

# **PATHOLOGIE der LEBER I.**

---

Dr. Andras Kiss  
Semmelweis Universität, Budapest  
II. Institut für Pathologie

den 01. und den 05. Februar 2016

# **PATHOLOGIE der LEBER**

---

## **Geschichte:**

- **Hippokrates erkennt die „epidemische Gelbsucht „**
- **Brief von Papst Zaccharias an HI. 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**

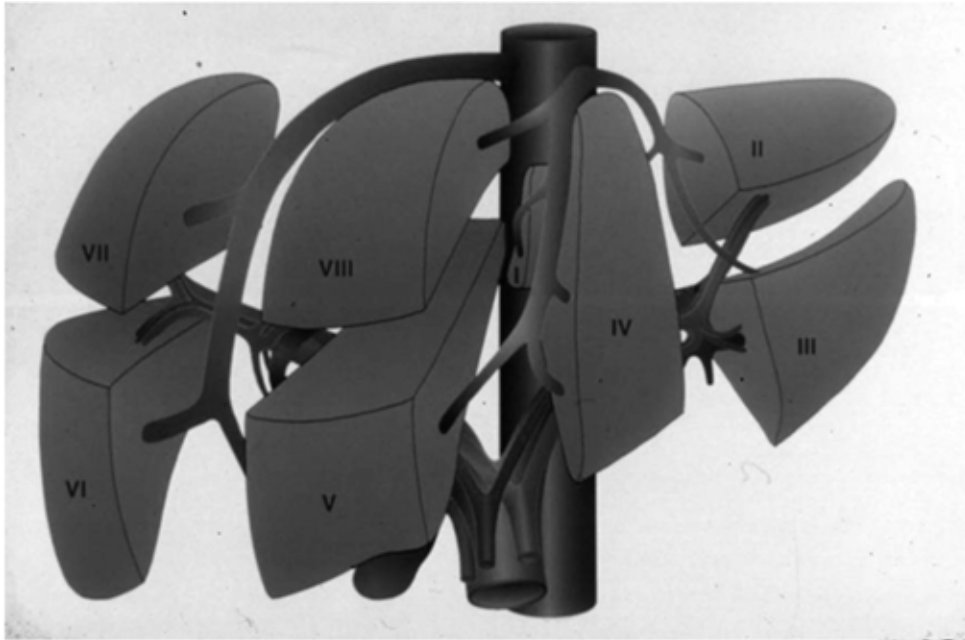
## **Fortgeschrittene Leberkrankheiten:**

- **Ascites, Einblutungen der Haut**
- **Varicositas oesophagei**

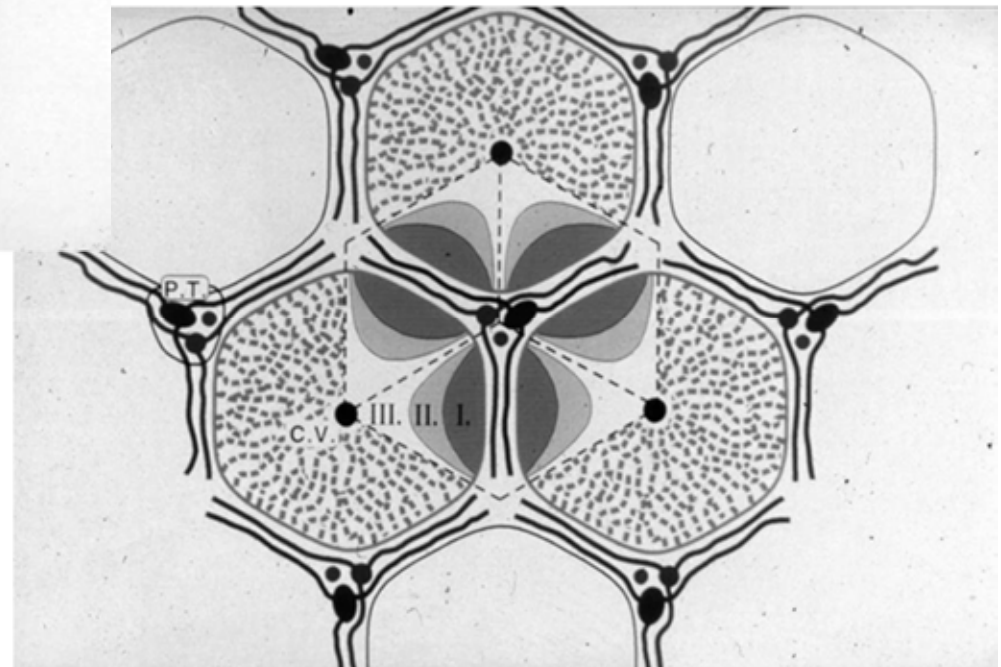


# Struktur

---



- Lobulus
- Azinus
- Modul (2005, ?)



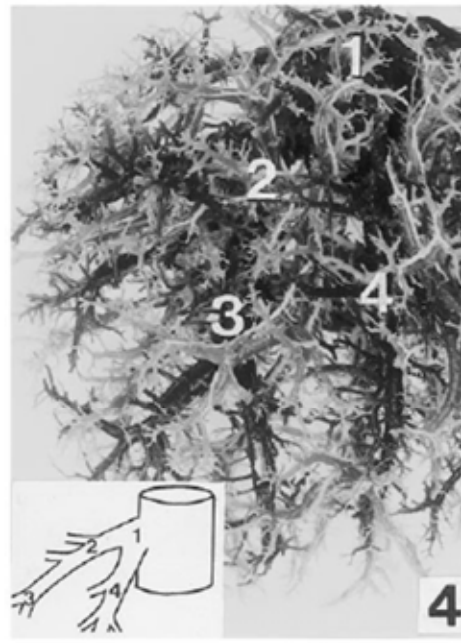
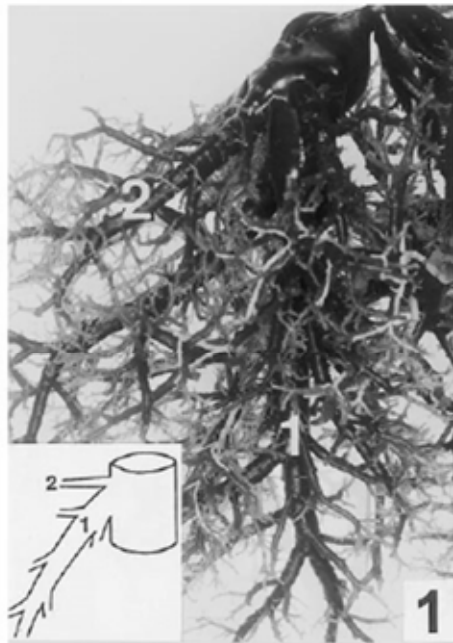


Fig. 1. Type I (anterior view). 1, long main trunk, the SRHV receiving tributaries from both sides; 2, tributary from segment VII entering the SRHV close to the hepatocaval confluence.

