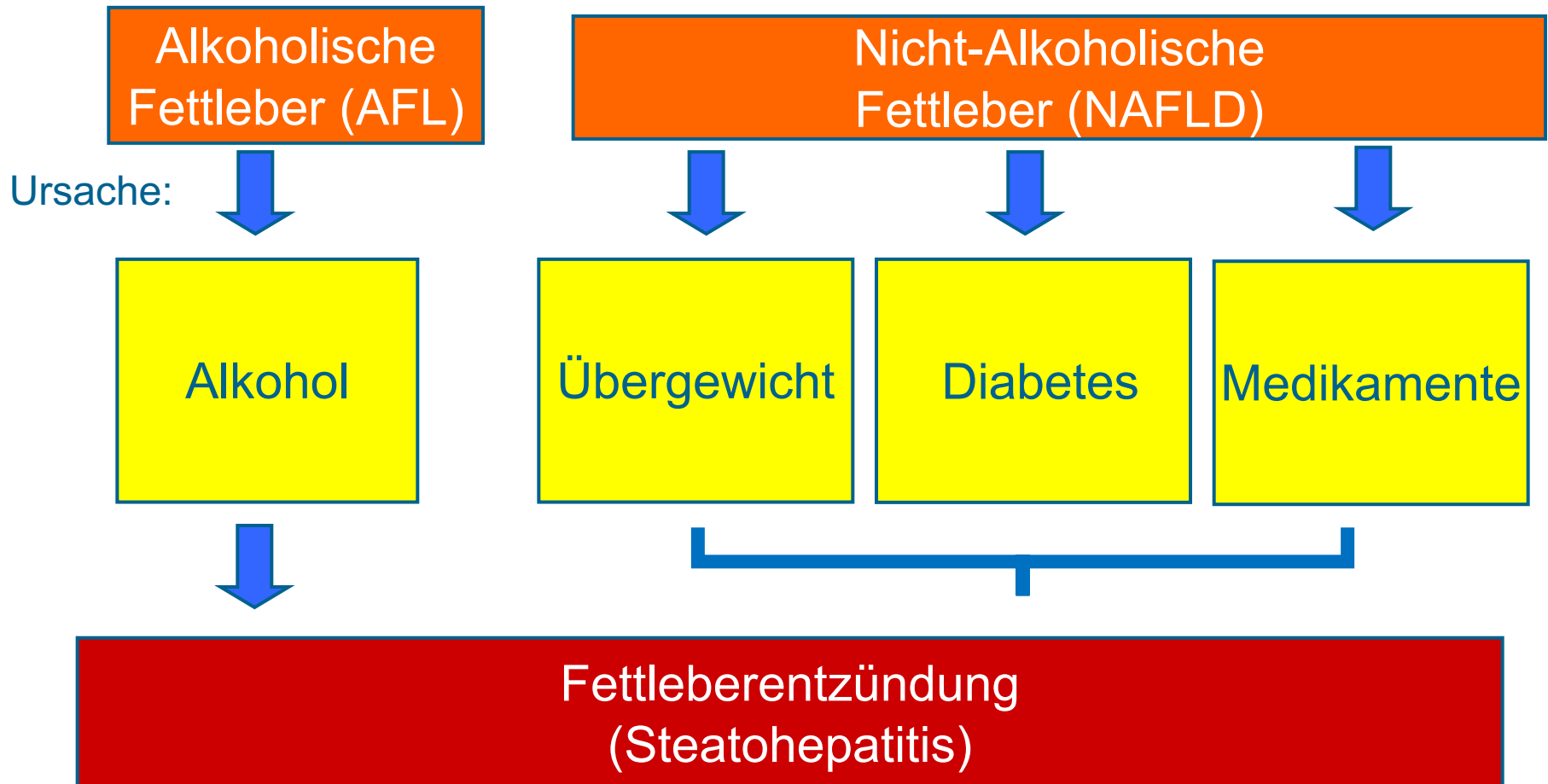


The background of the slide is a microscopic image of liver tissue. It shows a dense field of small, pale, circular droplets (lipids) within the liver cells, which is characteristic of fatty liver disease. The droplets are distributed throughout the tissue, with some larger droplets visible in the upper left and lower left areas. The overall color is a warm, yellowish-orange.

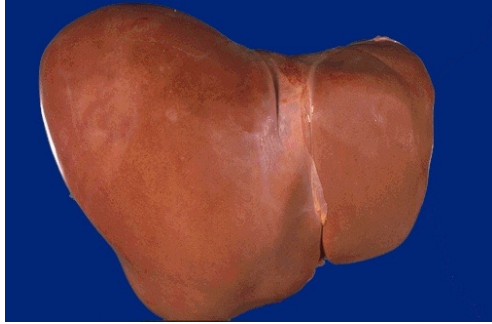
Fettlebererkrankung

Fettleber

die häufigste Lebererkrankung

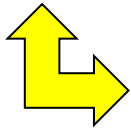


Chronische toxische Lebererkrankungen



schrittweiser Umbau des
Lebergewebes zu Narbengewebe

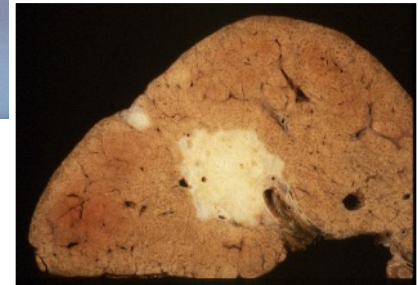
Verfettung/Entzündung



Fibrose



Zirrhose



Komplikationen
(z.B. Lebertumor)

Symptome

im Frühstadium von Lebererkrankungen

- unspezifisch: Abgeschlagenheit, Leistungsminderung
→ “Müdigkeit ist der Schmerz der Leber”
- Völlegefühl im Bauch, Blähungen

Früherkennung

Symptome können auch fehlen.

→ Bestimmung Leberwerte durch Hausarzt

Früherkennung

durch Blutuntersuchungen

Leberentzündung

➤ Transaminasen (Leberwerte): GOT, GPT, gGT (Gamma-GT)

- (a) hepatitisches Bild mit führender Erhöhung von GOT und GPT
- (b) cholestatisches Bild mit dysproportionaler Erhöhung der γ -GT und der Alkalischen Phosphatase (AP)
- (c) toxisches Bild, bei dem vor allem die γ -GT deutlich erhöht ist.

Bluttest zur Ursachenabklärung

- Virushepatitis

- Nachweis von Antikörpern und Virusbestandteilen

- Fettleber

- Blutfette, Blutzucker, Vitamine und Spurenelemente

- Autoimmune Erkrankungen

- Auto-Antikörper, immunologische, ggf. genetische Untersuchungen

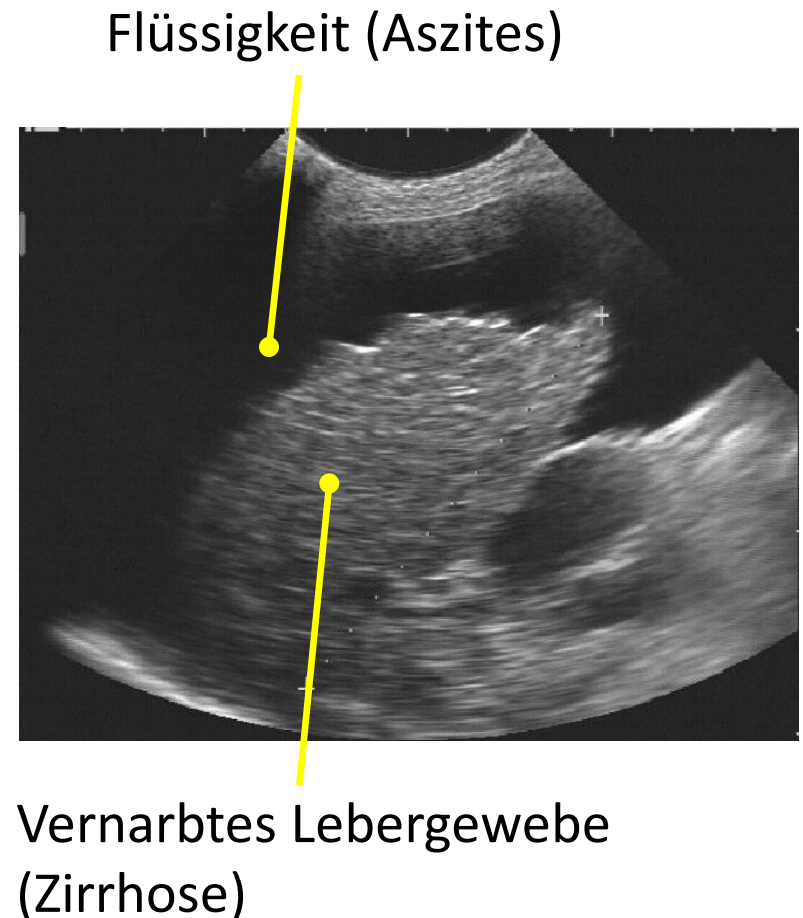
- Eisenspeichererkrankung

- Eisen, Ferritin, Transferrin, genetische Testungen

Ultraschalluntersuchung der Leber

Indirekte Beurteilung des Lebergewebes

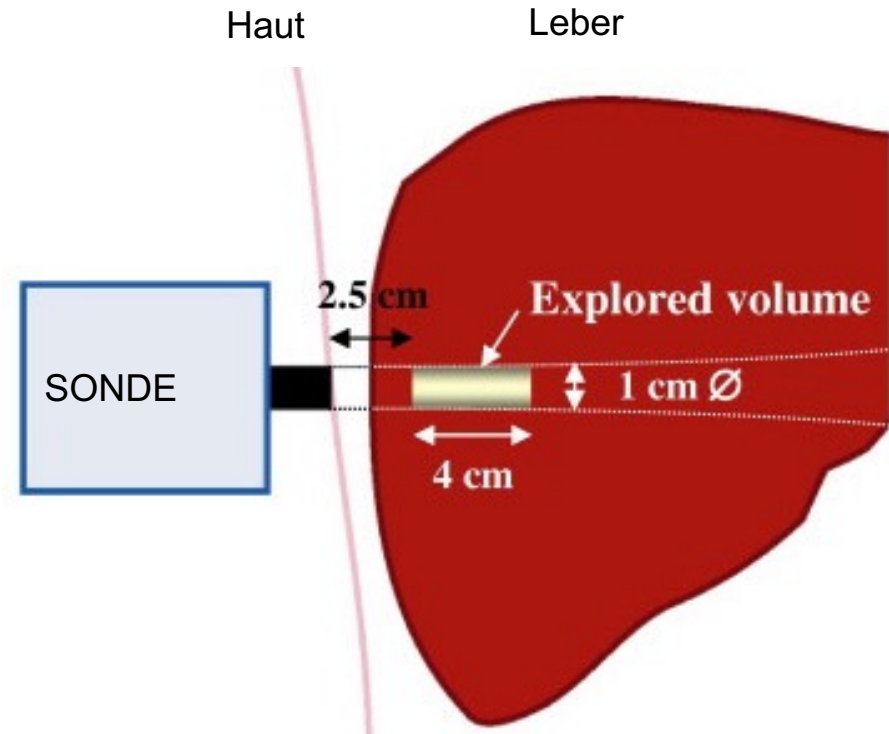
- Der Aufbau der Leber („Struktur“) und die Durchblutung können beurteilt werden
- Hinweis auf Leber-tumoren
- Verfettung der Leber
- Kontrastmittel kann ergänzende Informationen liefern



Untersuchung der Leberfibrose

Nicht-invasive Diagnostik

- Transiente Elastographie (TE) und Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) zur Abschätzung des Fibrosegrades
 - Ultraschall-basierte Verfahren zum Einsatz in der Verlaufsuntersuchung
 - Verschiedene Systeme - unterschiedlicher Anbieter
- Auch Blutuntersuchungen können teilweise ergänzende Informationen liefern (ELF, Fibrotest)

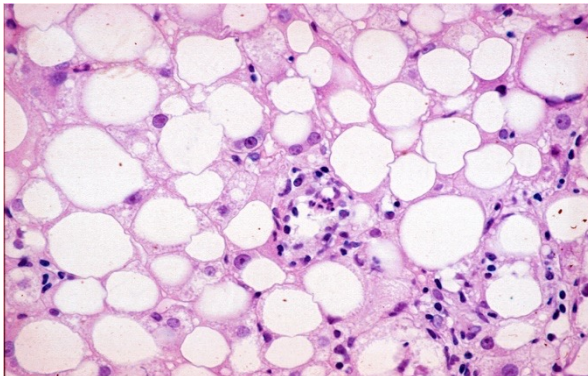


Quelle: Castera, L., et al. (2008). *J Hepatol* 48(5): 835-847.

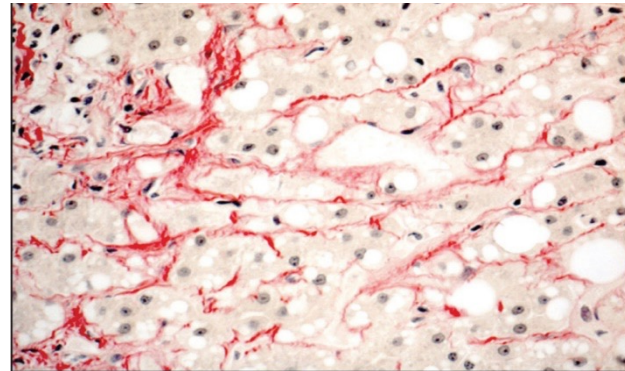
Untersuchung der Leber

Direkte Beurteilung des Lebergewebes (Biopsie)

- Untersuchung des Gewebes erlaubt Aufschluss über Ätiologie, Ausmaß der Entzündung, Schädigung+Fibrose (Staging und Grading)
- Die Leberbiopsie hat ein niedriges Komplikationsrisiko



Fettleber mit Entzündung

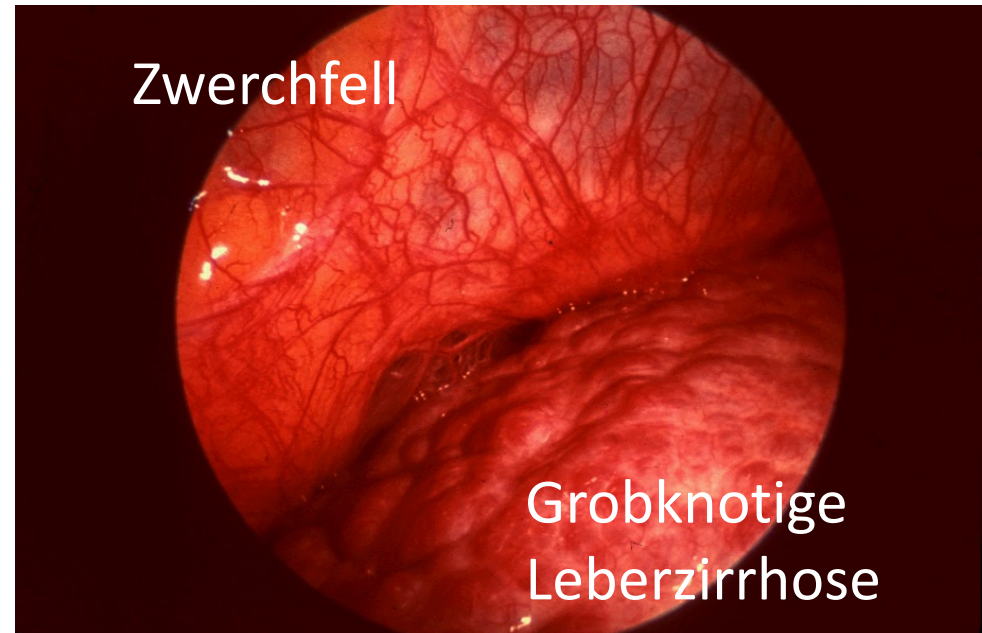


Fibrose bei Steatohepatitis

Untersuchung der Leber

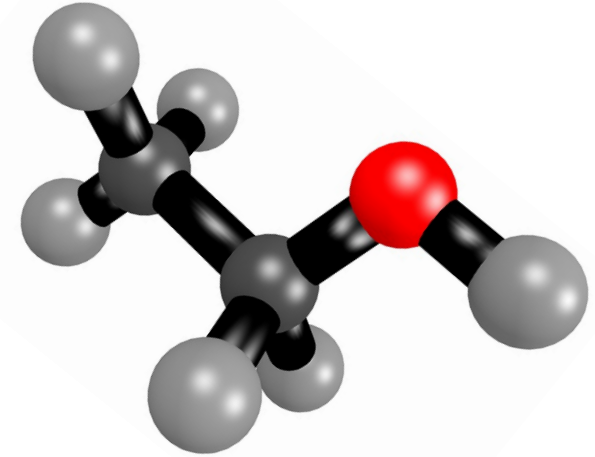
Direkte Beurteilung der Leber (Laparoskopie)

- o Aufschluss über die Beschaffenheit der gesamten Leber
- o Gezielte Gewebeentnahmen möglich
- o Blutstillung nach Gewebsentnahme bei erhöhtem Komplikationsrisiko (Zirrhose)



Alkoholische Fettleber

- Fetteinlagerung in die Leber durch Alkoholkonsum
 - Genetische Faktoren beeinflussen verträgliche Menge
- Behandlung
 - Alkoholkonsum einstellen, damit sich die Leber erholen kann!



