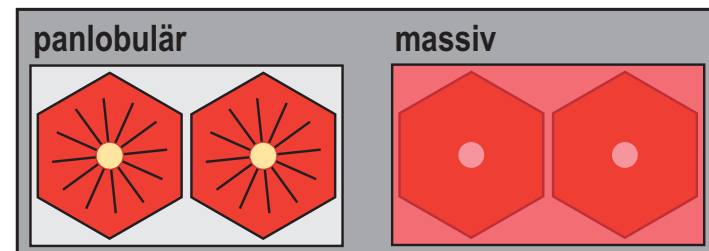
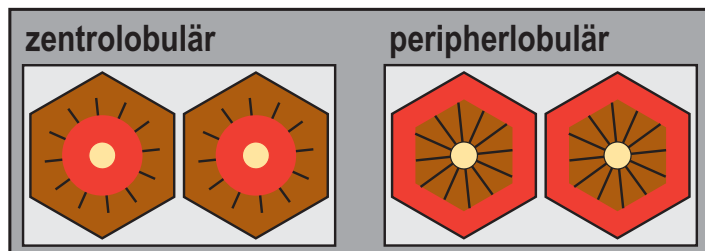
- **die Reaktionen der Leber (wie die vieler anderer Organe) auf die meisten Noxen weist ein schmales Spektrum auf und ist deshalb relativ uniform**
- **je nach Stärke und / oder Dauer der Einwirkung**

trübe Schwellung oder Verfettung >> Nekrose

Hepatosen:

allg. Anmerkung (2):

- bei Stoffwechselstörungen ist meistens das gesamte Organ (= diffus) verändert
- auf Läppchenebene liegt meist eine zonale Verteilung der Veränderung vor



Hepatosen:

Einteilung:

es ist sehr schwierig, eine widerspruchsfreie Einteilung der Hepatose zu formulieren, dazu ein Vorschlag:

Hereditäre (angeborene) (endogene) Hepatosen

Kupferspeicherkrankheit(en)

Erworbene Hepatosen mit Substanzablagerung

durch Störungen des Wasser (Energie-) haushalts

durch Störungen des Kohlenhydrathaushalts

durch Störungen des Proteinstoffwechsels

Leberverfettungen

Pigmentierungen

Toxische Hepatosen

Diätetisch bedingte Hepatosen

Hepatosen, *angeborene* (1):

Speicherkrankheiten (Thesaurismosen) (1):

- **bei einigen Speicherkrankheiten ist die Leber mit betroffen (häufig neben: Nervensystem, Muskulatur, Skelett)**
- **sie kann makroskopisch unverändert sein oder ist (hochgradig) vergrößert (Hepatomegalie) und heller gefärbt**

Hepatosen, angeborene (2):