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

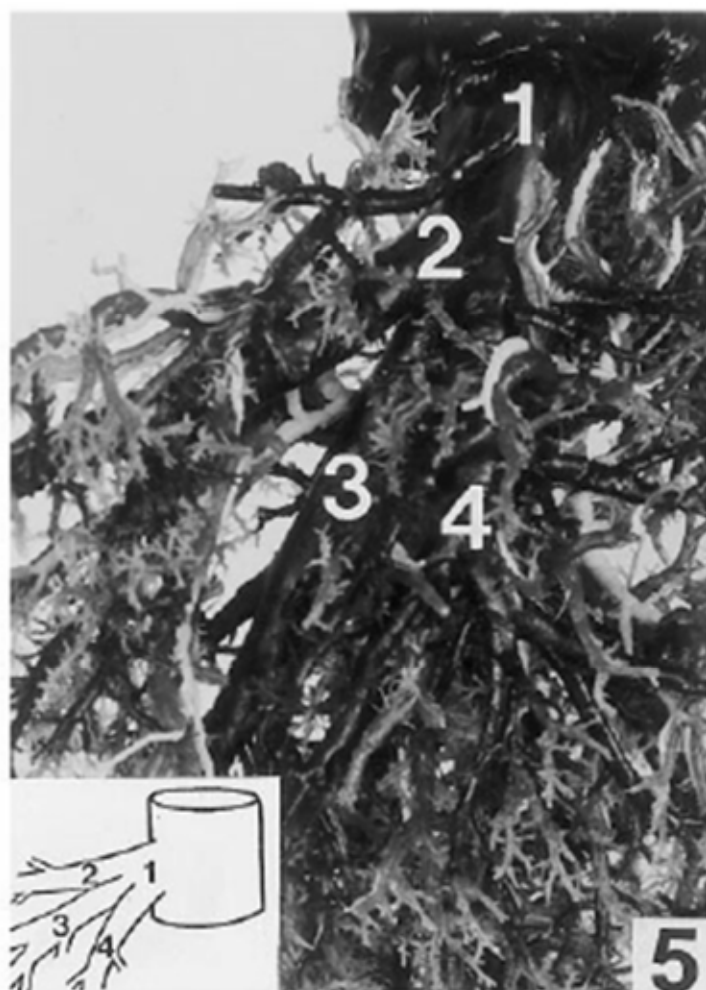


Fig. 5. Subtype IIIb (anterior view). 1, short main trunk and the distal confluence; 2, posterolateral tributary from segment VII; 3, posteroinferior tributary from segment VI; 4, anteromedial tributary from the anterior sector.

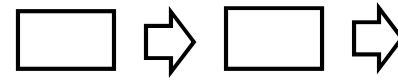
Fig. 6. Type IV (anterior view). 1, short main trunk and the distal confluence; 2, tributary from segment VII; 3, tributary from segment VIII; 4, IRHV.

*J. Anat.* (2006) 197, pp. 407–409, with 6 figures. Printed in the United Kingdom

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

LUCIO DE CECCHIS<sup>1</sup>, MARIJA HRIBERNIK<sup>2</sup>, DEAN RAVNIK<sup>3</sup> AND ELDAR M. GADŽIJEV<sup>4</sup>

# 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**



Leberbioptat



Phys. Salzlösung - Glass  
Das Material nass zu halten



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



Leberbioptat in der Kasette,  
auf dem nassen Grund

## HE Färbung. Zirrhose und chronische Hepatitis

PAS

E-PAS

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

„ground glass „  
Hepatozyten

HBsAg(Immunhistochemie )