Alkoholmetabolismus

- Alkoholdehydrogenase
- Mikrosomal Ethanol oxidierendes System (MEOS)
- Katalase

→ Acetaldehyd

- Störung des zellulären Energiehaushaltes (ATP↓)
- Bildung hochreaktiver Sauerstoffmetabolite (oxidativer Stress)
- Mangel an Antioxidantien (z.B. Glutathion)

→ Leberzellschaden

Richtwert für Alkohol

- Ein Schwellenwert für die Zufuhr, ab dem schädliche Wirkungen von Alkohol mögliche positive Effekte übertreffen, kann nicht angegeben werden, da immer wieder auch mit individuell unterschiedlichen Risiken zu rechnen ist.
- Bei vorsichtiger Abwägung der in der Literatur beschriebenen Wirkungen verschiedener Alkoholmengen werden zur Zeit als maximal tolerierbare Alkoholzufuhr 10 g/Tag für gesunde Frauen und 20 g/Tag für gesunde Männer angesehen.
- Die Angabe g/Tag darf nicht als Aufforderung verstanden werden, jeden Tag Alkohol zu trinken!

Schwangere und Stillende

- Während der Schwangerschaft und Stillzeit sollten Frauen auf Alkohol verzichten, um ihr Kind keinen Risiken, z. B. einer alkoholbedingten Fetopathie, auszusetzen.

Wie viel Alkohol ist für die gesunde Leber unschädlich?

	Frauen	Männer
Alkohol	10 g/Tag	20 g/Tag
entsprechend	Bier: 0,25 l oder Wein: 1/8 l	Bier: 0,5 l oder Wein: 1/4 l

Bsp: 1 Liter Bier (5 Vol% Alkohol)

$1000\text{ml} \times 0,05 = 50\text{ml Alkohol (=50 g/cm}^3\text{)}$

$50\text{ g/cm}^3 \times 0,8\text{ g/cm}^3\text{ (Dichte von Alkohol)} = 40\text{ g Alkohol}$

Neue Studie bestätigt: Es gibt keinen unbedenklichen Alkoholkonsum

Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016

GBD 2016 Alcohol Collaborators*



Summary

Background Alcohol use is a leading risk factor for death and disability, but its overall association with health remains complex given the possible protective effects of moderate alcohol consumption on some conditions. With our comprehensive approach to health accounting within the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2016, we generated improved estimates of alcohol use and alcohol-attributable deaths and disability-adjusted life-years (DALYs) for 195 locations from 1990 to 2016, for both sexes and for 5-year age groups between the ages of 15 years and 95 years and older.

Methods Using 694 data sources of individual and population-level alcohol consumption, along with 592 prospective and retrospective studies on the risk of alcohol use, we produced estimates of the prevalence of current drinking, abstinence, the distribution of alcohol consumption among current drinkers in standard drinks daily (defined as 10 g of pure ethyl alcohol), and alcohol-attributable deaths and DALYs. We made several methodological improvements compared with previous estimates: first, we adjusted alcohol sales estimates to take into account tourist and unrecorded consumption; second, we did a new meta-analysis of relative risks for 23 health outcomes associated with alcohol use; and third, we developed a new method to quantify the level of alcohol consumption that minimises the overall risk to individual health.

Findings Globally, alcohol use was the seventh leading risk factor for both deaths and DALYs in 2016, accounting for 2·2% (95% uncertainty interval [UI] 1·5–3·0) of age-standardised female deaths and 6·8% (5·8–8·0) of age-standardised male deaths. Among the population aged 15–49 years, alcohol use was the leading risk factor globally in 2016, with 3·8% (95% UI 3·2–4·3) of female deaths and 12·2% (10·8–13·6) of male deaths attributable to alcohol use. For the population aged 15–49 years, female attributable DALYs were 2·3% (95% UI 2·0–2·6) and male attributable DALYs were 8·9% (7·8–9·9). The three leading causes of attributable deaths in this age group were tuberculosis (1·4% [95% UI 1·0–1·7] of total deaths), road injuries (1·2% [0·7–1·9]), and self-harm (1·1% [0·6–1·5]). For populations aged 50 years and older, cancers accounted for a large proportion of total alcohol-attributable deaths in 2016, constituting 27·1% (95% UI 21·2–33·3) of total alcohol-attributable female deaths and 18·9% (15·3–22·6) of male deaths. The level of alcohol consumption that minimised harm across health outcomes was zero (95% UI 0·0–0·8) standard drinks per week.

Interpretation Alcohol use is a leading risk factor for global disease burden and causes substantial health loss. We found that the risk of all-cause mortality and of cancers specifically, rises with increasing levels of consumption, and the level of consumption that minimises health loss is zero. These results suggest that alcohol control policies might need to be revised worldwide, refocusing on efforts to lower overall population-level consumption.

Lancet 2018; 392: 1015–35

Published Online

August 23, 2018

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2)

50140-6736(18)31310-2

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at thelancet.com on September 27, 2018

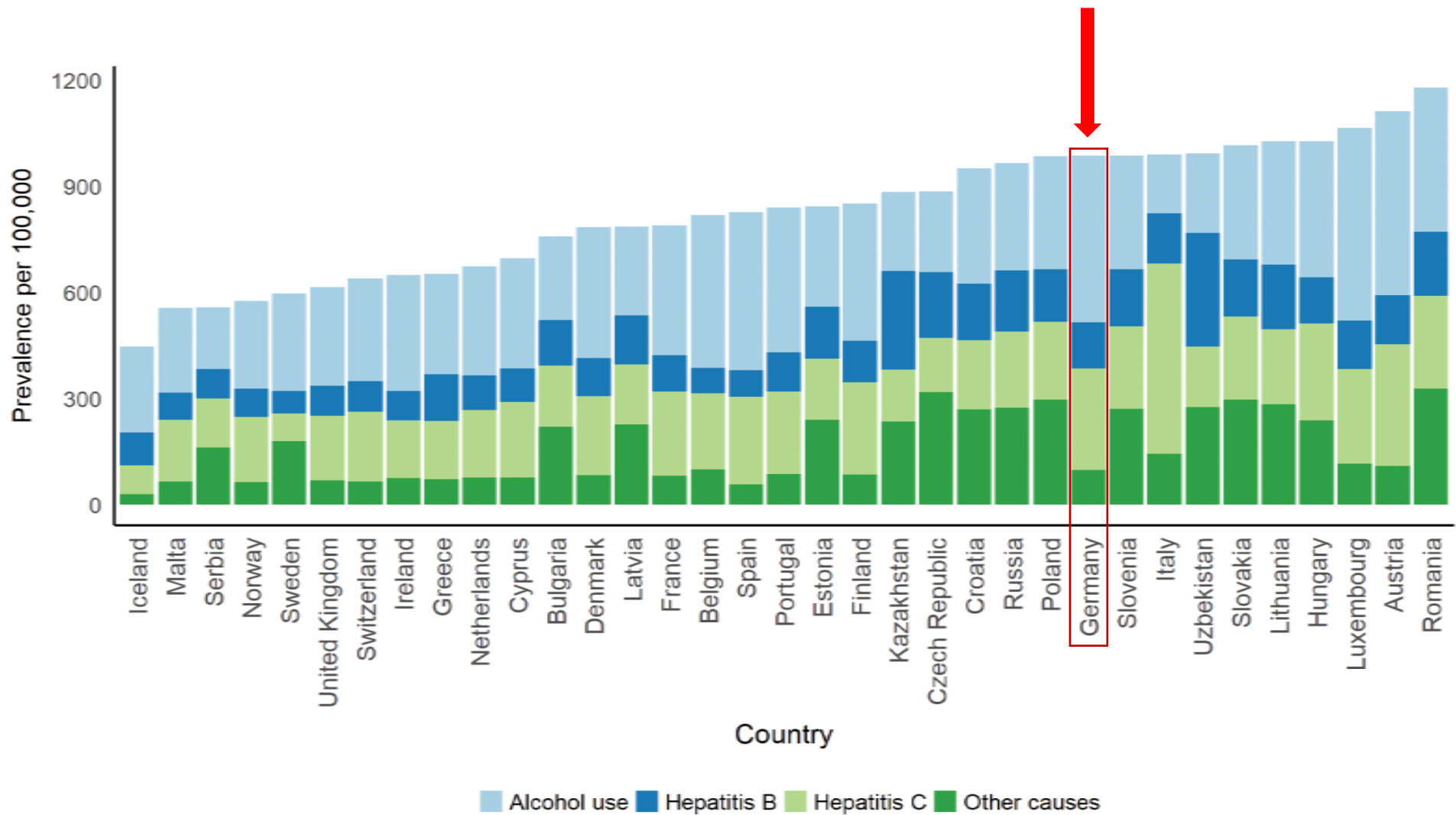
See [Comment](#) page 987

*Collaborators listed at the end of the Article

Correspondence to:

Prof Emmanuela Gakidou,
Institute for Health Metrics and
Evaluation, University of
Washington, Seattle, WA 98121,
USA

gakidou@uw.edu

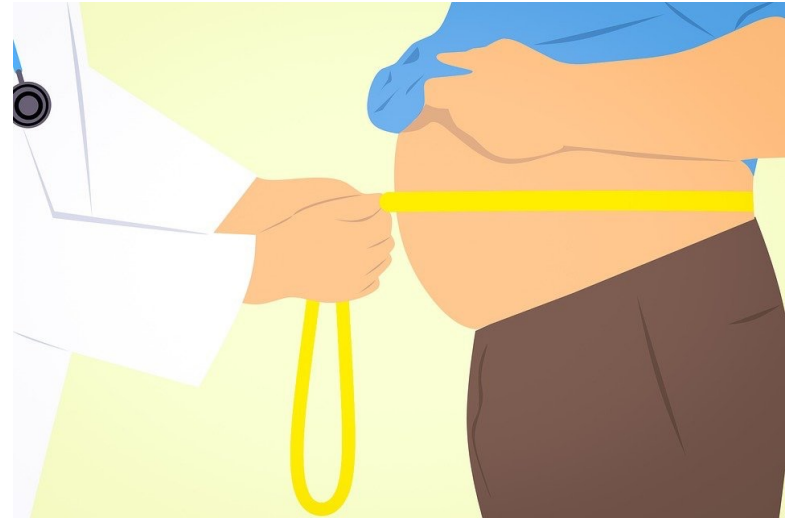
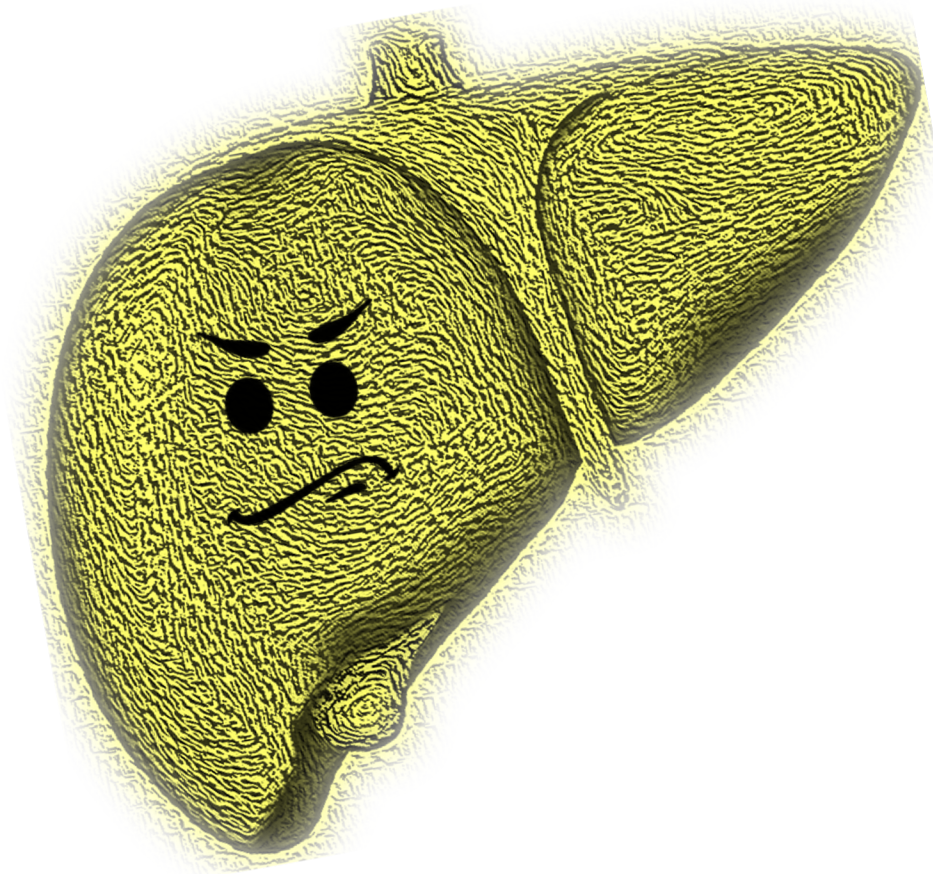


Source: Global Burden of Disease database

Age-standardised prevalence of cirrhosis and other liver diseases by aetiology in 2016 – modelled data

Nicht alkoholische Fettlebererkrankung

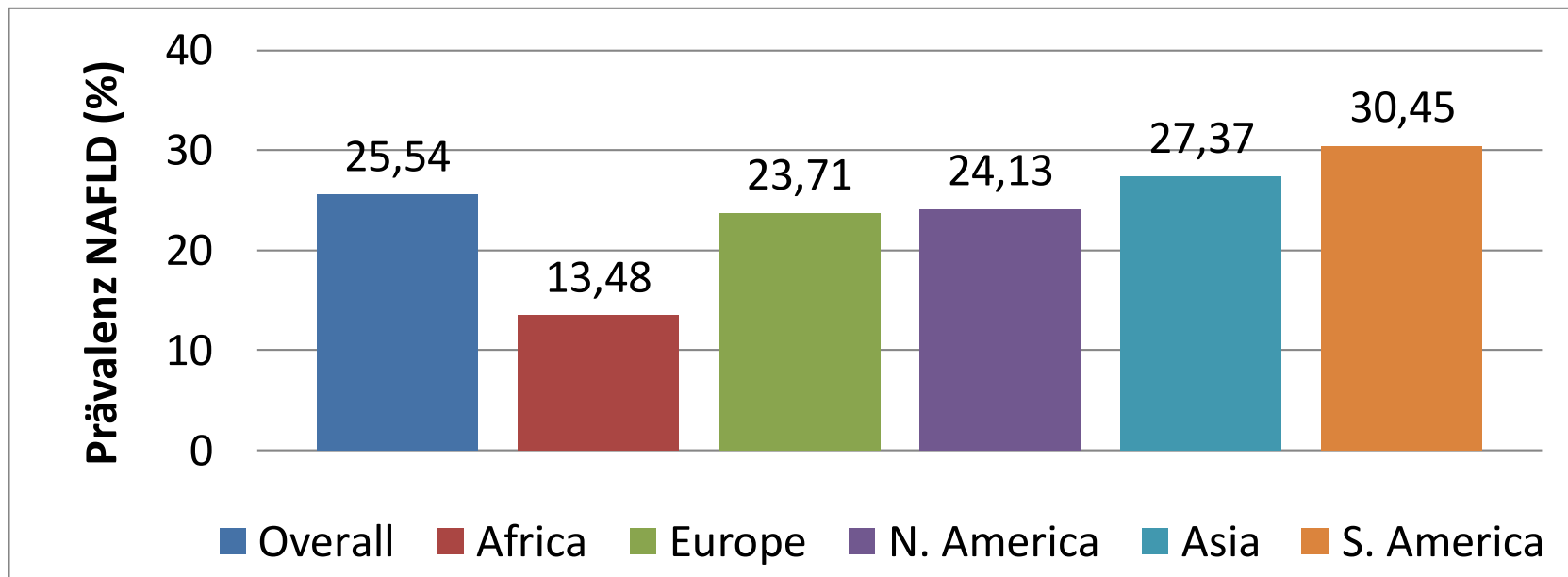
NAFLD – die häufigste Lebererkrankung



NAFLD – die häufigste Lebererkrankung

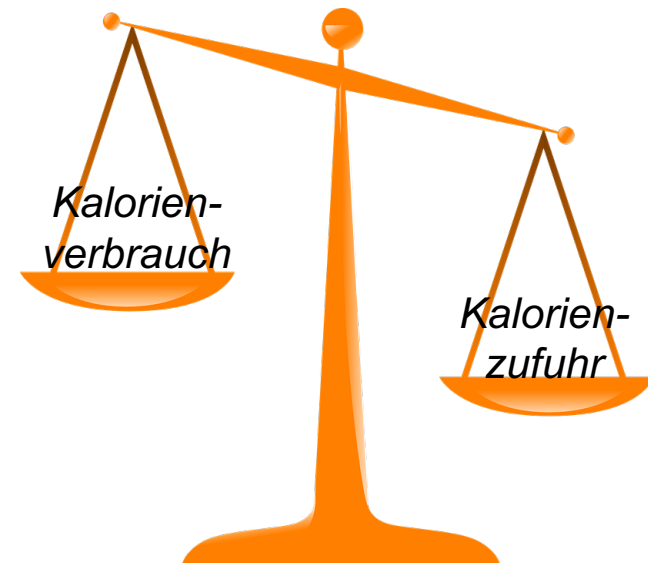
Prävalenz (Häufigkeit) in den entsprechenden Ländern

➤ Metaanalyse von 729 Studien, 86 eingeschlossen



Younossi et al. (2016) *Hepatology*. 64(1):73-84.

Nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD)



Ursachen

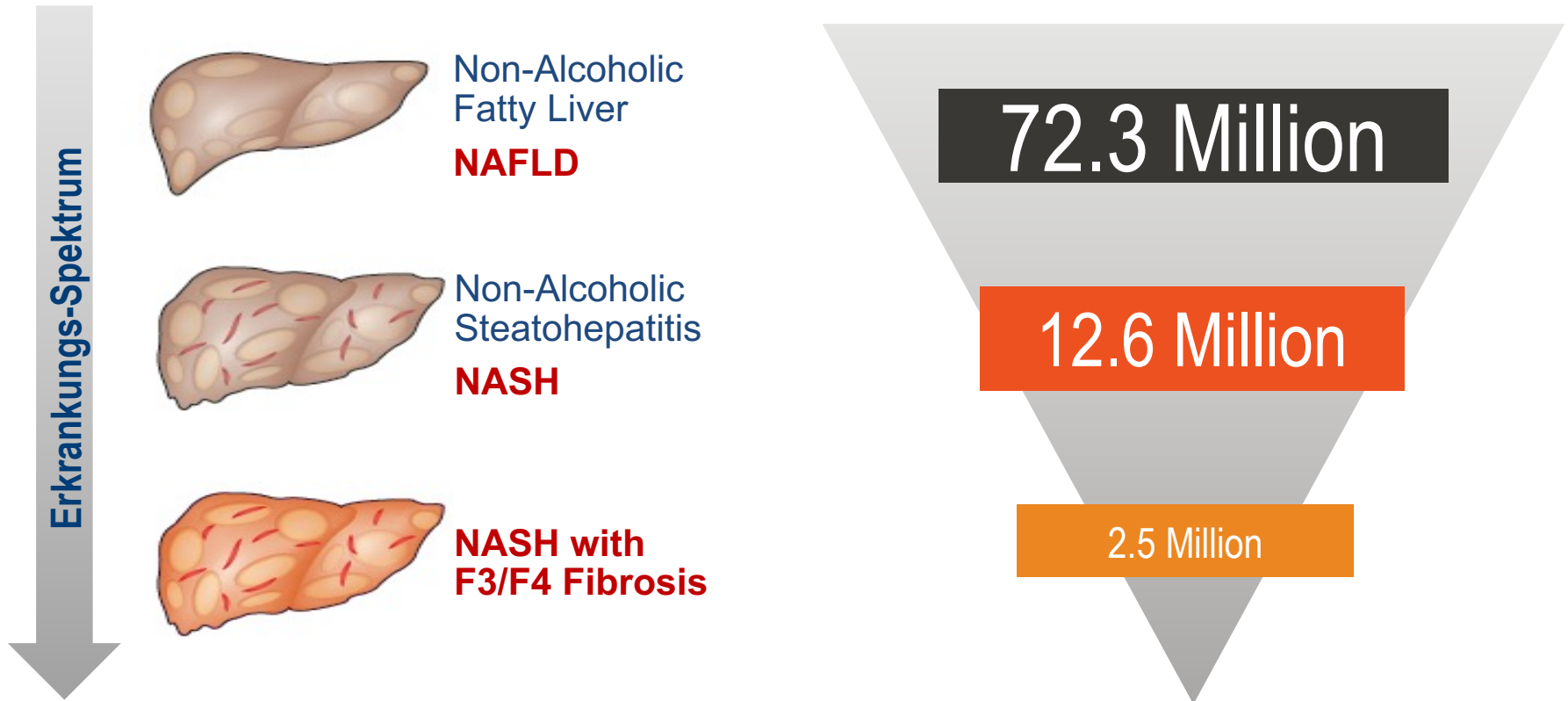
- Ernährung, Übergewicht und Bewegungsmangel
- Stoffwechselerkrankungen (Fettstoffwechsel, Zuckererkrankung)
- Medikamente
- Genetische Ursachen („Veranlagung“)

Behandlung

- Übergewicht reduzieren (5-10% des Ausgangsgewichts)
- sportliche Betätigung (3–5 Stunden/Woche)
- Behandlung der Risikofaktoren
- Medikamentöse Therapieformen 2020 erwartet

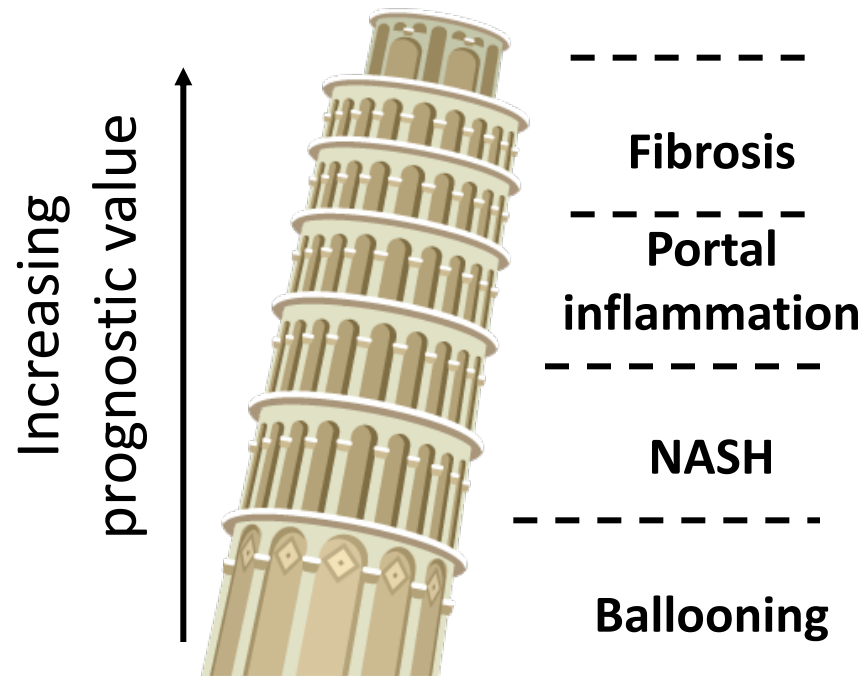
NAFLD/NASH Prävalenz in Europa

Frankreich, Spanien, Deutschland, Italien, UK



Die histologischen Veränderungen bei NAFLD haben eine prognostische Bedeutung

Fibrose hat die größte Bedeutung als unabhängiger Faktor auf die Mortalität

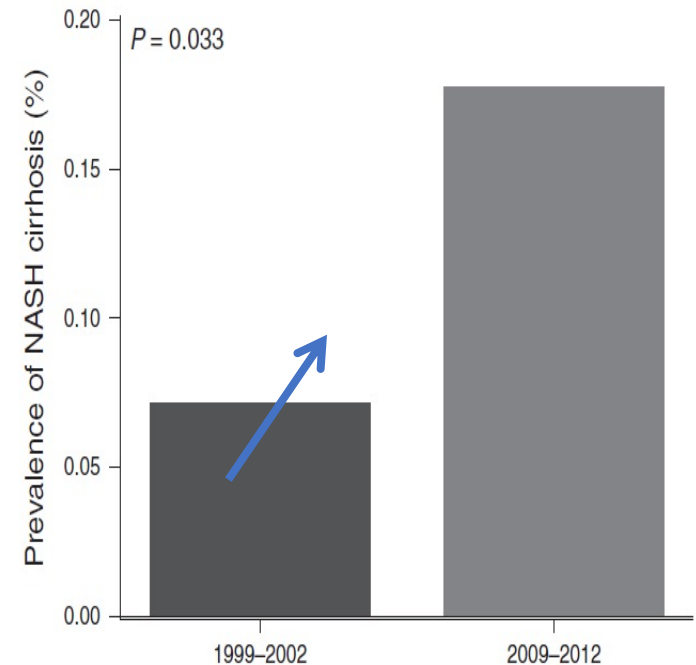
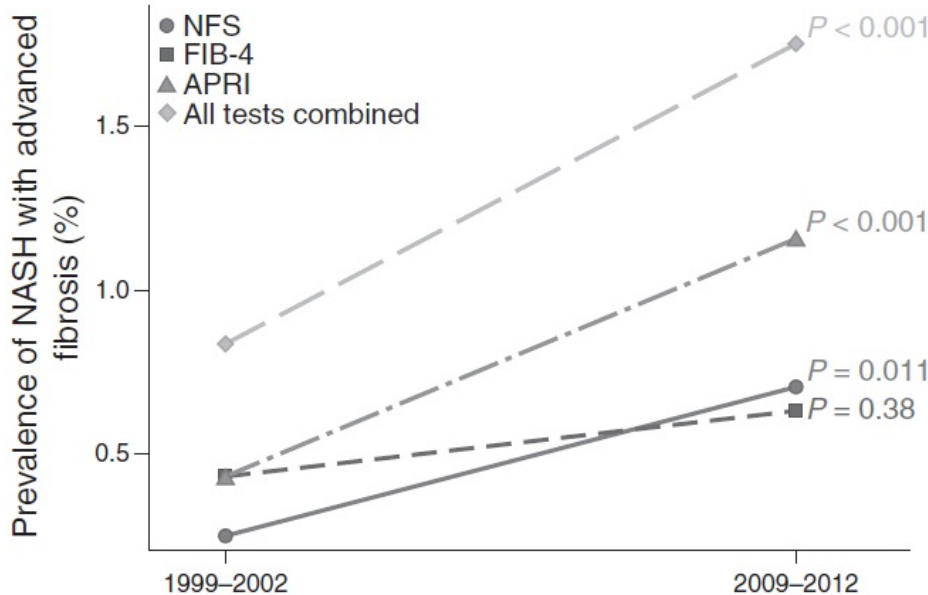


Erkrankungsspektrum mit vielen Facetten



Anstieg der Prävalenz in der US-Bevölkerung

- National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 1999 – 2002 vs. 2009 – 2012
- Nicht-invasive Schätzung



➤ Zunehmende Prävalenz der NASH- und NASH-Zirrhose

2.5-fach und 2-fach Steigerung der Prävalenz von NASH Zirrhose and NAFLD-assoziiierter fortgeschrittener Fibrose 2009-2012 → 1999-2002

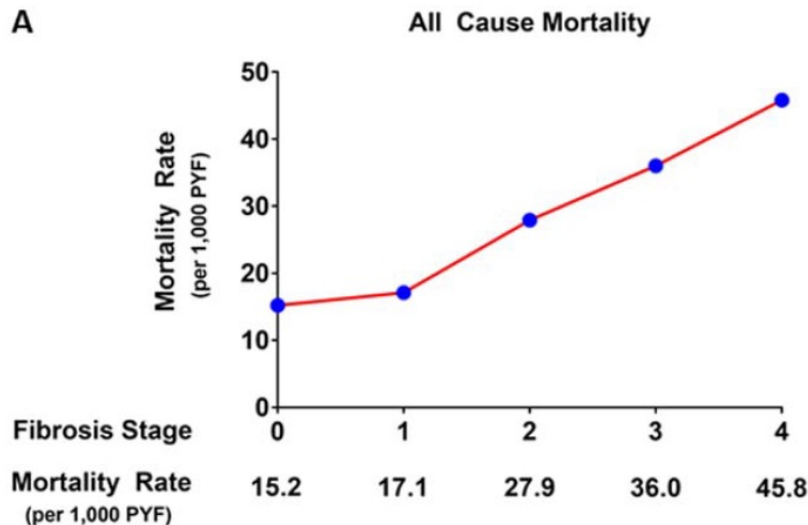
Extrapolation der NHANES Daten:

2010: 417,524 US-Bürger NASH Zirrhose; 4,104,871 NAFLD-assoziiierter fortgeschrittener Fibrose

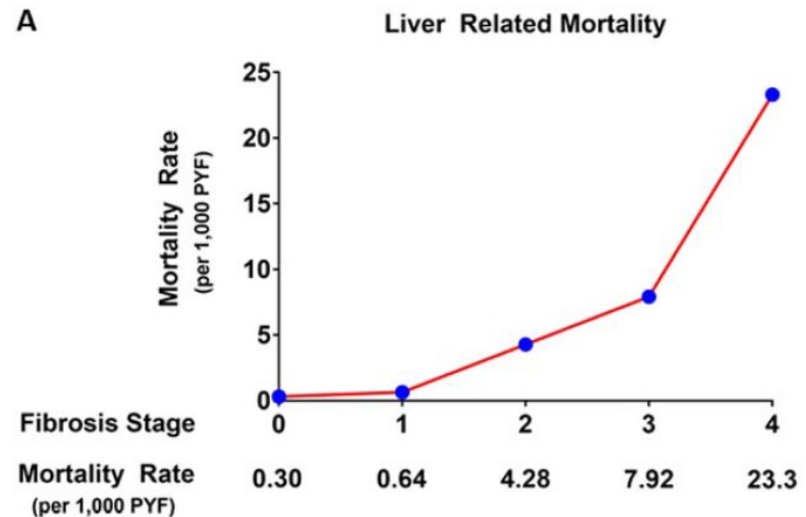
NAFLD und Mortalität

- Systematische Literaturrecherche an NAFL-Kohorten mit 17.000 Patienten-Jahren

Mortalitätsrate



Leber-spezifische Mortalitätsrate



Todesursachen:

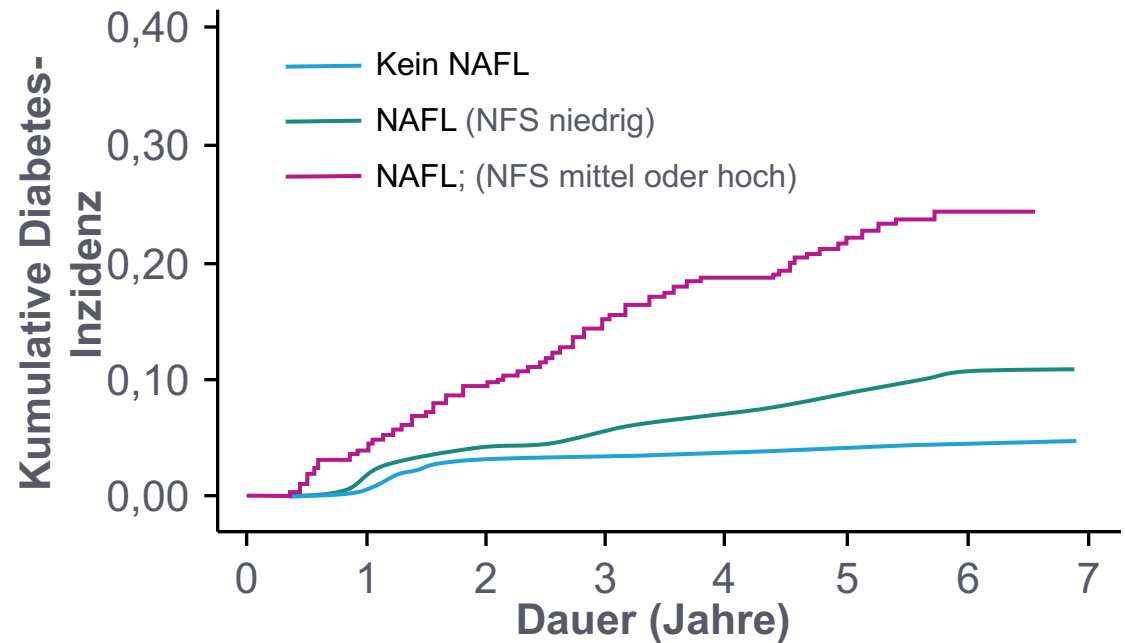
1. Herz-Kreislaufkrankungen (kardiovaskulär)
2. Nicht Leber-spezifische Tumoren
3. Leber-spezifische Ursachen

Fettleber (NAFLD)

Risiko für die Entwicklung von Diabetes mellitus mit steigender Fibrose

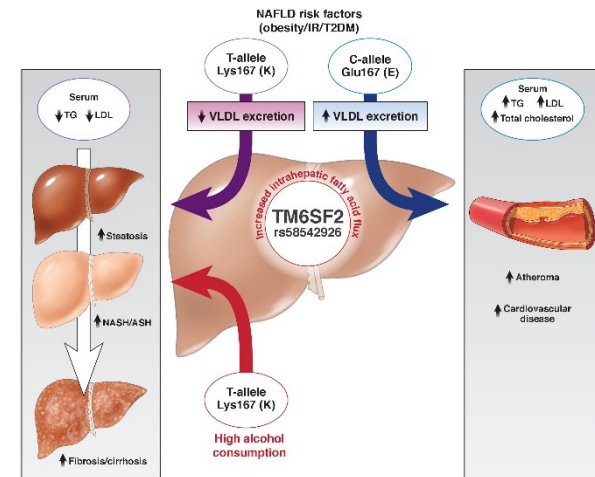
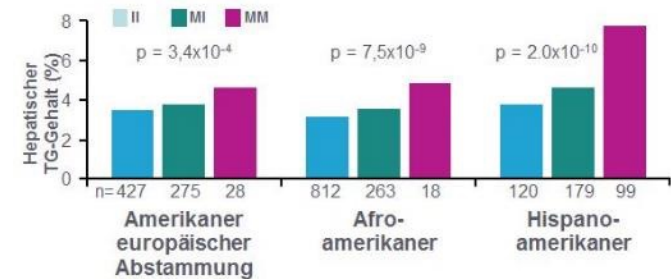
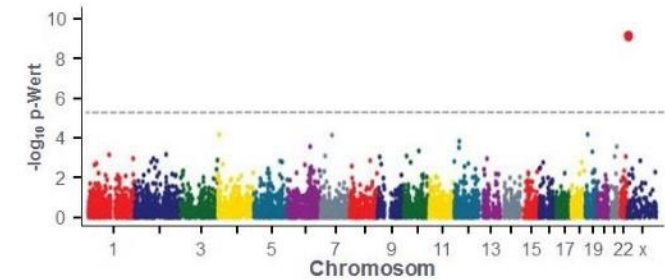
- 70% der Patienten mit Fettleber haben normale Transaminasen
- Fettgehalt in der Leber korreliert mit dem Risiko der Entstehung eines Diabetes mellitus

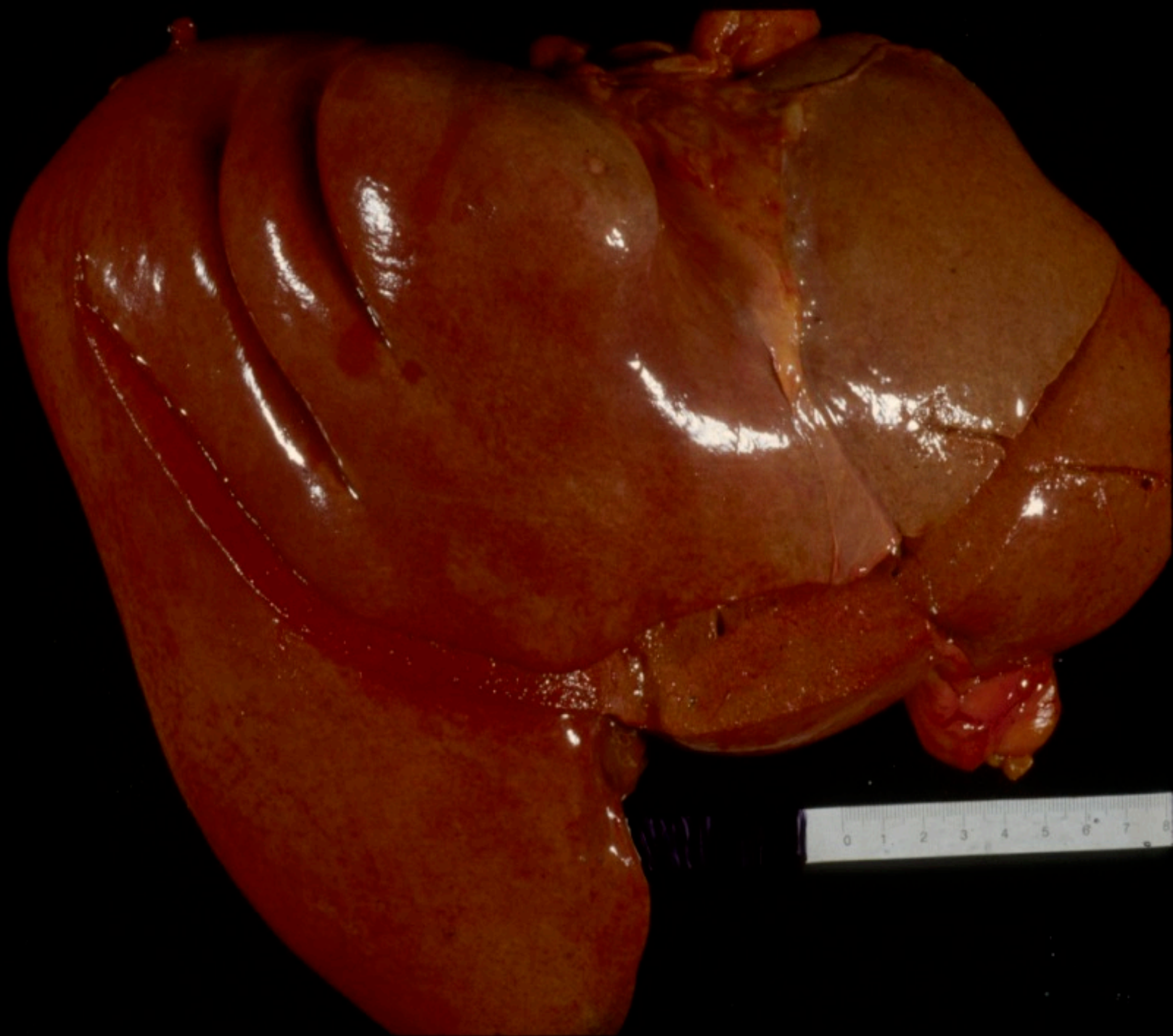
Kumulative Diabetes-Inzidenz



Genetische Faktoren beeinflussen Erkrankungsausprägung

- Genetische Varianten beeinflussen die Erkrankungsausprägung und die Risiken des Progresses
- Zu den am besten untersuchten Genen zählt **PNPLA3** (Adiponutrin)
- TM6SF2 beeinflusst das Risiko einer NASH und Arteriosklerose gegenläufig



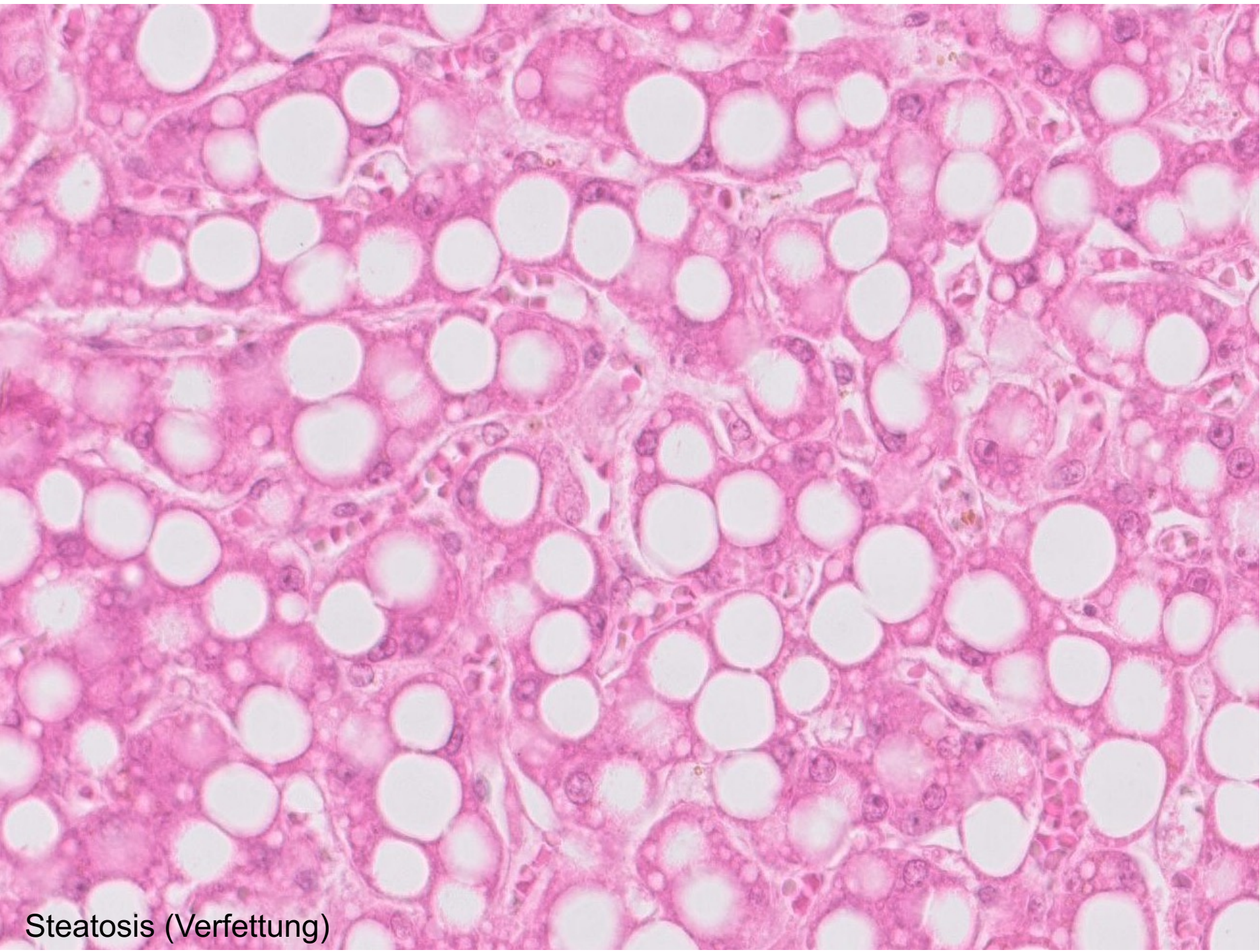


Normales Leberparenchym
(+Stauung)