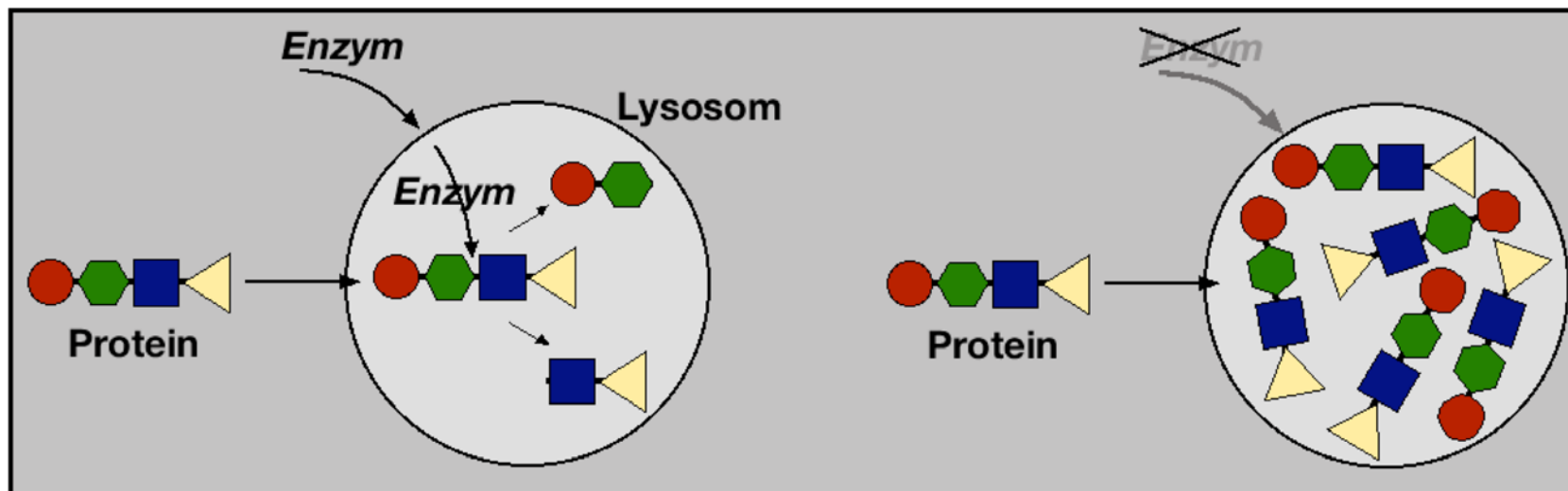
Speicherkrankheiten (2):

- die Krankheit manifestiert sich meist bei Jungtieren, häufig sind einzelne Rassen oder Tierfamilien betroffen (daraus wird immer wieder auf eine erbliche Genese geschlossen - eher fraglich)
 - die Speicherung erfolgt in den Hepatozyten und / oder den Kupffer-Zellen
 - meist sind Enzyme des katabolen Stoffwechsels betroffen
- = lysosomale Speicherkrankheiten

Hepatosen, angeborene (3):

Speicherkrankheiten (3):

- Prinzip der lysosomalen Speicherkrankheit



- es kommt zur Akkumulation vor dem defekten Enzym

Hepatosen, angeborene (4):

Speicherkrankheiten (4):

- da es sich meistens um **Wasser- bzw. Alkohol-lösliche Substanzen** handelt, dominiert histologisch eine **Vakuolisierung der betroffenen Zellen**
- für die **Fixierung und Aufarbeitung** müssen besondere Verfahren angewendet werden:
 - **Kohlenhydrate** - wasserlöslich (Fixation in Alkohol)
 - **Lipide** - alkohollöslich (Gefrierschnitte)
- d.h. der **Nachweis** ist mit einem besonderen Aufwand verbunden

Hepatosen, angeborene (5):

Speicherkrankheiten (5):

Beispiele mit makroskopischen Veränderungen an der Leber

Glykogenose	Typ II (Cori) beim Hund
Glykoproteinose	α-Mannosidose bei Katzen (Perser, Kurzhaar) und Rind (Galloway)
Mukopolysaccharidose	Typ I (Hurler/Scheie) bei Katzen Typ VII (Sly) bei Hunden
Sphingolipidose	Gangliosidose GM1 bei Katzen Gangliosidose GM2 bei Katzen (Korat)
Sphingomyelinose	Niemann-Pick bei Katzen (Siam) und Hunden (Pudel)
Cholesterinester-Speicherkrankheit	M. Wolman bei Hunden (Foxterrier)

als Beispiel

Morbus Wolman

Cholesterolester-Speicherkrankheit

Mangel an Cholinester-Hydrolase

Akkumulation von Cholesterol(estern) und Triglyceriden

Stoffwechselstörungen
Hepatosen, angeborene
Kupferspeicherkrankheit(en)

Hepatosen, angeborene (6):

Kupfer-Speicherkrankheit(en) (1):

Vork:

- **sicher nachgewiesen bei bestimmten Linien des Bedlington Terriers (sonstige Hd-Rassen s.u.)**
- **Mensch (Morbus Wilson), Long-Evans Cinnamon Ratte (LEC)**