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

Sinusoid

Kupfer Zelle



Normal Leber - Scanning Elektronmikroskopie

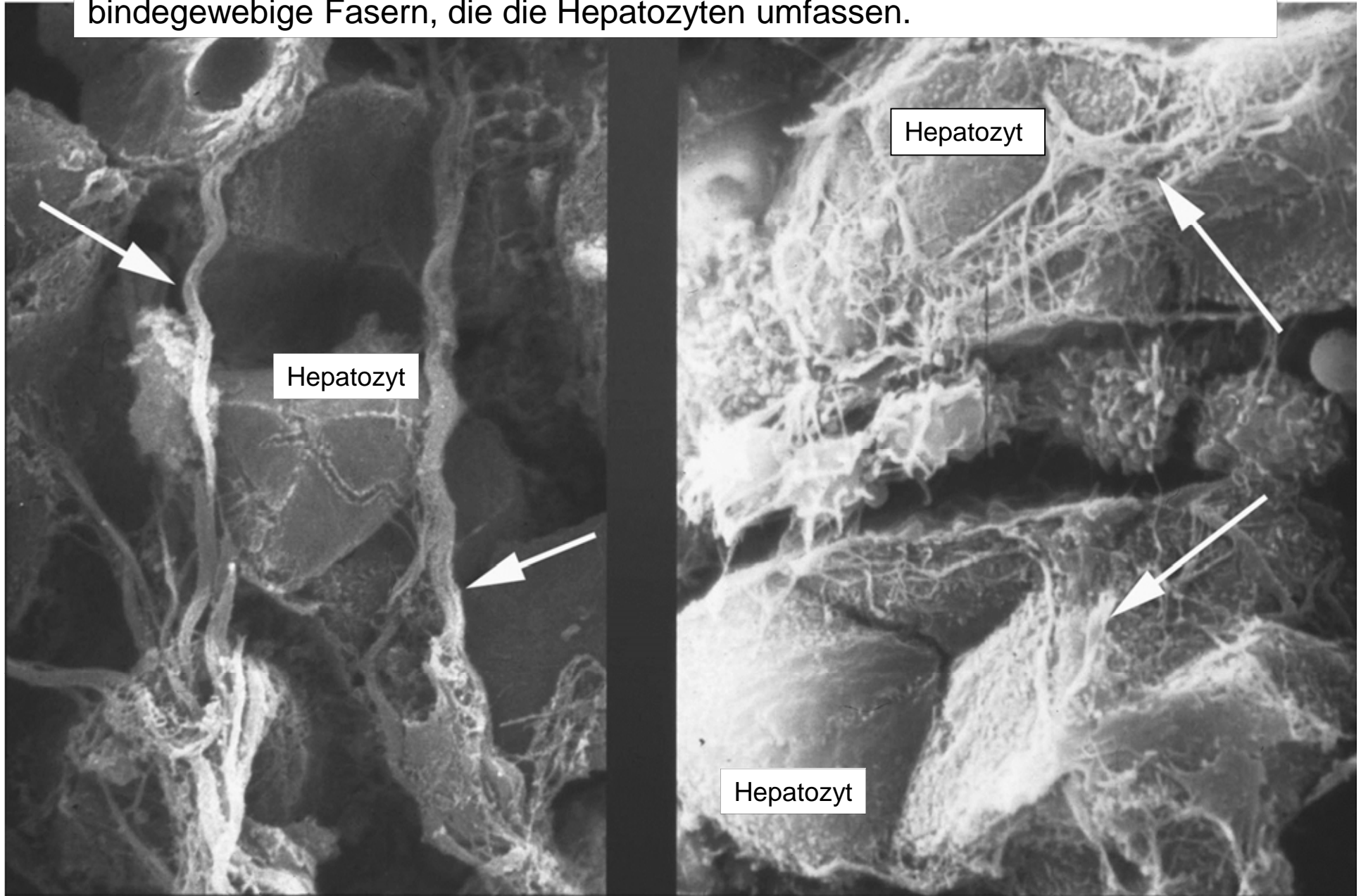
Hepatozyt

Sinusoid

Gallenkapillare



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

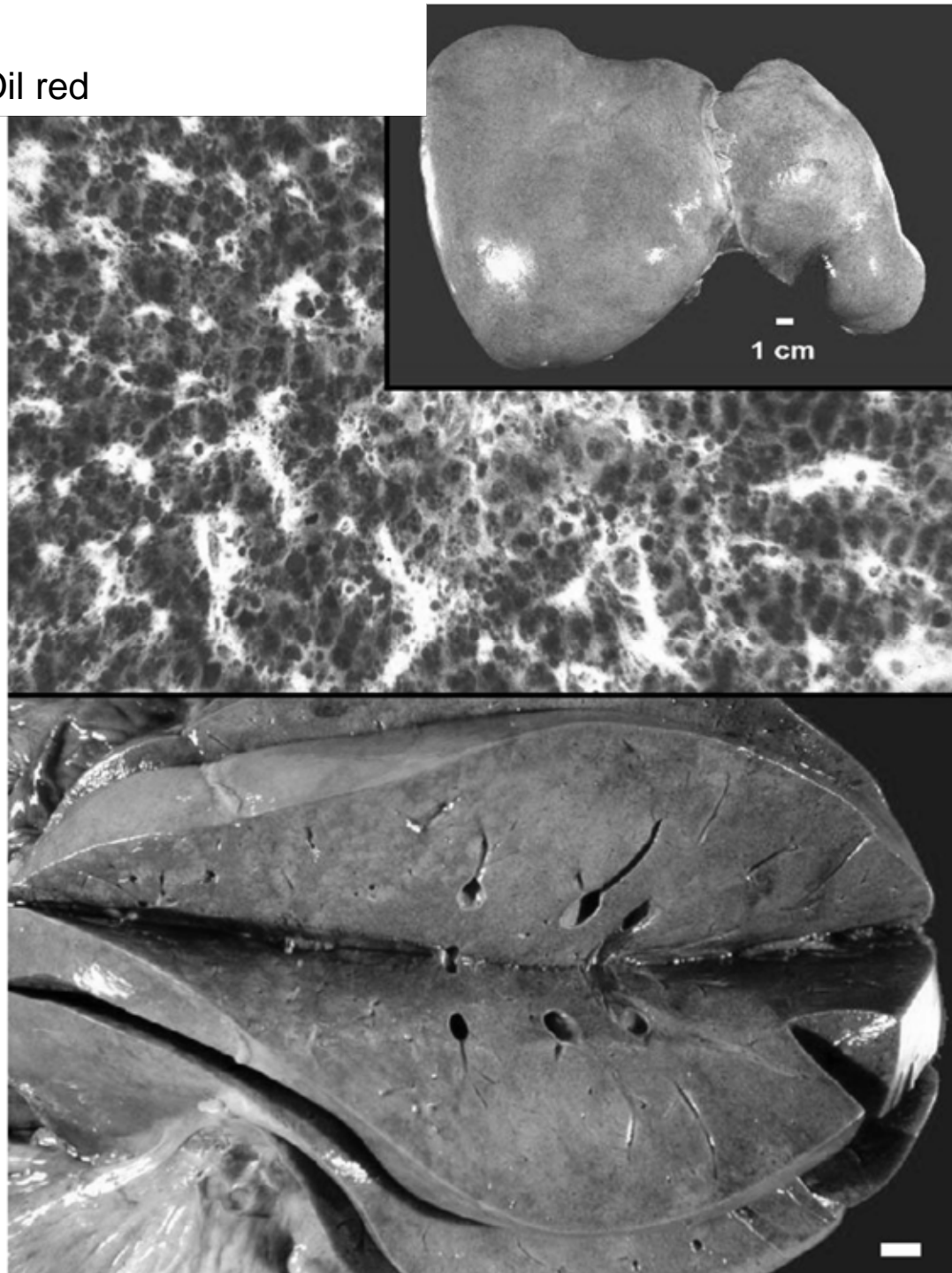
## DEGENERATIVE VERÄNDERUNGEN(2)

---

- 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

# 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 Kindern: neonatale o. Riesenzell Hepatitis)

(bei Erwachsenen: fulminante Hepatitis)

- Wilson Krankheit.

PELD score (Kinder):

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

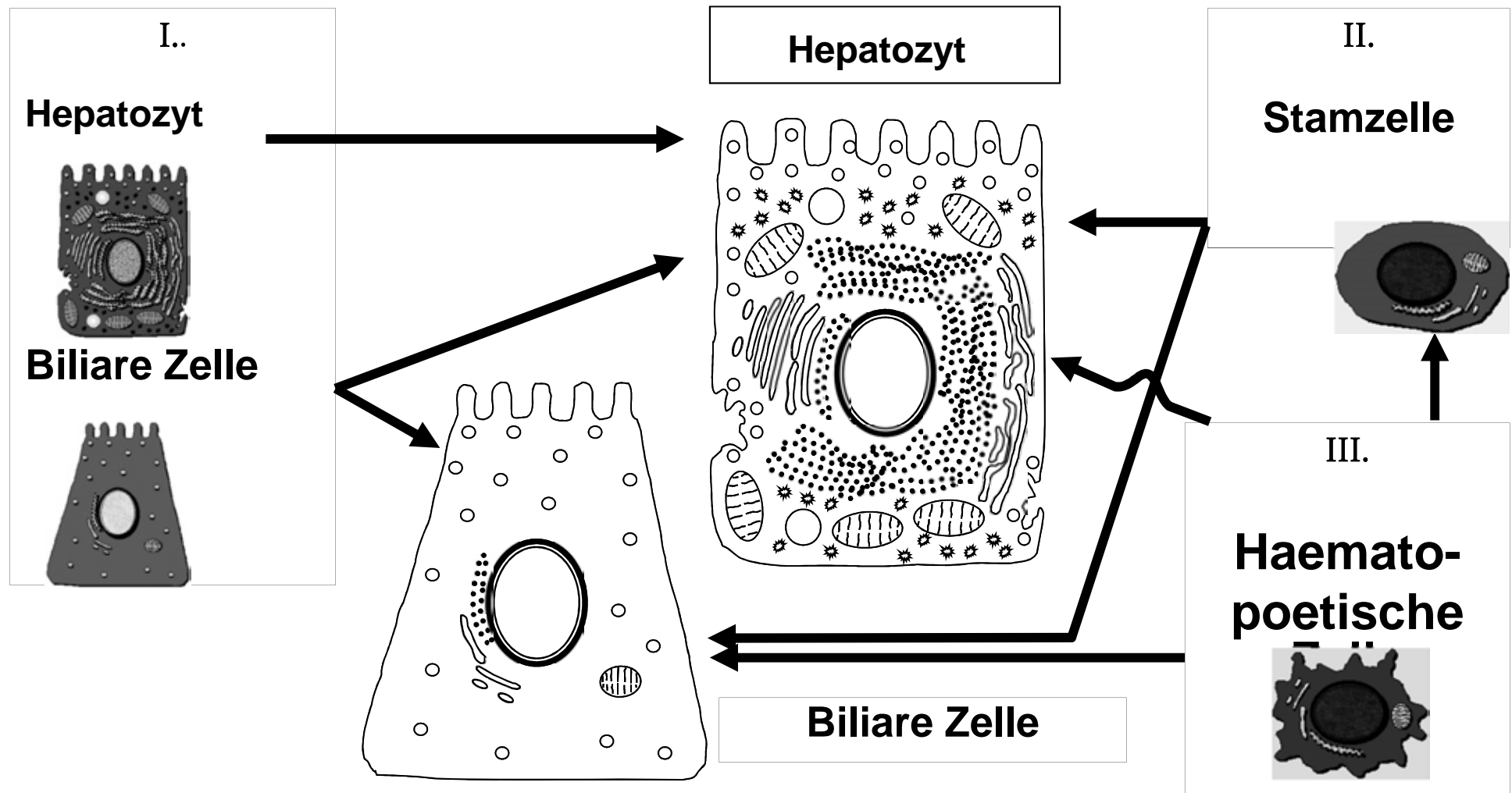
(if pt < 1 year: scores for patients listed for liver transplantation before the patient's first birthday continue to include the value assigned for age (< 1 Year)

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
- Hämochromatose
- 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

# 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 + multisystemische 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 Hyperbilirubinämie, 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
- Leberbiopsie: 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

*Adam J. Kaye,<sup>1</sup> Elizabeth B. Rand,<sup>1</sup> Pedro S. Munoz,<sup>1</sup> Nancy B. Spinner,<sup>1</sup> Alan W. Flake, and<sup>1</sup> Britta M. Kamath*

**ABSTRACT**

**Objective:** Alagille syndrome (AGS) frequently presents with neonatal jaundice and can include other causes of high  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT) cholestasis, most notably biliary atresia. As a result, infants with AGS may undergo intraoperative cholangiogram and even Kasai procedure. The aim of this study was to assess the hepatic outcomes of children with AGS who underwent the Kasai procedure.