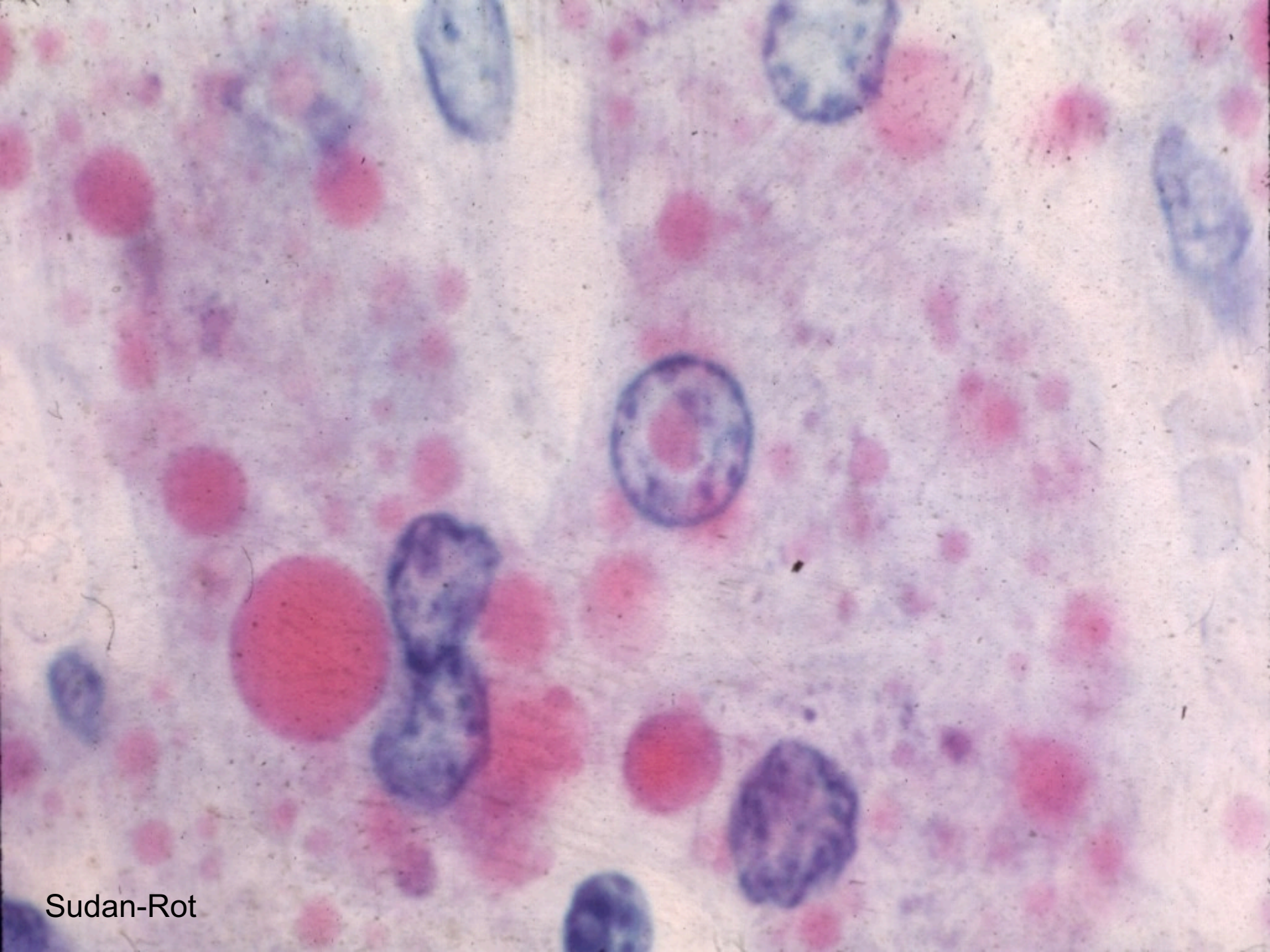
Fettleber



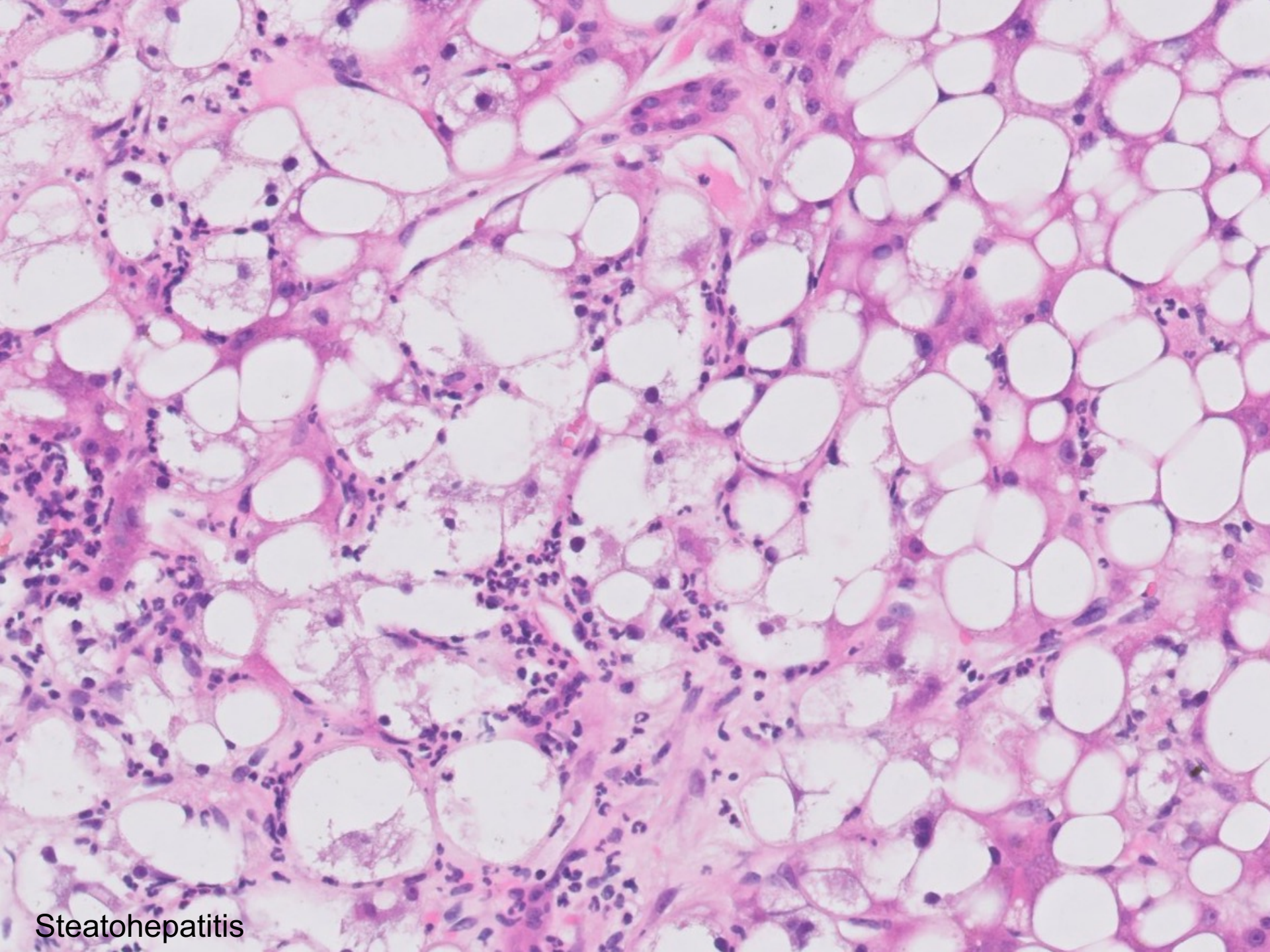
Unterschied Leberverfettung / Fettleber?



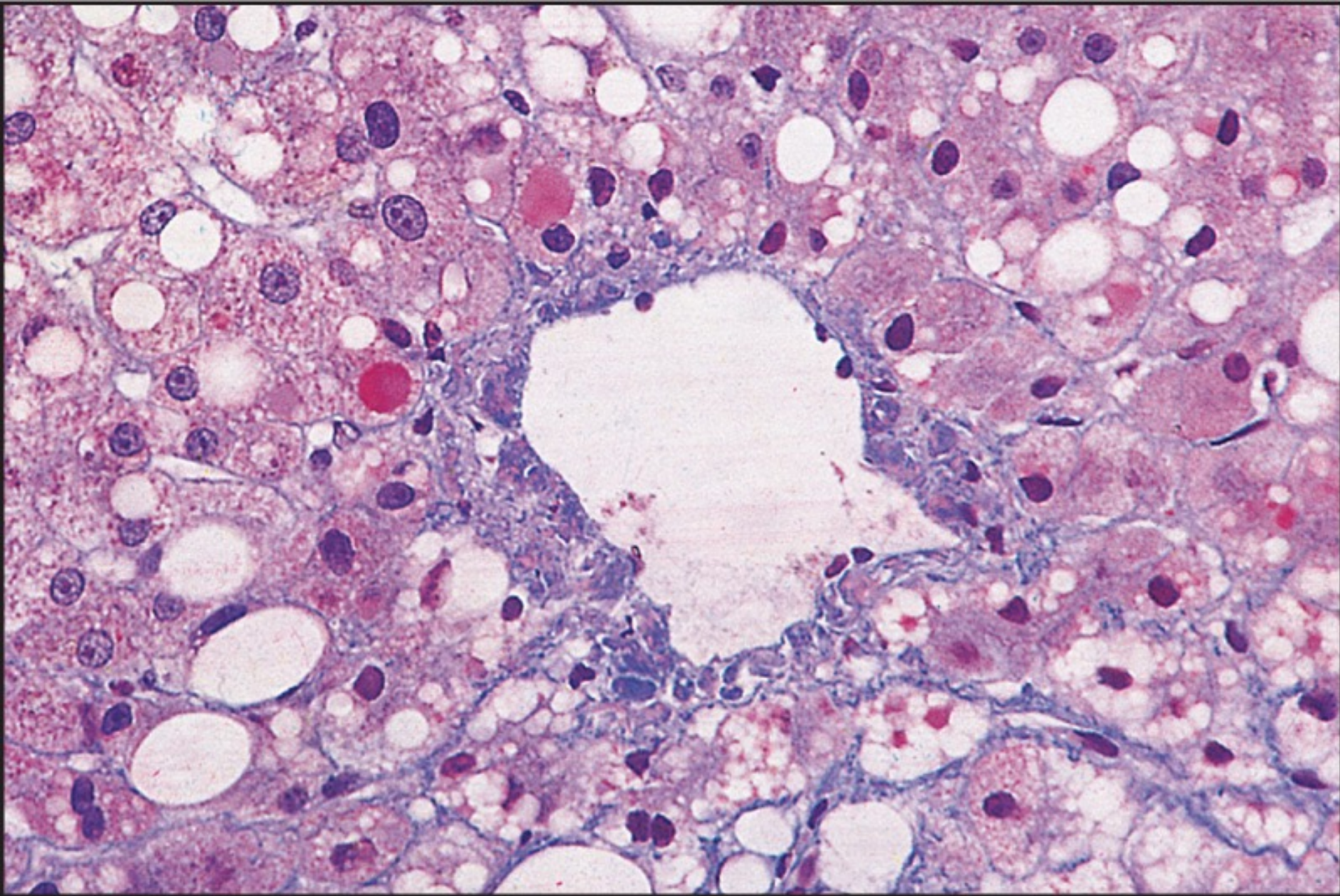
Steatosis (Verfettung)



Sudan-Rot



Steatohepatitis



© Elsevier Ltd. MacSween's Pathology of the Liver 5e.

perizentrale Fibrose + Megamitochondrien (keine signifikante Entzündung)

Mallory (-Denk) Bodies

- Vorkommen:

- ASH, NASH, M. Wilson, PBC, med.-tox. Schädigung

- Aufbau

- Keratin 8 / 18
- Ubiquitin
- p62 (Sequestome 1)
- HSPs (70, 25)

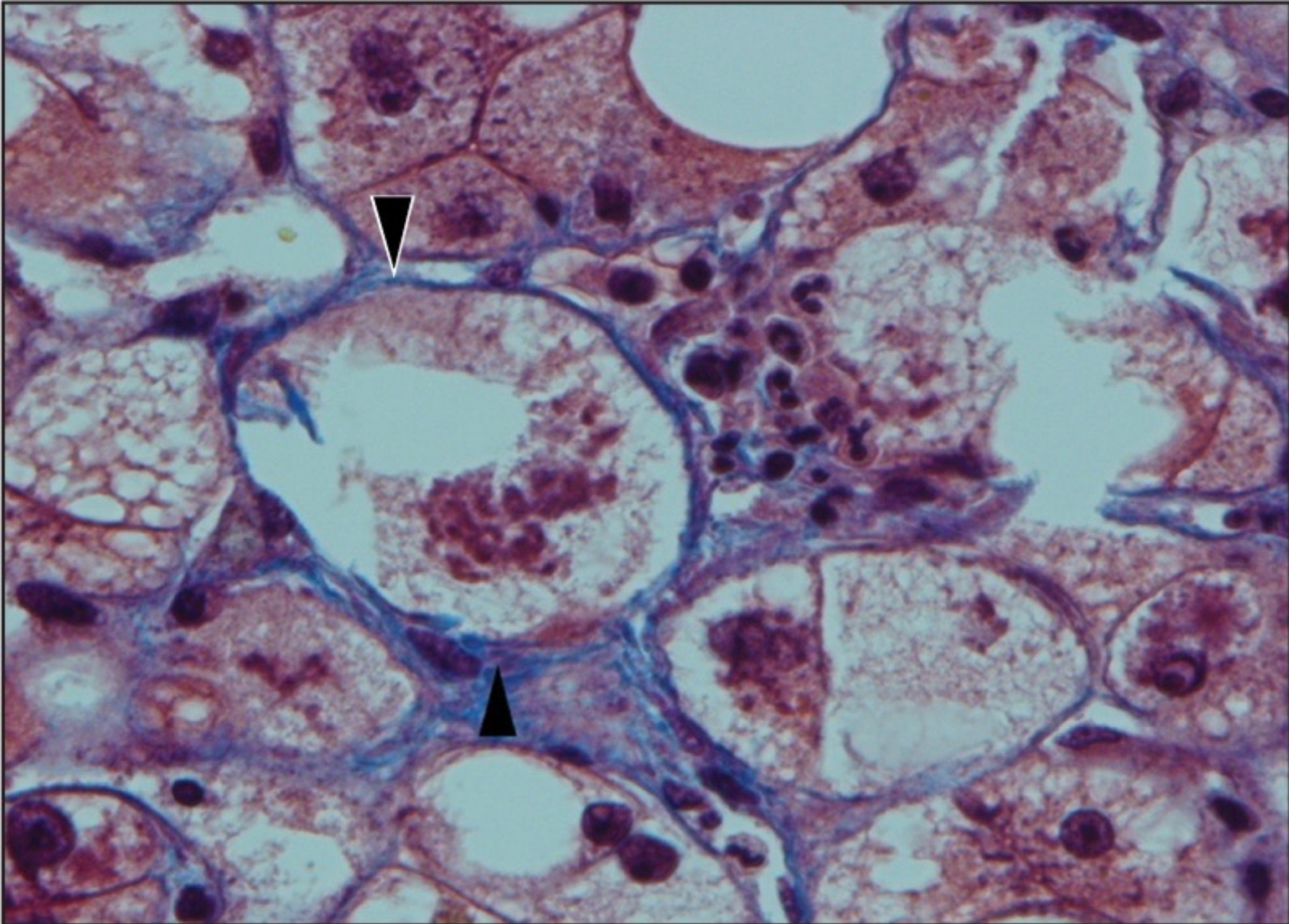
→ chron. Schädigung

→ Zytokeratinbildung gestört

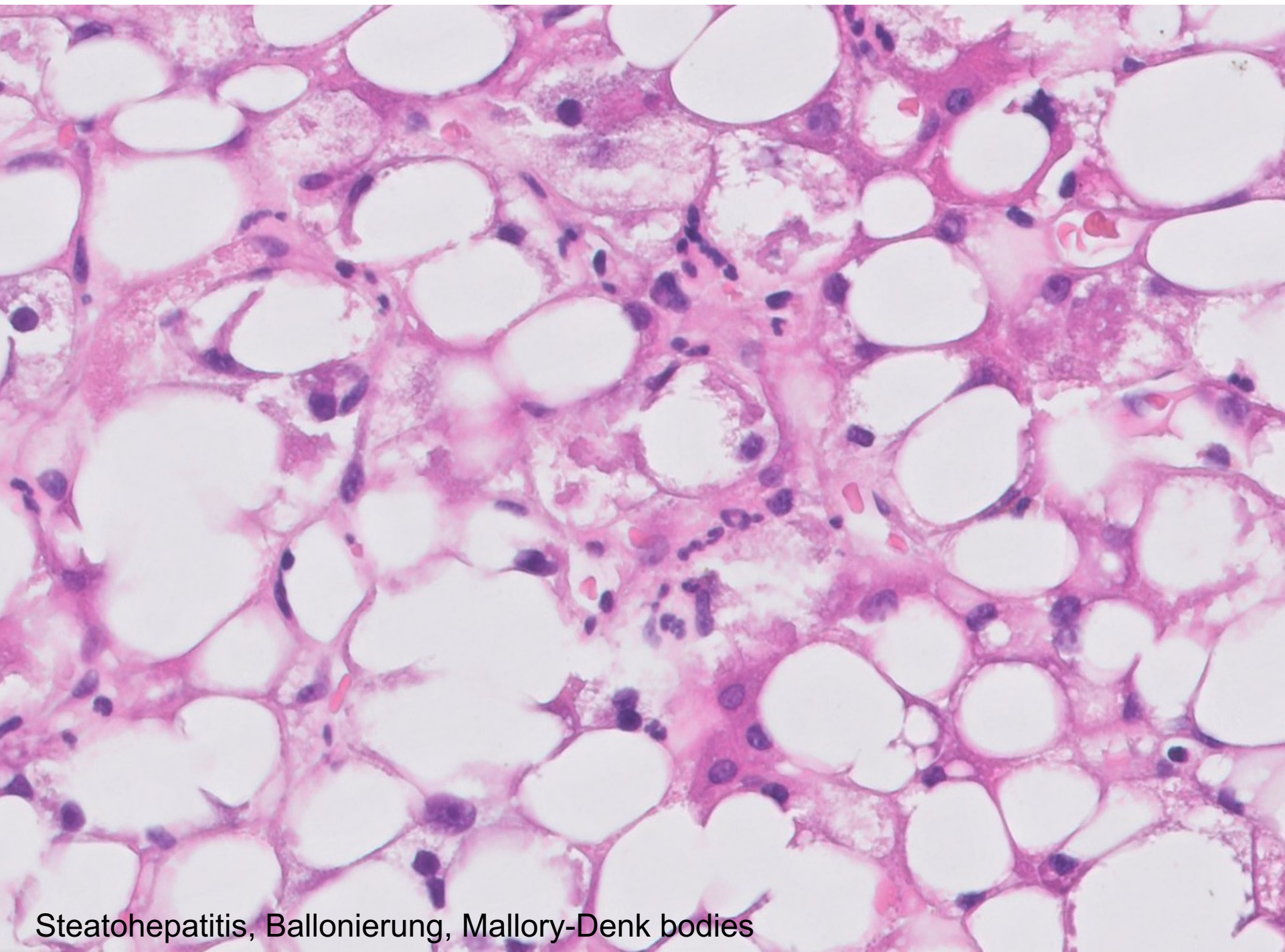
→ Störung des IF-Netzwerkes durch Ballonierung der Hepatozyten