Hepatosen, angeborene (7):

Physiologie der Kupferstoffwechsels (2):

- **Kupfer wird im Dünndarm resorbiert und an Albumin oder Transcuprein gebunden zur Leber transportiert und von den Hepatozyten aufgenommen**
- **in den Leberzellen kann Kupfer:**
 - **an Metallothionein gebunden und damit gespeichert**
 - **in Enzyme eingebaut und ins Blut abgegeben (v.a. als Coeruloplasmin = Ferrooxidase I)**
 - **oder mit der Galle ausgeschieden werden**

Hepatosen, angeborene (8):

Physiologie der Kupferstoffwechsels (3):

- intrazellulär erfolgt der Transport von Kupfer über Membranen mittels einer **Membran-ständigen Kupfer-Pumpe (Cu-ATPase)**, diese befindet sich:
 - im GOLGI-Apparat, wo Cu in Coeruloplasmin eingebaut wird
 - in der Plasmamembran, wo sie die Ausscheidung von Kupfer in die Galle bewirkt

Hepatosen, angeborene (9):

Physiologie der Kupferstoffwechsels (4):

- **die Regulation des Kupferhaushalts erfolgt bei freier Aufnahme im Dünndarm vor allem durch die biliäre Ausscheidung in der Leber**

Hepatosen, angeborene (10):

Kupfer-Speicherkrankheit(en) (2):

PG (1):

- **bei Mensch und LEC-Ratte ist ein Defekt der Kupfer-Pumpe nachgewiesen**
- **dies führt dazu, daß**
 - **Kupfer nicht ausreichend mit der Galle ausgeschieden wird und**
 - **die Abgabe von Coeruloplasmin in das Blut vermindert ist (sein Mangel wurde früher für die Ursache gehalten)**

Hepatosen, angeborene (11):

Kupfer-Speicherkrankheit(en) (3):

PG (2):

- es kommt zur **Akkumulation von Metallothionein-gebundenem Kupfer in den Lysosomen der Leberzellen**
- **Metallothionein** ein vor allem zweiwertige Metallionen bindendes und damit untoxisch machendes zytoplasmatisches Protein
- die hochgradige **Ansammlung von Kupfer in diesen Organellen führt zum Untergang der Hepatozyten, später auch zur Ansammlung von Kupfer in den Kupffer-Zellen**

Hepatosen, angeborene (12):