**Patients and Methods:** A retrospective review of the AGS clinical database at the Children's Hospital of Philadelphia was performed to identify clinically defined patients with AGS who underwent a Kasai. A cohort of Alagille control subjects was selected with equivalent symptoms of neonatal jaundice and matched for age and presence of cardiac anomaly. JAGGED1 genotyping analysis was performed on available samples. Clinical courses were reviewed. Fisher exact and *t* tests were used for analysis.

**Results:** Of the 43 patients with AGS, 19 underwent a Kasai procedure (K). The control cohort (C) consisted of 36 patients. Total bilirubin measured between 6 and 10 weeks of age in each cohort was equivalent (K: 9.8 mg/dL, C: 8.7 mg/dL). GGT levels were higher in the control group (K: 493.4 U/L, C: 574.4 U/L). Of note, the Kasai cohort had a significantly larger number of liver transplants (K: 9 [47.3%], C: 5 [13.9%],  $P=0.01$ ) and sustained higher mortality (K: 6 [31.6%], C: 1 [2.8%],  $P=0.005$ ). There was no genotypic correlation between the neonatally identified and patients who underwent Kasai.

**Conclusions:** These data suggest that the Kasai procedure, although appropriate for children with biliary atresia, does not benefit children with AGS and actually appears to worsen 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 outcome. An appropriate medical evaluation and particular consideration of AGS is essential before surgical referral in infants with high GGT cholestasis.

**Key Words:** Alagille syndrome, Kasai, transplant

JPGN 2010;51: 319–321

skelton (1). The disease gene is JAGGED1 (JAG1), which encodes a ligand in the Notch signaling pathway. AGS results in significant hepatic morbidity due to profound cholestasis and is an important indication for liver transplantation. Traditionally, the clinical diagnosis of AGS has been based on the criteria established by Alagille et al (2) and includes the histological finding of paucity of the interlobular bile ducts on liver biopsy in association with a minimum of 3 of 5 major clinical features (chronic cholestasis, cardiac disease, skeletal abnormalities, ocular abnormalities, and characteristic facial features). In the majority of infants with AGS, the presenting sign is conjugated hyperbilirubinemia, noted in the first weeks or months of life.

AGS may be misdiagnosed as biliary atresia in early infancy. The variable expression of clinical features may result in minimal or subclinical 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 AGS from other causes of infantile high  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase 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 for AGS, is sometimes performed. A review of the literature reveals several series regarding overall outcomes of AGS, in which a few patients who underwent Kasai are noted, although a matched 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 AGS who were treated with a Kasai procedure. The goals of the present study were to evaluate the outcomes of patients with AGS who underwent a Kasai and to compare them with those of matched patients with AGS who did not undergo Kasai. We hypothesized that patients with AGS 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 rezurrenente intrahepatische  
Cholestase (BRIC).
- Congenitale hepatische Fibrose

**Riesenzellige Hepatitis**

# 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**

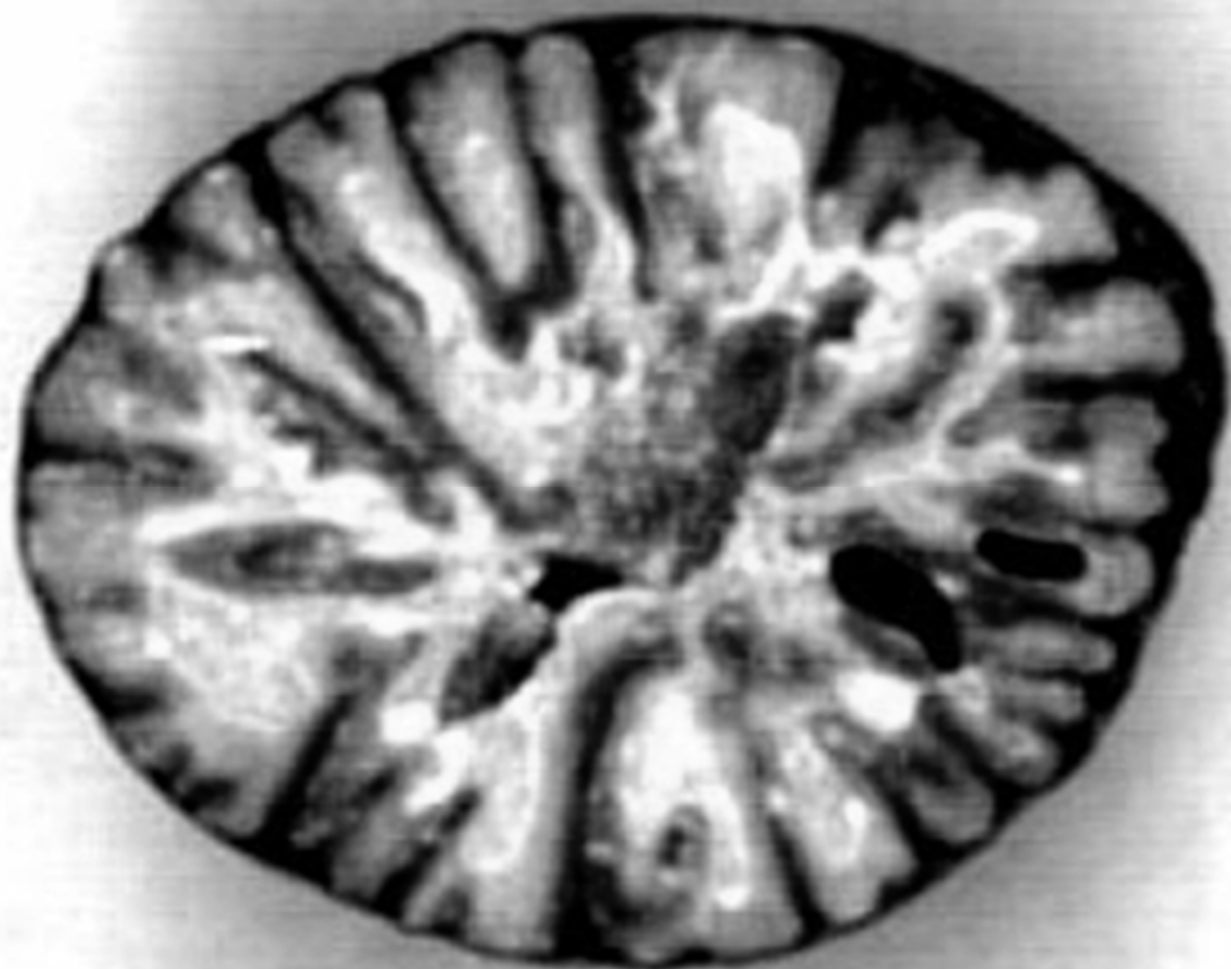
# Kreislaufstörungen

---

- **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**

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) hämolytischer Ikterus mit Anstieg von unkonjugiertem Bilirubin !!**
- **2: Hepatozelluläre Störung:**
  - **verminderte Aufnahme, intrazelluläres Transport, unzureichende Konjugations mit Glukuronsäure o. Sekretionsschwäche**
- **3: posthepatische Störung: Abflussbehinderung 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**