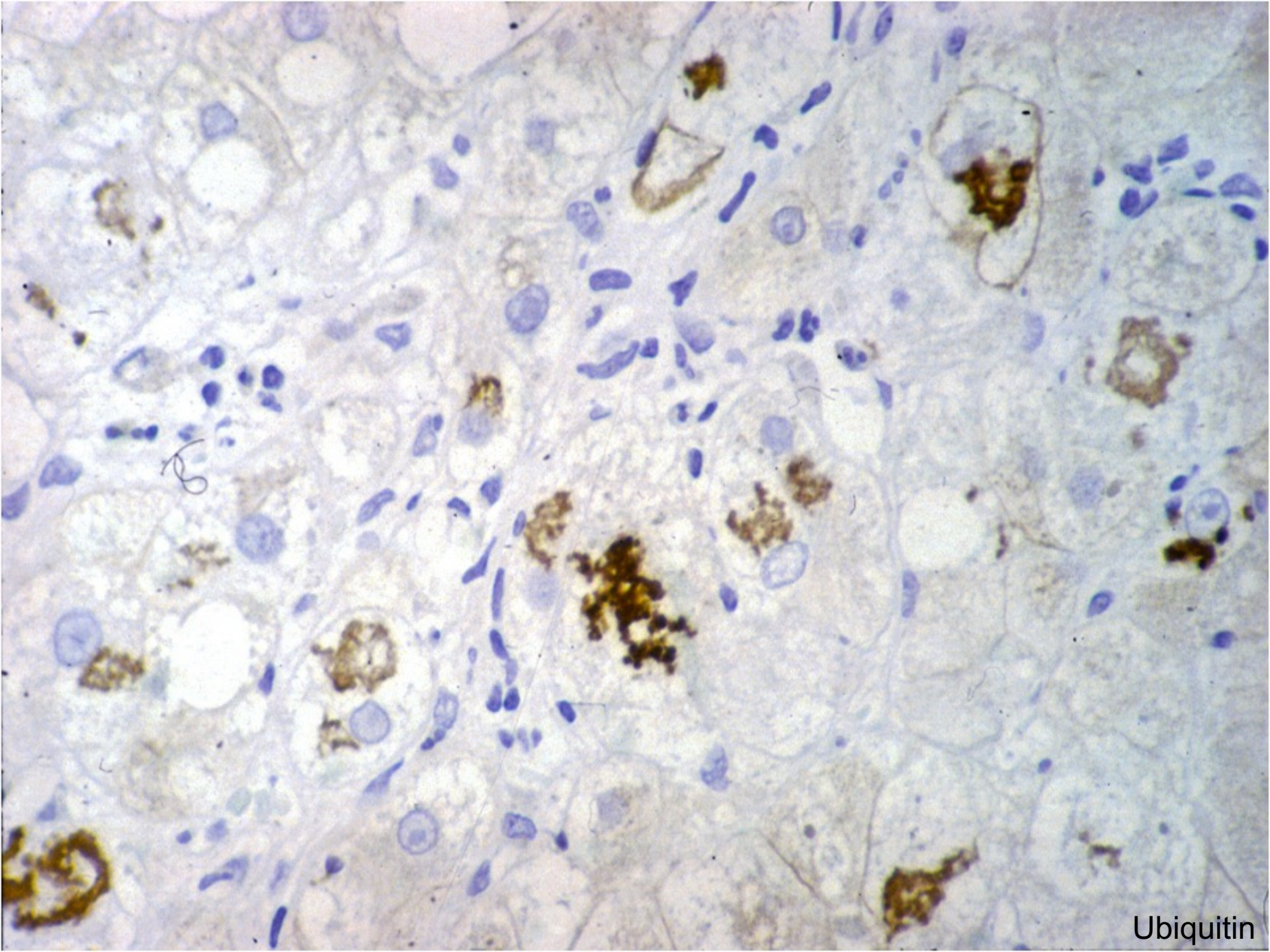
fehlgefaltete und aggregierte Zytokeratine können
akkumulieren und *Mallory (-Denk) Bodies* bilden



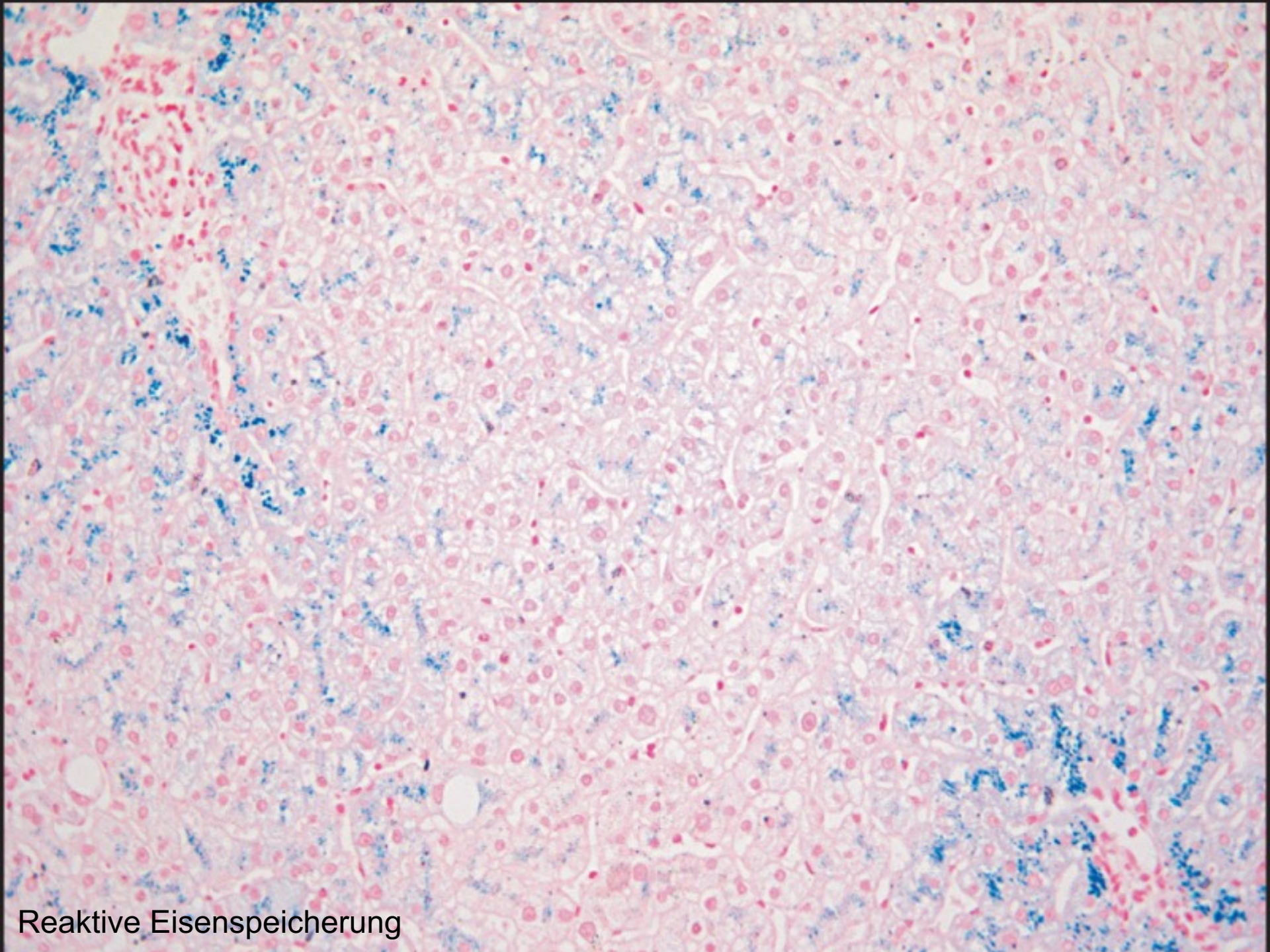
Mallory Body



Steatohepatitis, Ballonierung, Mallory-Denk bodies

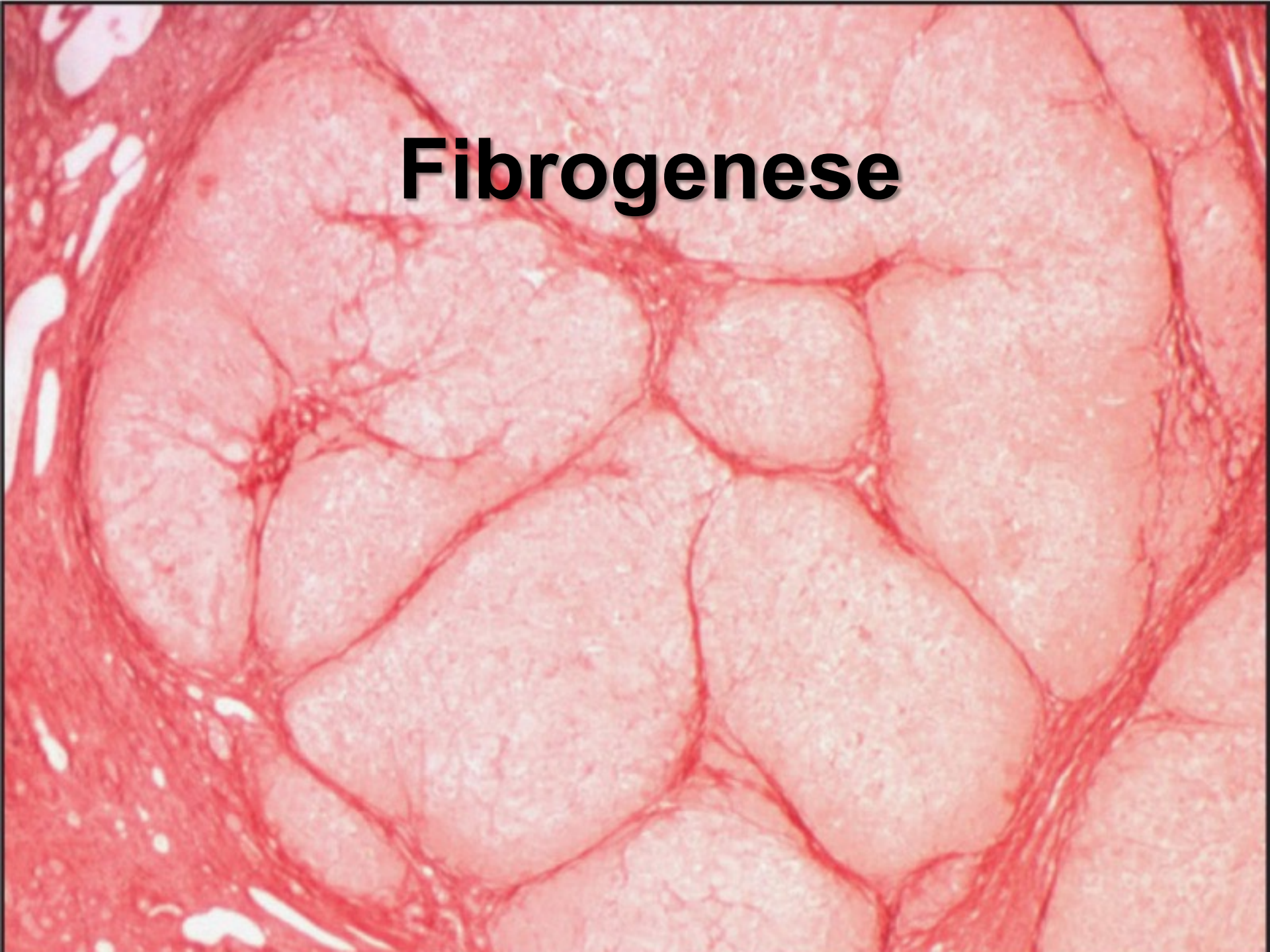


Ubiquitin

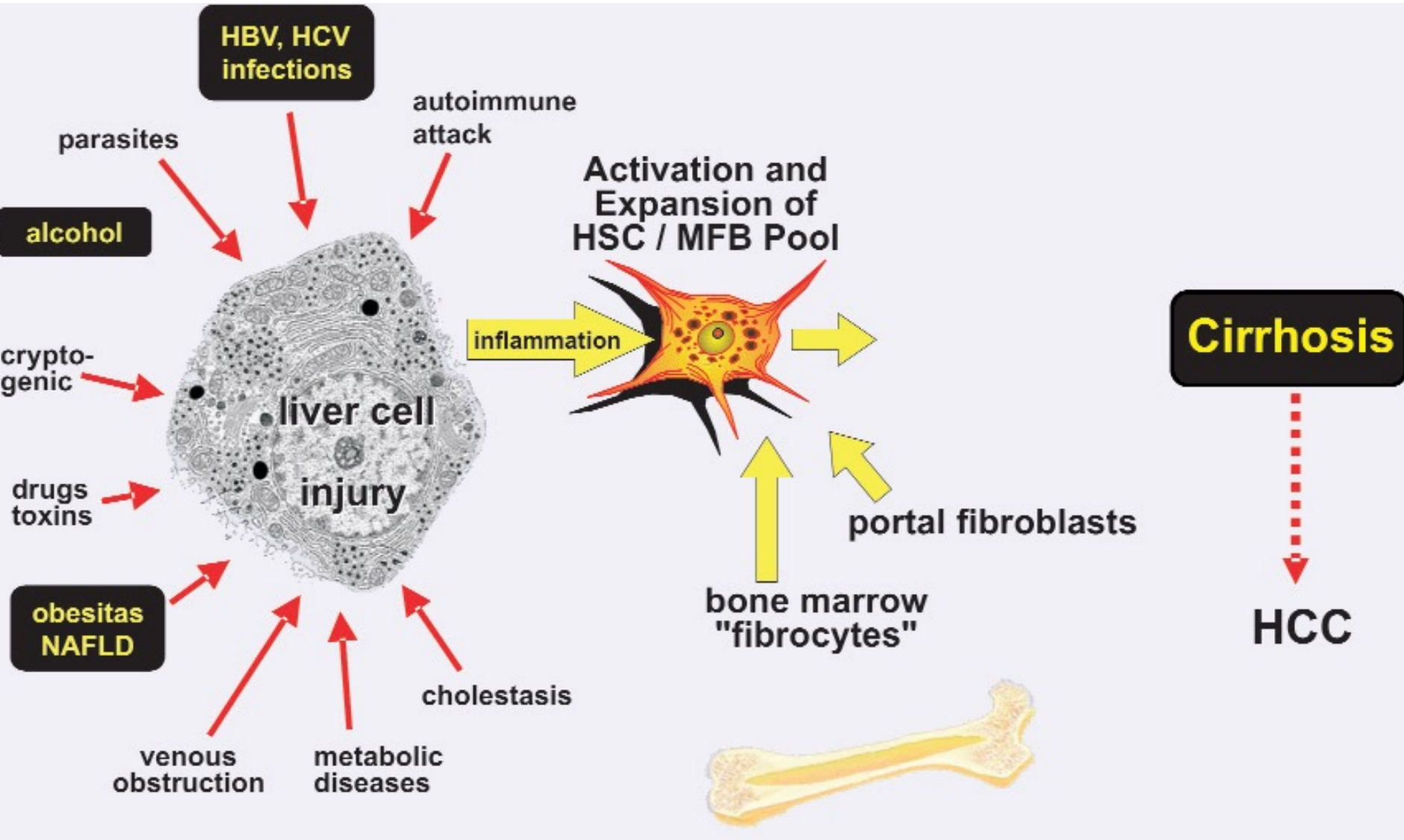


Reaktive Eisenspeicherung

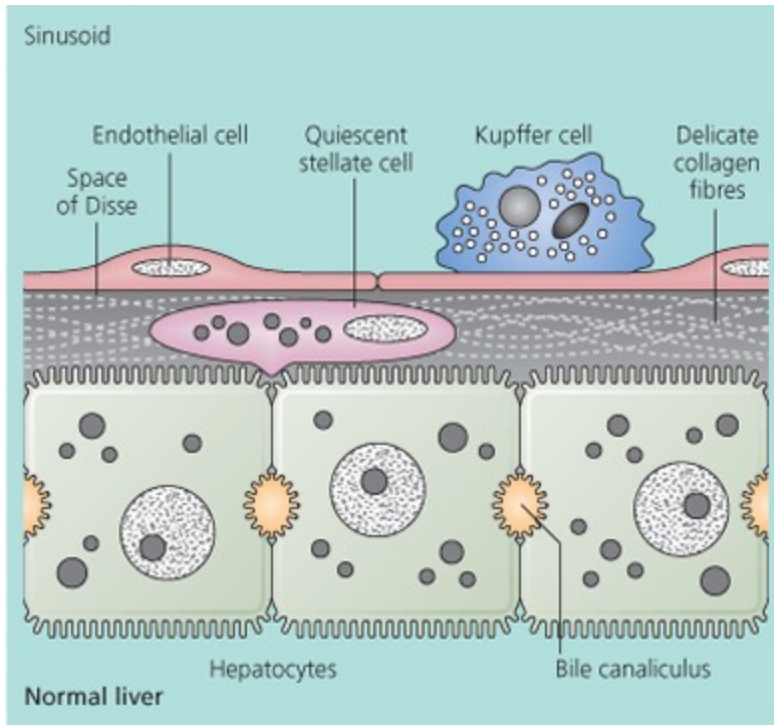
Fibrogenese



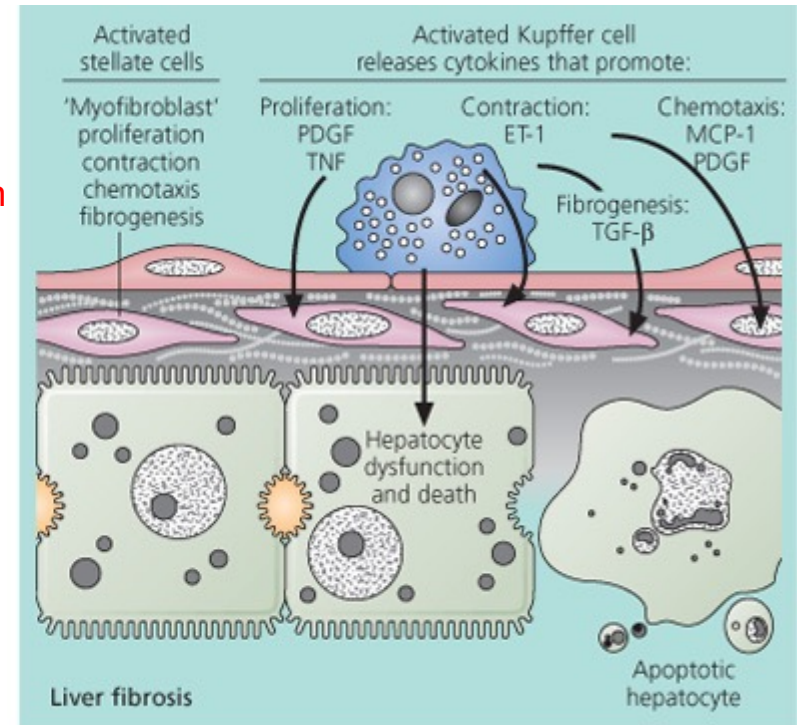
Hauptrolle in der hepatischen Fibrogenese: Hepatische Sternzellen (HSCs)