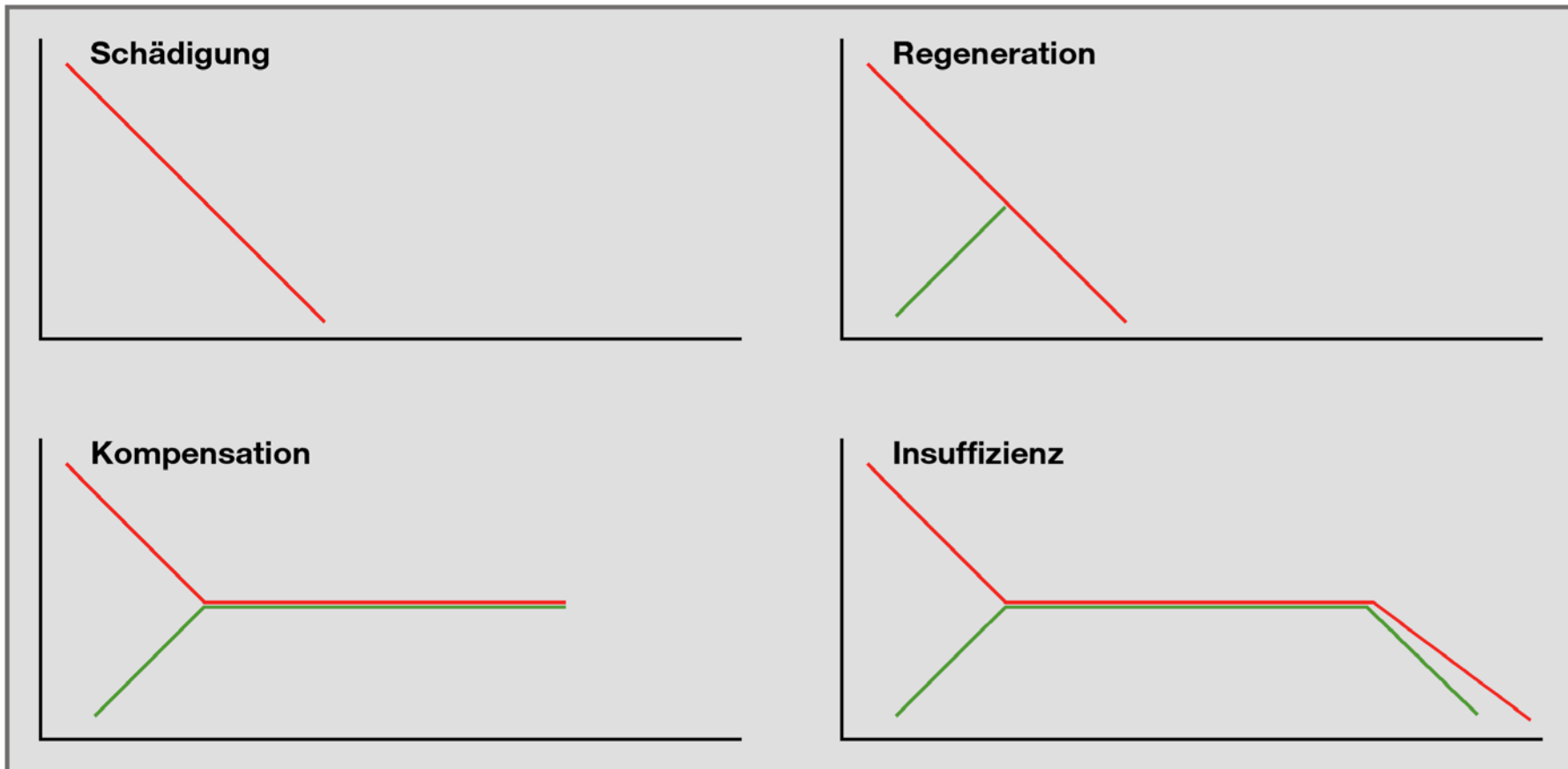
Kupfer-Speicherkrankheit(en) (4):

PG (3):

- **klin. Erscheinungen treten erst auf, wenn die Regenerationsfähigkeit der Leber überschritten wird (= mehr Zelluntergang als -neubildung)**

> siehe folgende Folie

Zelluntergang - Regeneration - Insuffizienz:



Hepatosen, angeborene (13):

Kupfer-Speicherkrankheit(en) (5):

Makro:

- **typische mikronoduläre Leberzirrhose (s.u.)**

Histo:

- **fortschreitender Leberzelluntergang, Entzündung, Gallengangsproliferation, Fibrose**
- **das Kupfer kann durch Spezialfärbungen sichtbar gemacht werden**

Hepatosen, angeborene (14):

Kupfer-Speicherkrankheiten (6):

andere Hunderassen:

- ob die bei **West Highland White Terrier, Skye Terrier und Dobermann Pinscher** beschriebenen Veränderungen tatsächlich eine **Cu-Speicherkrh.** darstellen, wird diskutiert
- **Cu-Gehalt bei Bedlington T. 2.000 bis 10.000 ppm, bei den übrigen Rassen < 800 ppm**

Hepatosen, angeborene (15):

Kupfer-Speicherkrankheiten (7):

- evtl. handelt es sich um eine **sekundäre Ausscheidungsstörung von Cu**, wie sie sich häufig bei primär andersartigen chronischen Lebererkrankungen mit Cholestase einstellt