# Leberzellverfettung

---

- **zentrale Verfettung: Hypoxie**
- **periportale Verfettung: Fettmast**

**Diffuse Verfettung: Alkohol, Diabetes mellitus,  
Zytostatika, Glukokortikoide**

**Sudan Färbung**

# 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)**

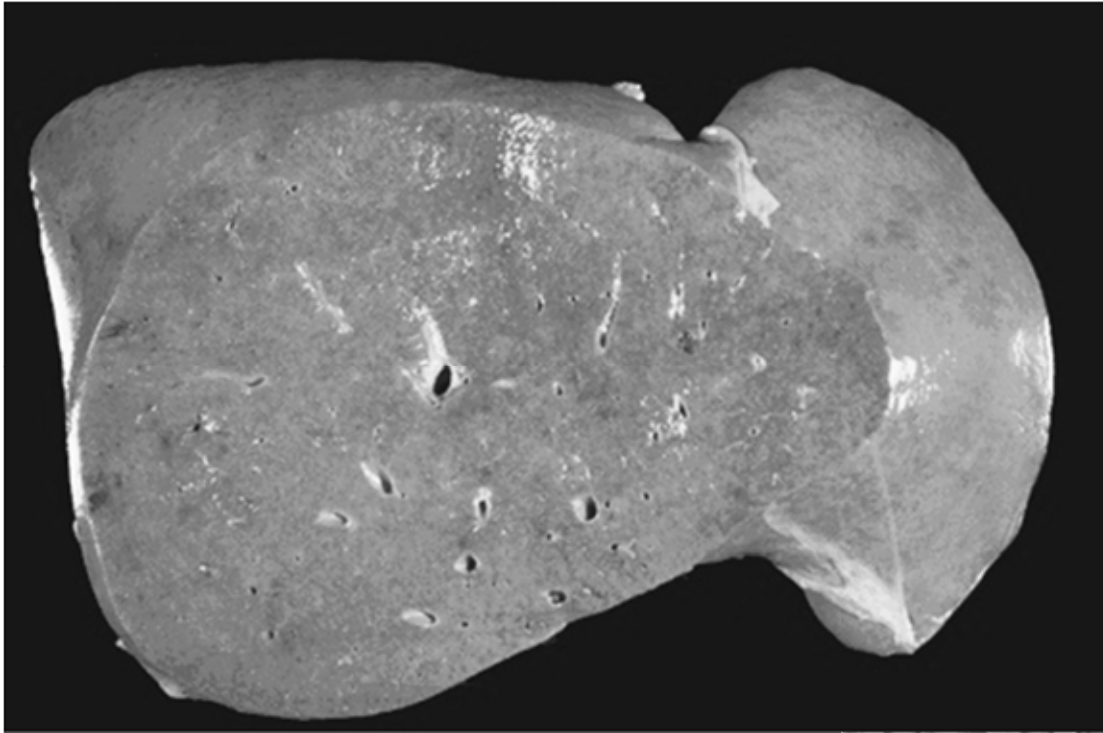
**Hypoxie (läppchenzentrale)**



# Alkoholhepatopathien

---

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



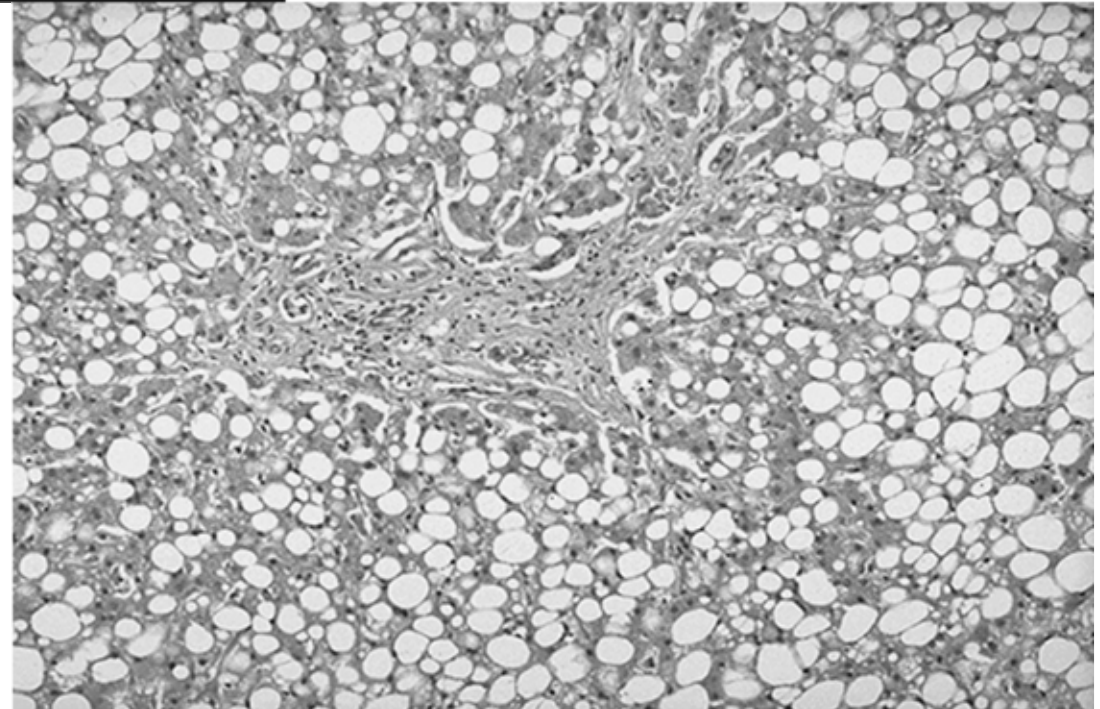
**1. weich, gelb,  
fettscheinend**

**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“

# FETTLEBER

---

- **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**

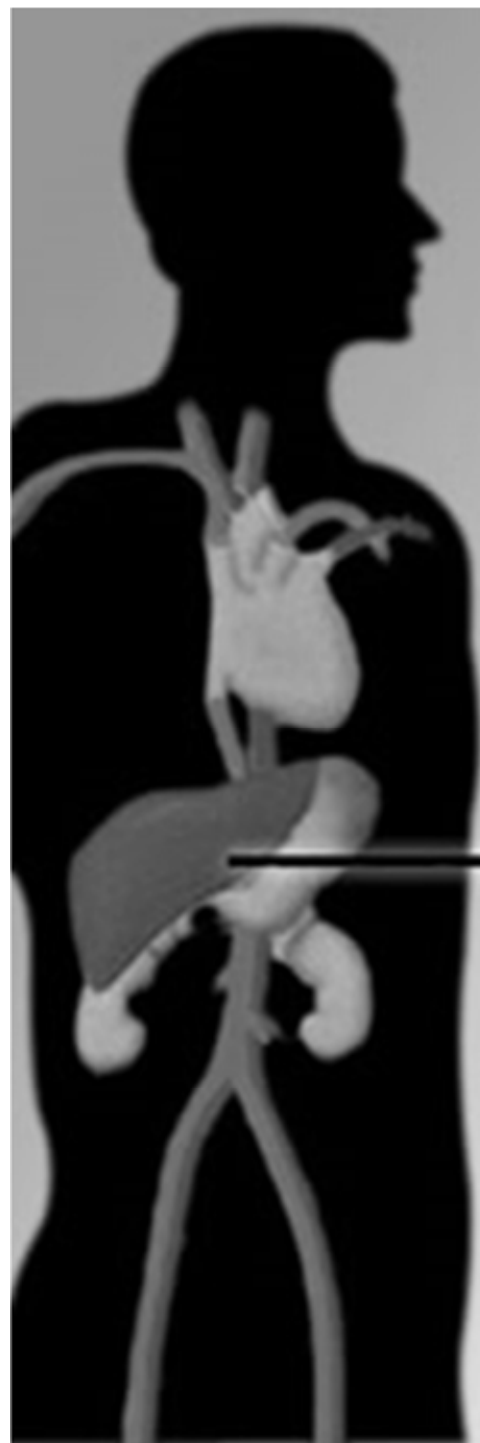
**kleinere Nekrosen und läppchenzentrale  
Fibroseherde entzündlich infiltriert**