Lokalisation der hepatischen Sternzellen (HSCs) in der Leber



Leberschaden



- ECM-Produktion
- Kontrolle des sinusoidalen Tonus
- Produktion von Wachstumsfaktoren + Zytokinen
- Vitamin A – Speicherung
- Regeneration

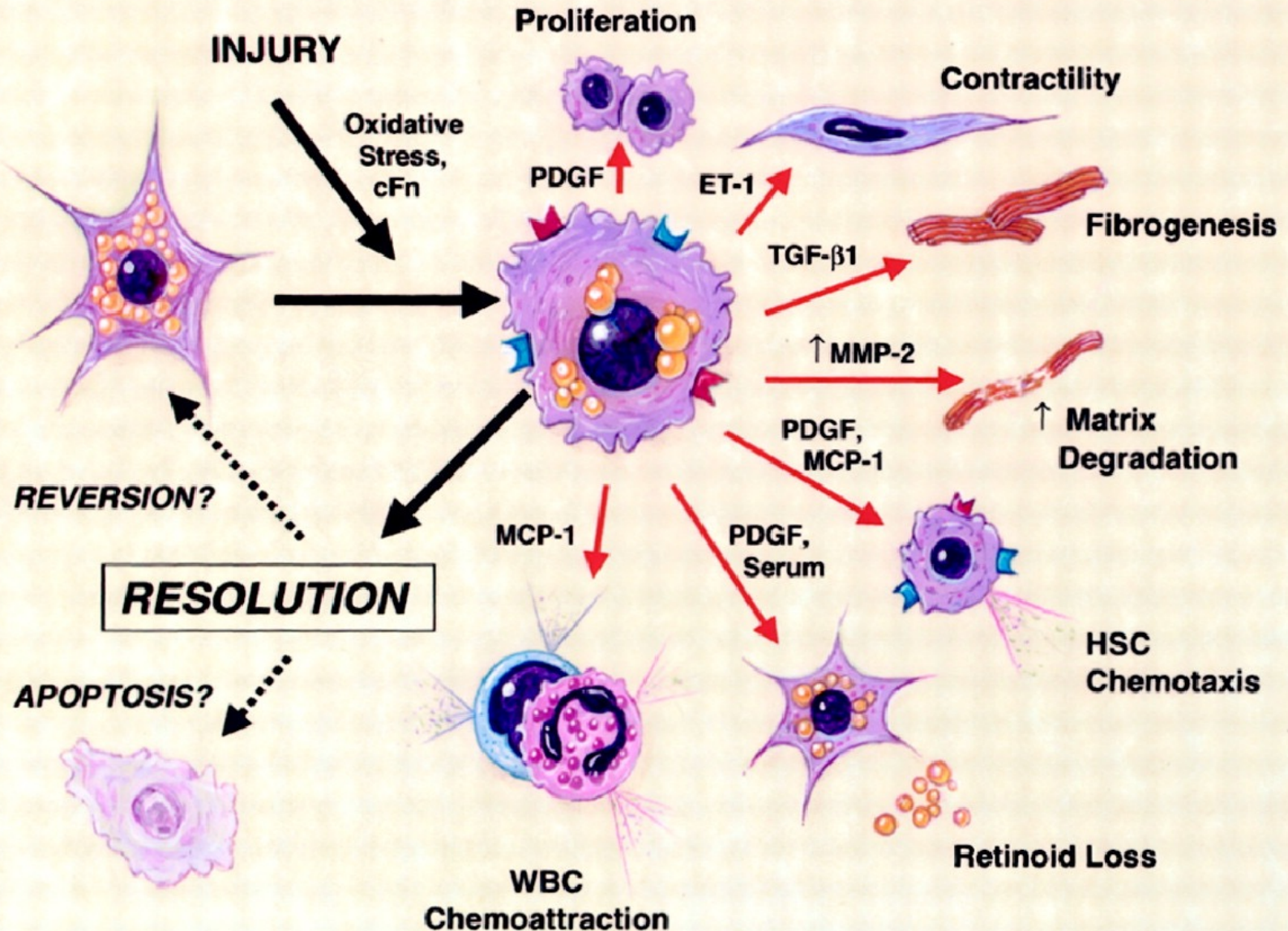
ECM – Produktion ↑
→ Fibrose

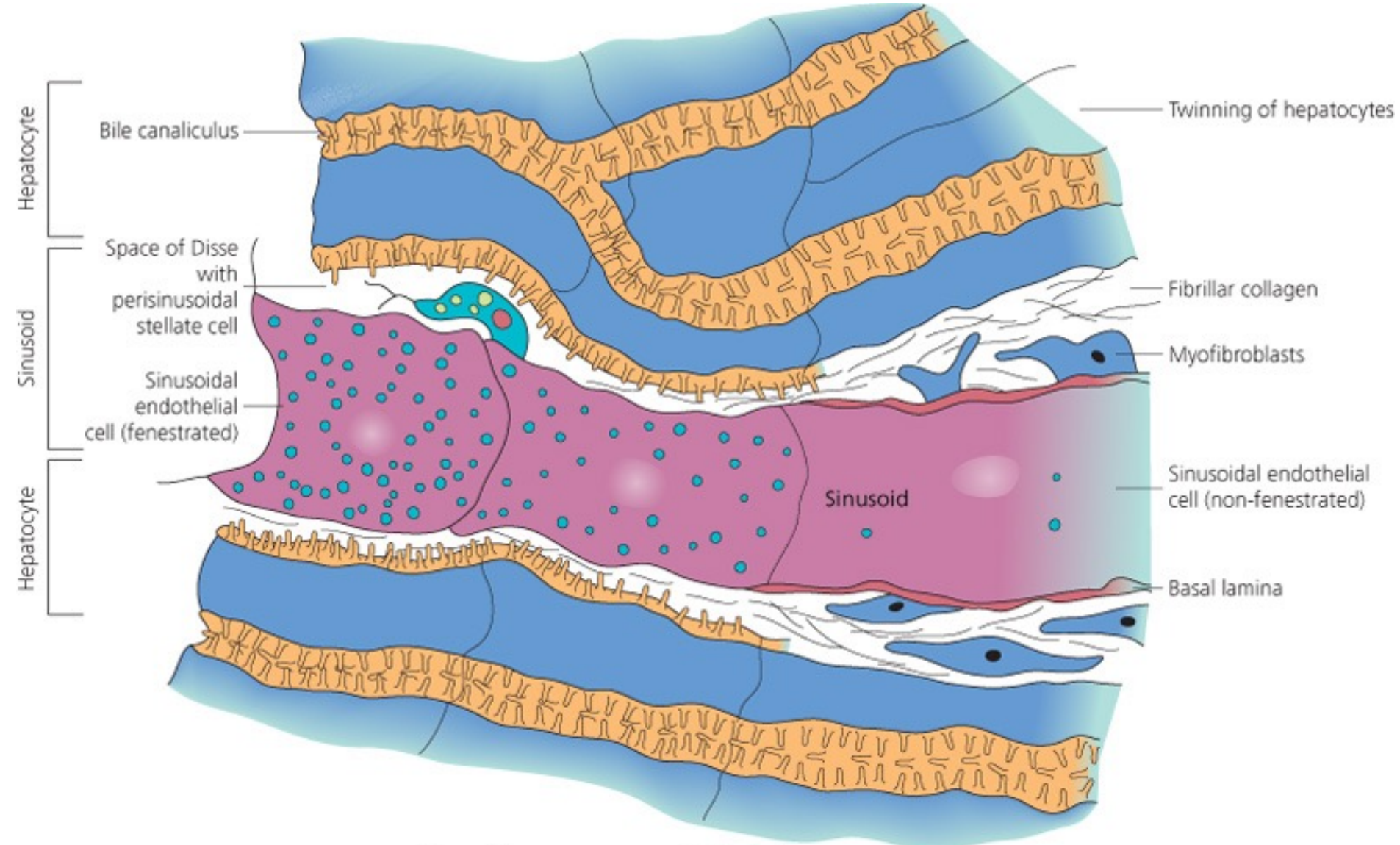
INITIATION

- Transcriptional events
- Paracrine stimulation
- Early ECM changes

PERPETUATION

- Increased cytokine secretion
- Receptor tyrosine kinase upregulation
- Accelerated ECM remodeling





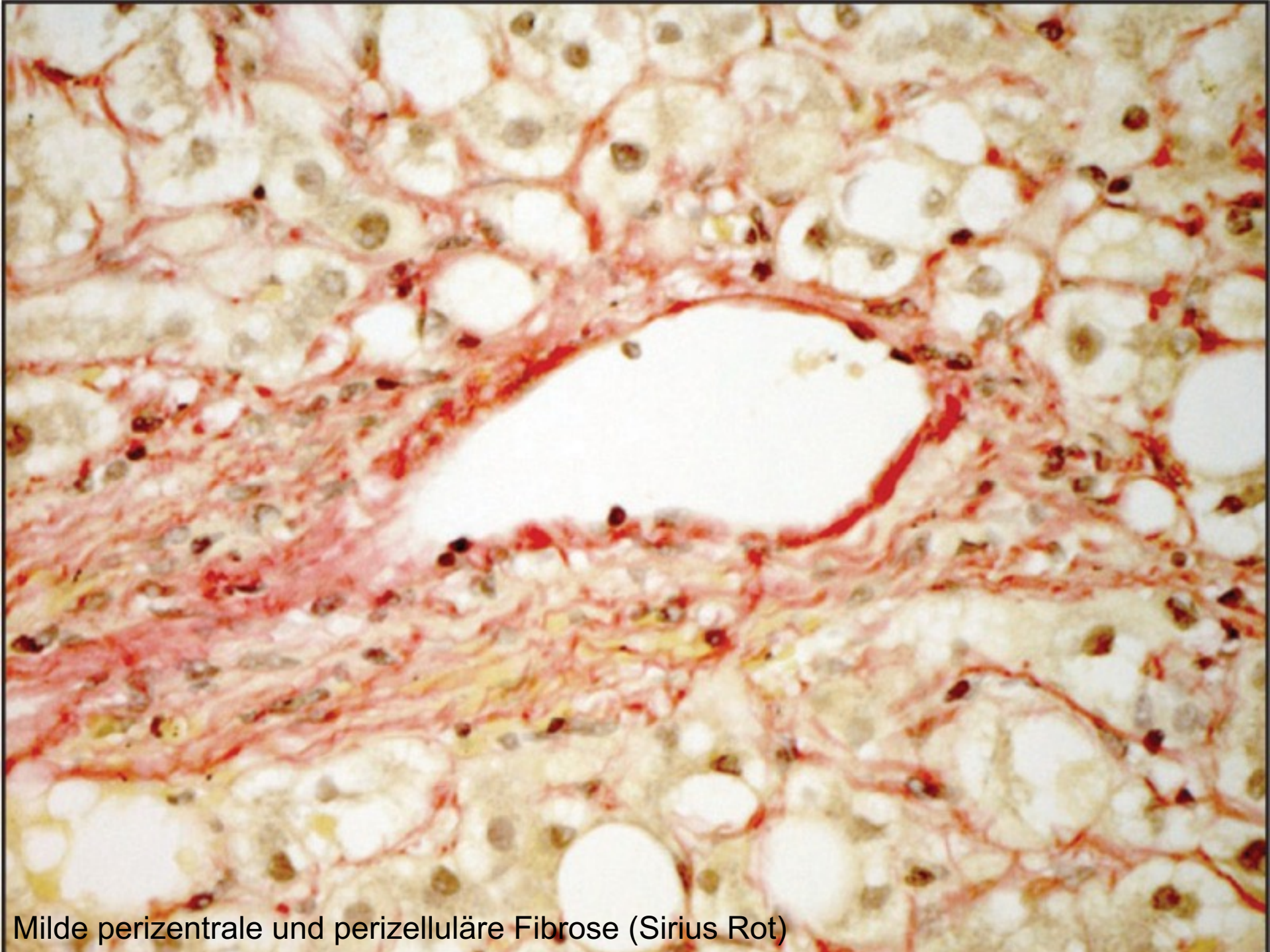
Normal liver

- Fenestrated endothelium
- No basement membrane
- Fat-storing perisinusoidal stellate cell
- Sparse reticular collagen
- Microvilli on hepatocyte basal surface