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

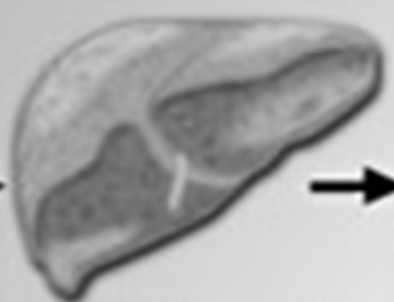
- **Hepatozyten durch Entzündungszellen  
rosettenartig abgegrenzt**

**Mallory Körperchen, Alkoholische Hepatitis**

**The price you pay**  
stages of alcohol-induced liver damage



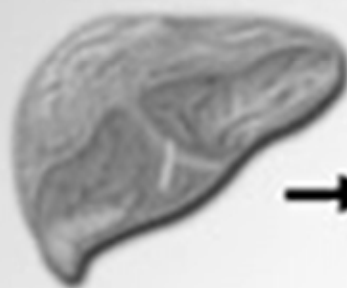
**Fatty Liver**



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.

# 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: Netzzellens 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, CCl<sub>4</sub>-Vergiftung, Ischämie
    - Periportal: bei der Ecklampsie
  - ◆ **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.**

**Leberzirrhose  
(feinknotige)**

**Steatohepatitis**

# 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: Netzzellens 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

# HEPATITIDEN:

---

- **kleine (20-200 nm) Infektionserreger ohne !!! eigenen Stoffwechsel benötigen Enzyme des Wirtes für Vermehrung**

- ◆ **DNA Viren ( ein oder strängige ) Herpesviren, Humane Papillomaviren, Molluscum-contagiosum-Virus, usw. HBV !!**

- **RNA Viren (reverse Transkriptase)  
z. B. Myxoviren, Togaviren**

# HEPATITIDEN

---

- Hepatitis VIREN

<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>
<b>RNA</b>	<b>DNA</b>	<b>RNA</b>	<b>RNA</b>	<b>RNA</b>
<b>fäkal-oral</b>	<b>parent-sex.</b>	<b>parent-sex.</b>	<b>parent-sex.</b>	<b>fäkal-oral</b>
<b><u>Inkubation:</u></b>				
<b>2-5 W</b>	<b>4-25 W</b>	<b>2-28 W</b>	<b>12-16 W</b>	<b>4 W</b>
<b><u>Verlauf:</u></b>				
<b>4 W</b>	<b>4-9W</b>	<b>9 W</b>	<b>4-9 W</b>	<b>4- W</b>
<b><u>Chronizität:</u></b>				
<b>-</b>	<b>+</b>	<b>++ (80 %)</b>	<b>+</b>	<b>-</b>

# Hepatotrope Viren

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Erreger Typ	RNA (Picornav.)	DNA (Hepadna)	RNA (Flaviv.)	Incomplet + RNA	RNA (Flaviv.)
Übertragung	Fäkal-oral	Parente ral	Parenter al	Parente ral	Fäkal-oral
Chronizi- tät	-	+ (10%)	++ (50%)	(80%)	-
Träger- status	-	+	+	+	-

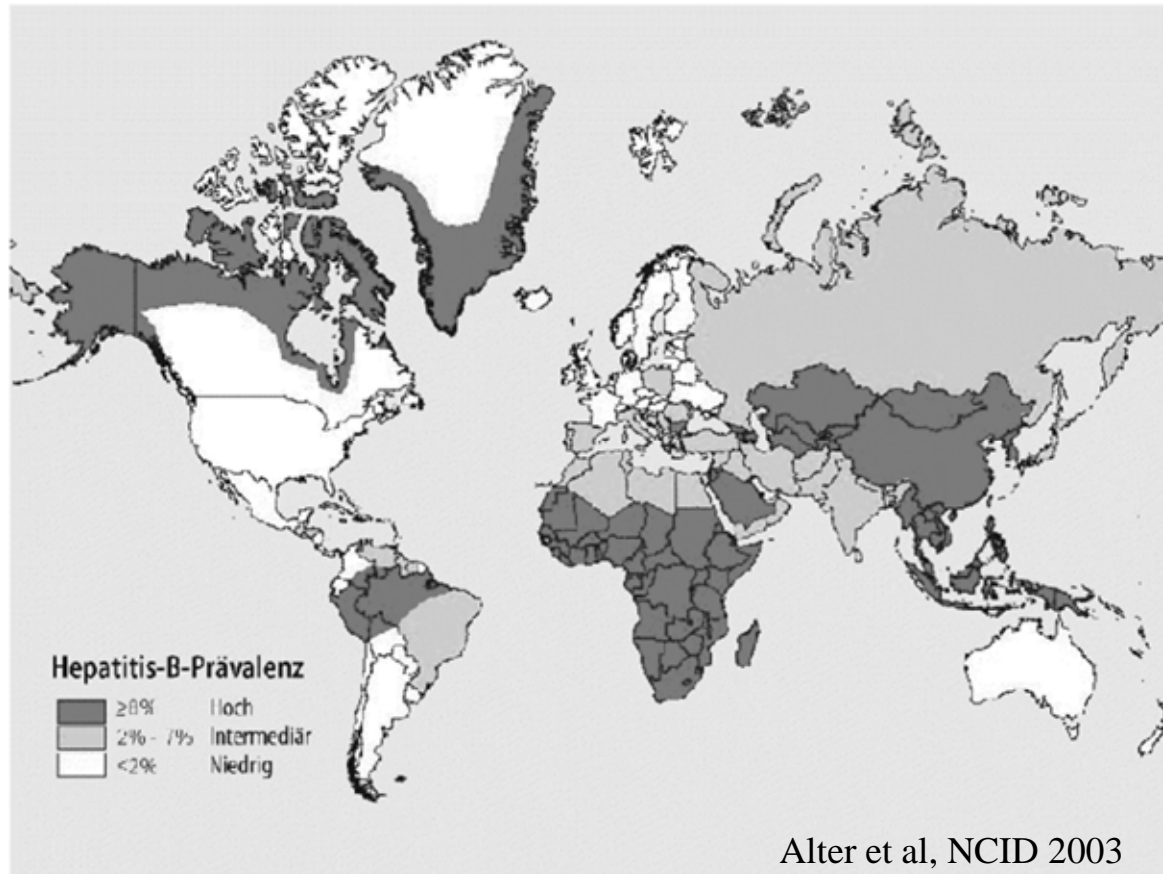


# Hepatitis

---

- **andere Viren: Herpes-simplex virus, Zytomegalievirus, EBV, Coxsackie virus**
- **Makroskopie: Leber ist vergrößert, gelbgrün**
- **Mikroskopie: Einzellzellnekrosen mit Councilman Körperchen, ballonierete Leberzellen, proliferierende Kupffer Zellen. Lymphozytäre Infiltration.**

# Hepatitis B



**HBV: Milchglashepatozyten**

„ground glass „  
Hepatozyten

**Anti-HbsAk**

**HBsAg(Immunhistochemie )**

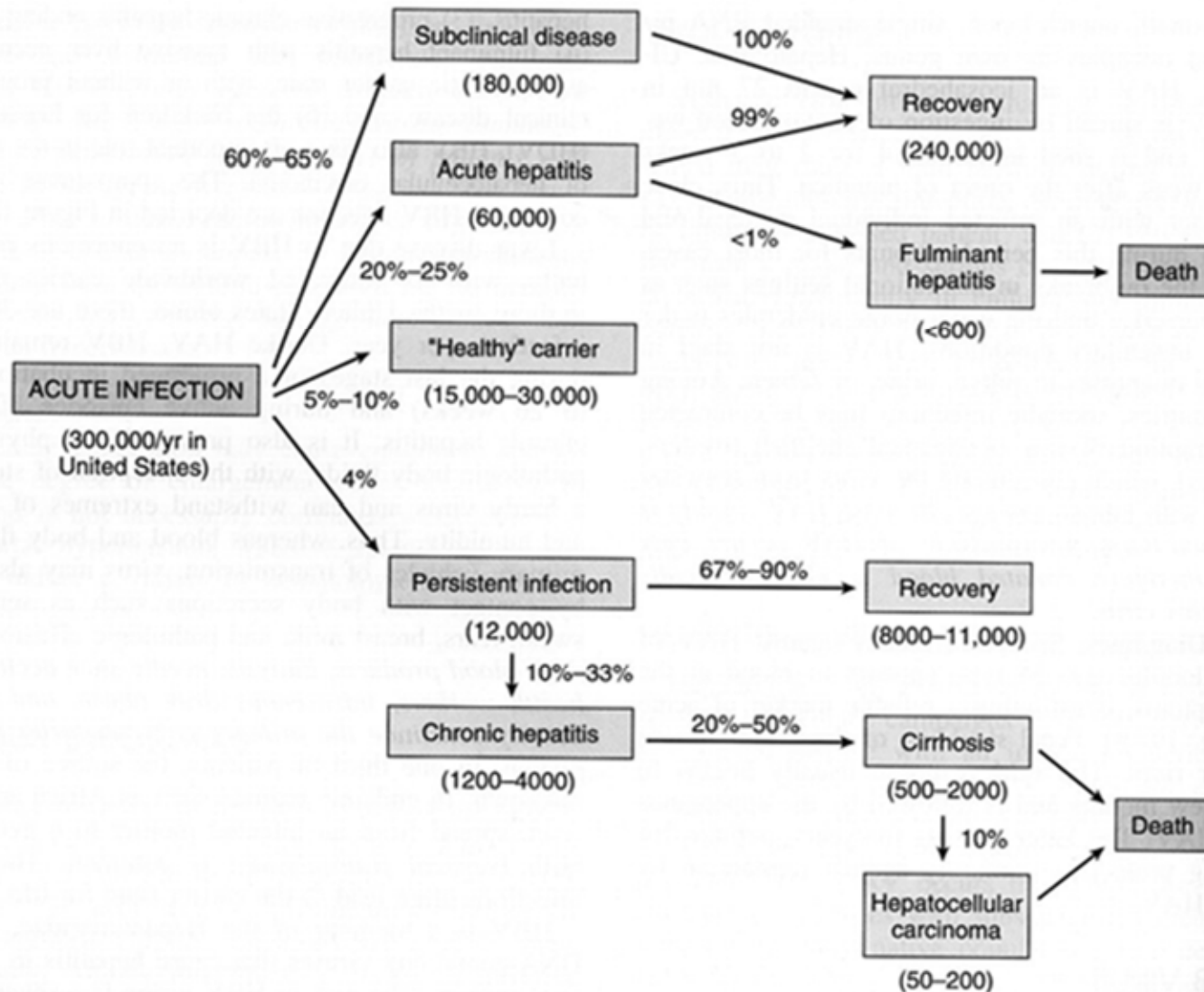
# Hepatitis B

---

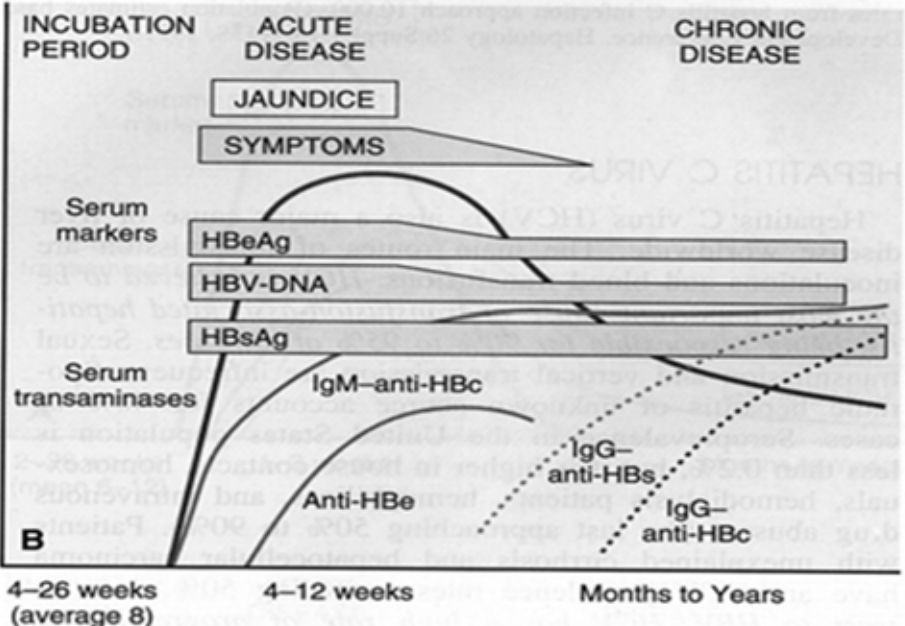
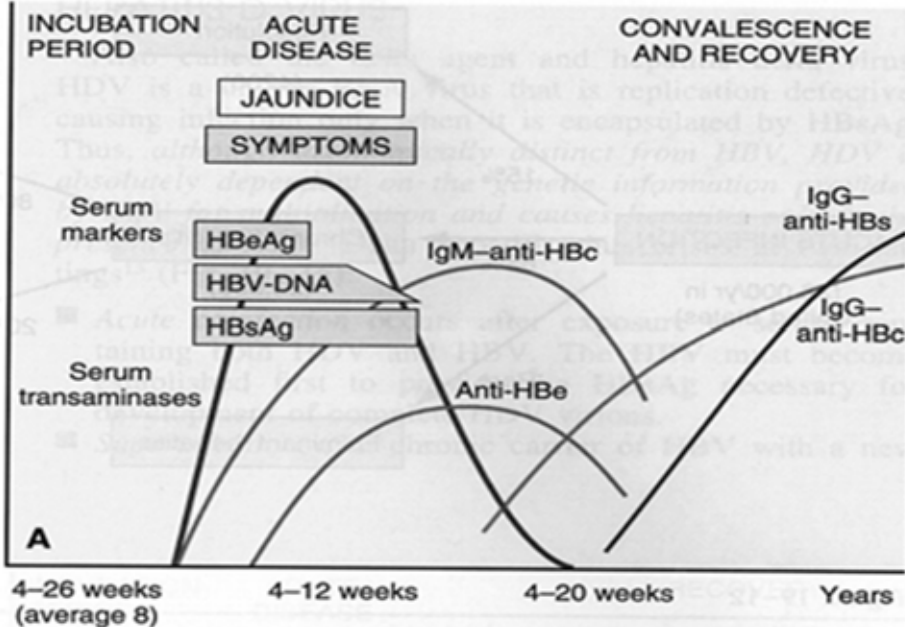


FIGURE 1. The worldwide geographic distribution of chronic hepatitis B virus infection (source: Centers for Disease Control, 2006).