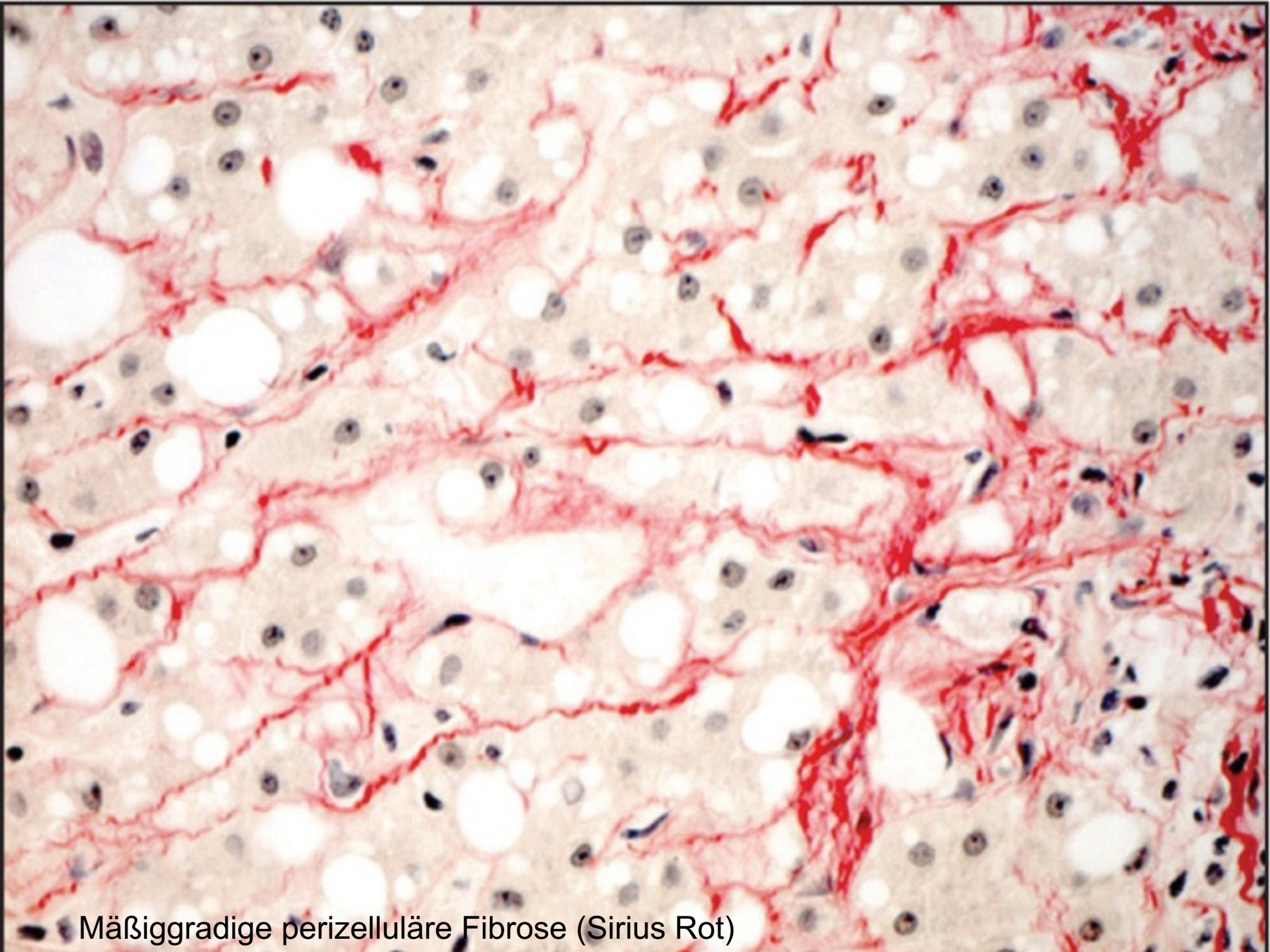
Cirrhotic liver

- Loss of endothelial fenestrations
- Acquisition of basal lamina
- Proliferation of myofibroblasts
- Deposition of extracellular matrix and fibrillar collagen
- Loss of microvilli on hepatocytes

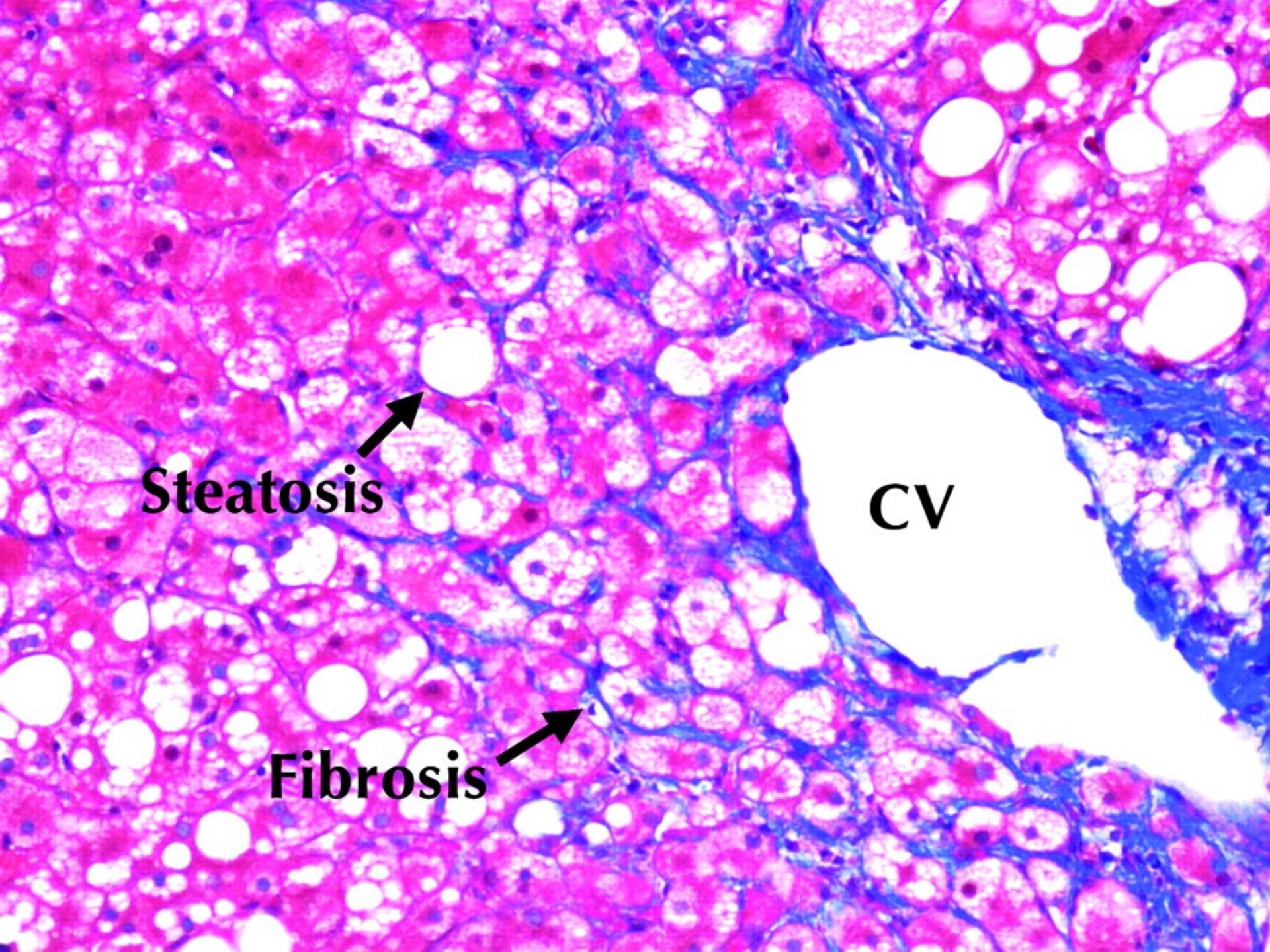
Capillarization



Milde perizentrale und perizelluläre Fibrose (Sirius Rot)



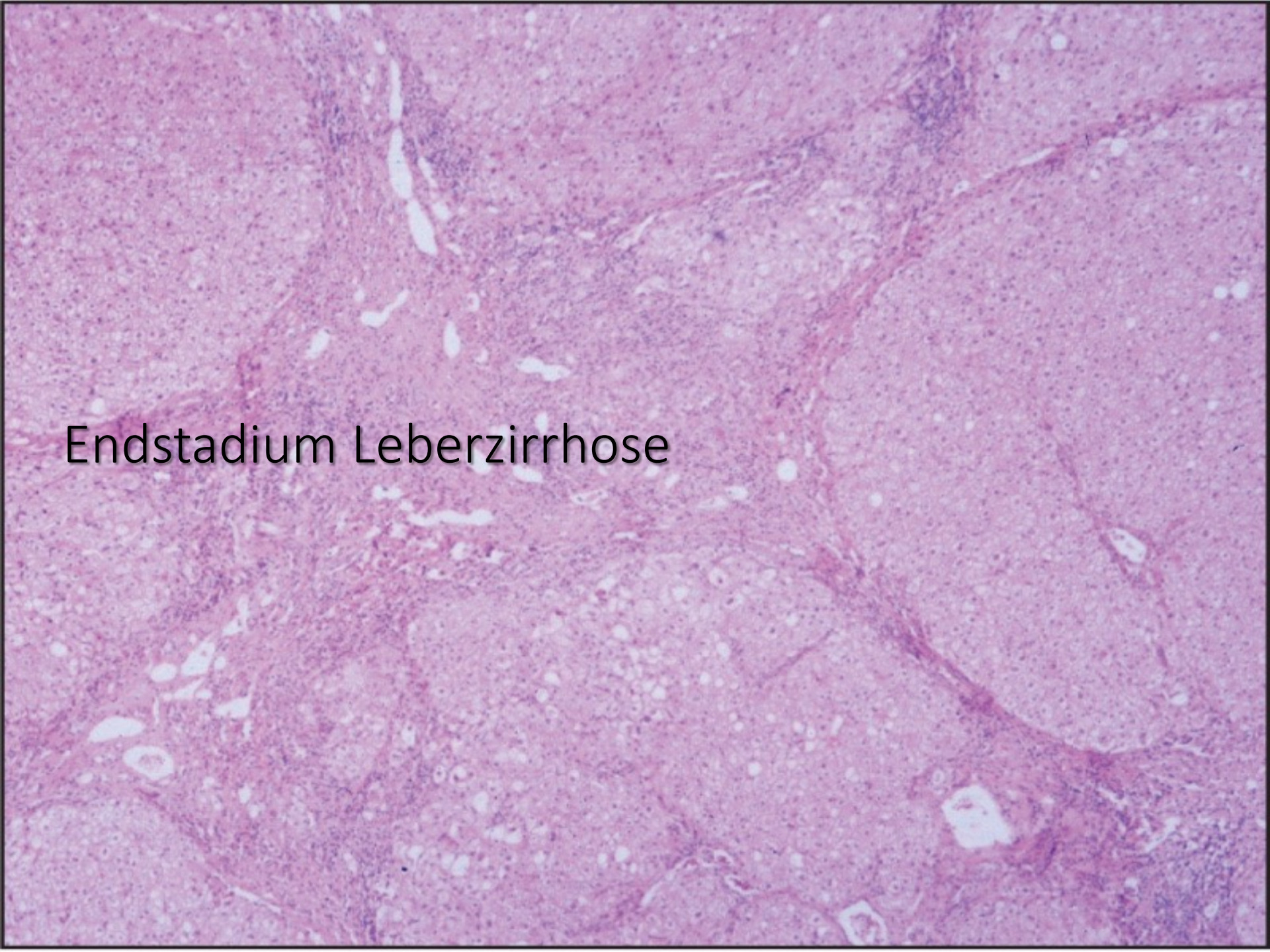
Mäßiggradige perizelluläre Fibrose (Sirius Rot)



Steatosis

CV

Fibrosis



Endstadium Leberzirrhose

This histological slide shows liver tissue in the end stage of cirrhosis. The normal liver architecture is completely lost, replaced by dense, irregular bands of fibrous connective tissue (pink) that divide the remaining liver parenchyma into small, disorganized nodules. The nodules contain hepatocytes that appear atrophic and are separated by thickened trabeculae. Numerous small, pale, irregular spaces are visible, representing dilated bile canaliculi or small cysts. The overall appearance is one of severe structural damage and architectural distortion.

Histologie der Steatohepatitis

- Steatose:
 - Überwiegend makrovesikulär
 - Betonung der Zone 3
- Ballonierung:
 - Zerstörung des Zytoskeletts
 - Ausdruck einer schweren Zellschädigung
- Entzündung
 - Lobulär
 - Gemischtes Infiltrat mit granulozytärer Komponente
 - Lipogranulome
 - Meist nur lockere, gemischtzellige, portale Infiltration

- Fibrose:
 - Perisinusoidal, „Maschendrahtfibrose“
 - Unscharfe, feingliedrig ausfasernde portale Fibrose
 - Zentralvenensklerose
 - Typischerweise kleinknotige Zirrhose mit unscharfen Septen und breiten Narbenfelder mit inkarzerierten Hepatozyten
- Mallory (-Denk) Bodies:
 - Zytoplasmatische Intermediärfilament-Kondensationsprodukte
- Sonstiges:
 - Peribiliäre Basophilie von Hepatozyten
 - Geringe Eisenspeicherung
 - Cholestatische/cholangitische Veränderungen

Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)
Alkoholische Steatohepatitis (ASH)

- Die Ätiologie einer Steatohepatitis ist nur aufgrund der Histologie nicht eindeutig zu eruieren
- Wichtig sind klinische Informationen:
 - Alkoholkonsum
 - Adipositas
 - Diabetes mellitus
 - metabolisches Syndrom
 - Medikamente

NASH bei Medikamenteneinnahme

Es wird geschätzt, dass weniger als 2% der NASH-Fälle auf Medikamente zurückgehen

Drugs implicated in NASH

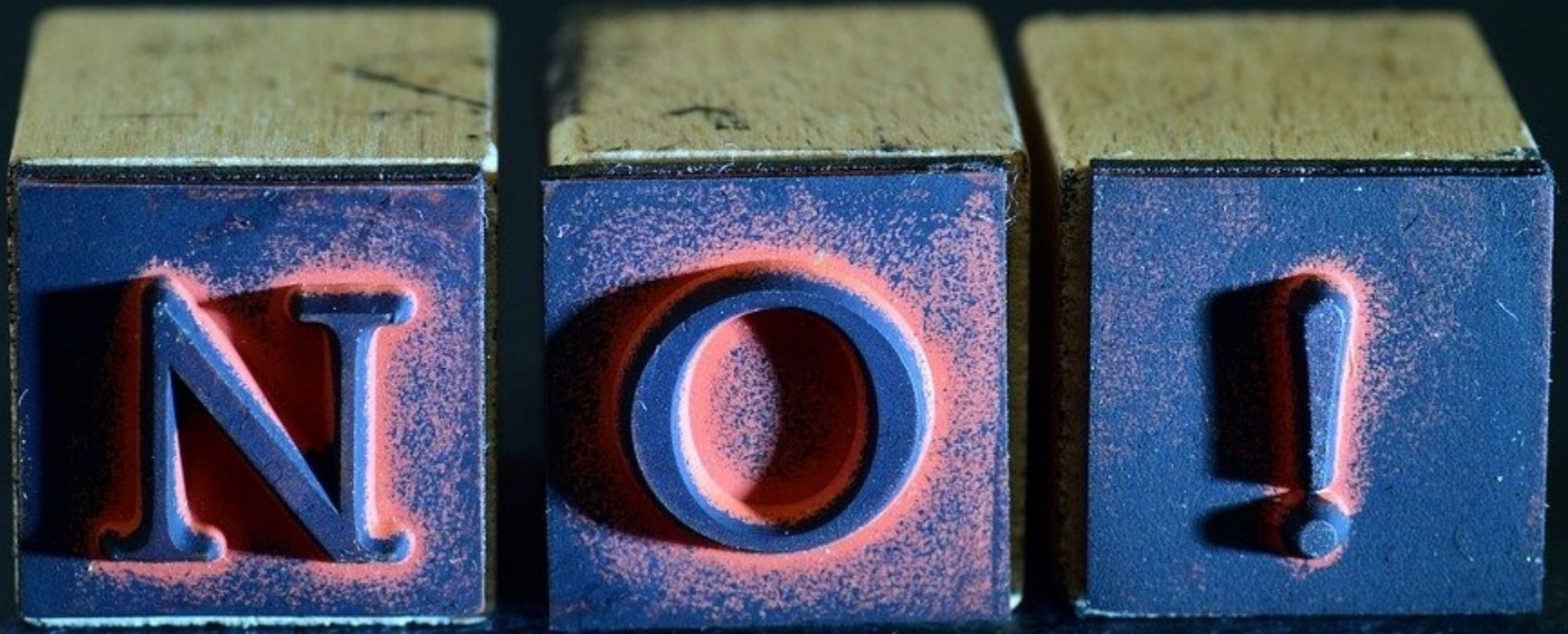
Nifedipine
Diltiazem
Tamoxifen
Oestrogens
Corticosteroids
Methotrexate

Toxins implicated in NASH

Industrial solvent dimethylformamide
Paint thinners and solvents
Petrochemical exposure
Rapeseed cooking oil
Cocaine

(nach MacSween's)

Ist eine Fettleber immer pathologisch??



Haie haben eine physiologische Fettleber!



Weißer Haie haben wenig äußeren Speck, sie speichern große Mengen Fett in ihrer Leber, um genug Energie für weite Strecken vorhalten zu können. Bis zu einem Viertel ihres Körpergewichts kann das Gewicht ihrer Leber ausmachen, sie besteht gefüllt zu etwa 90 Prozent aus reinem Fett. Haie besitzen keine Schwimmblase wie andere Fische, diese Funktion übernimmt ihre Leber, sie sorgt für Auftrieb und reduziert das Gewicht des Hais im Wasser drastisch.