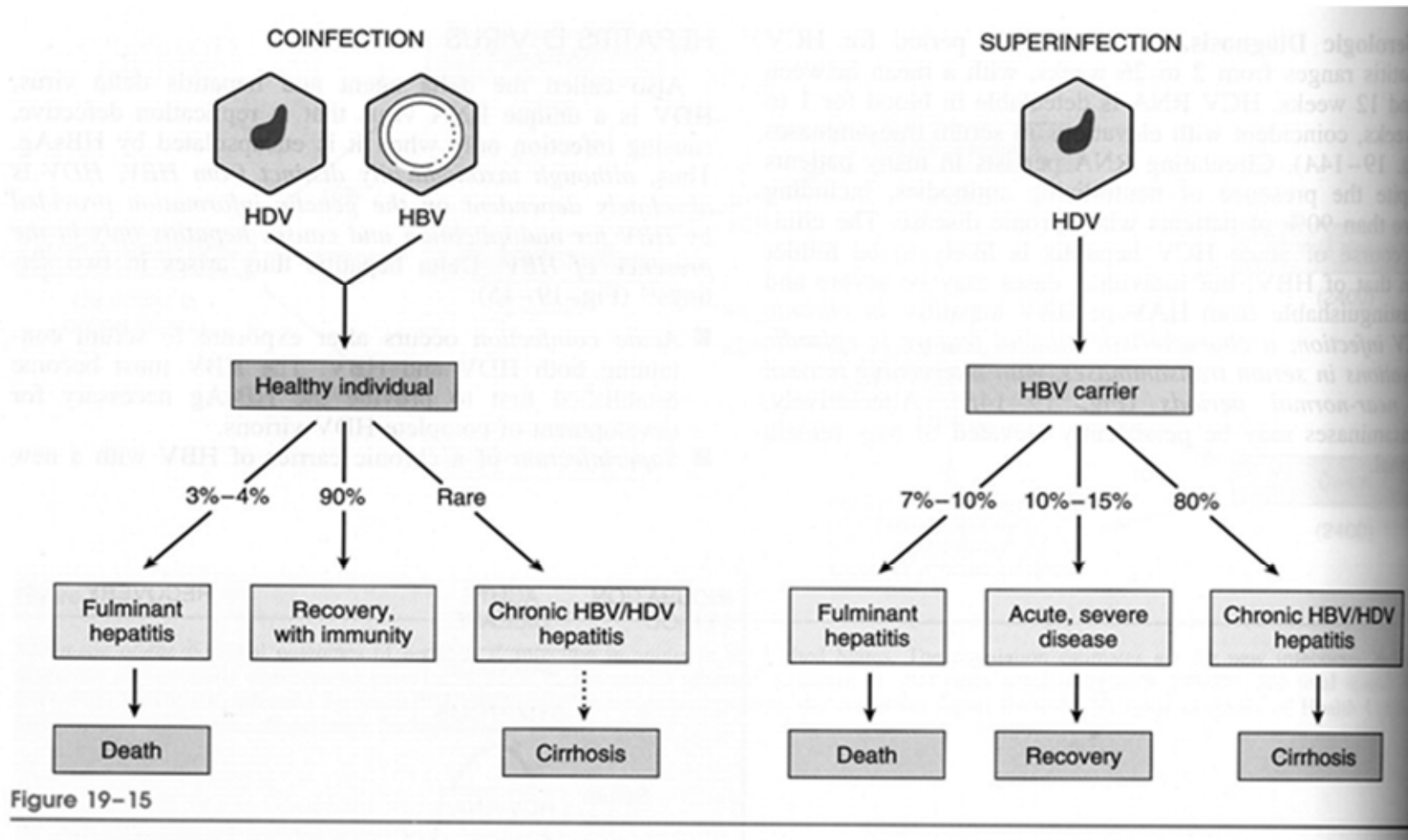
# Verlauf der HBV Infektion



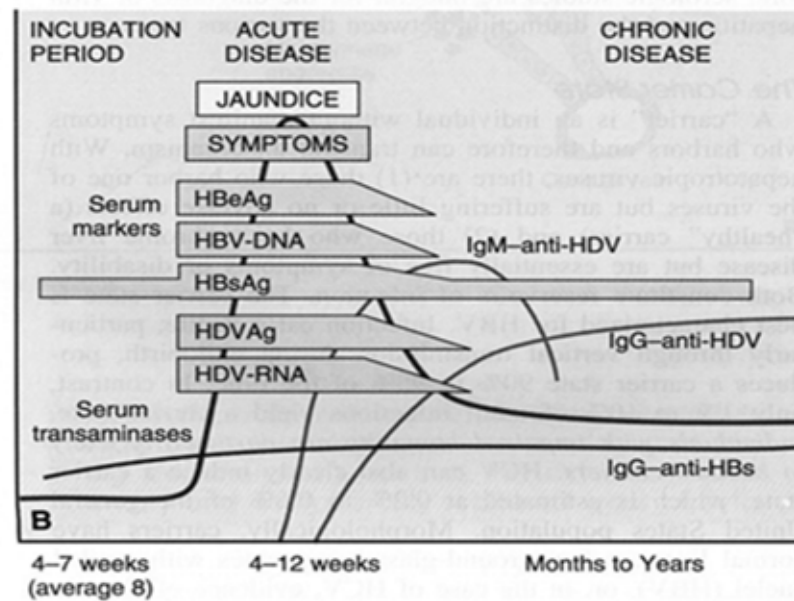
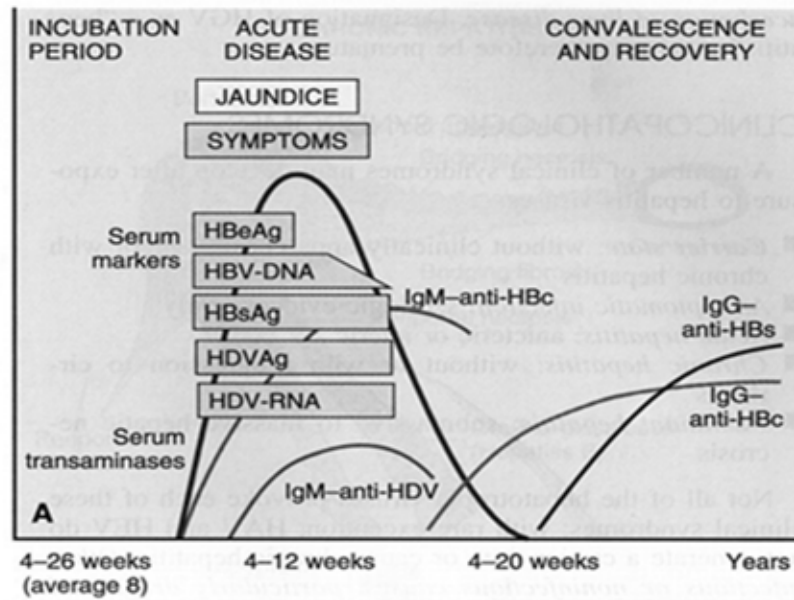
# Verlauf der HBV Infektion



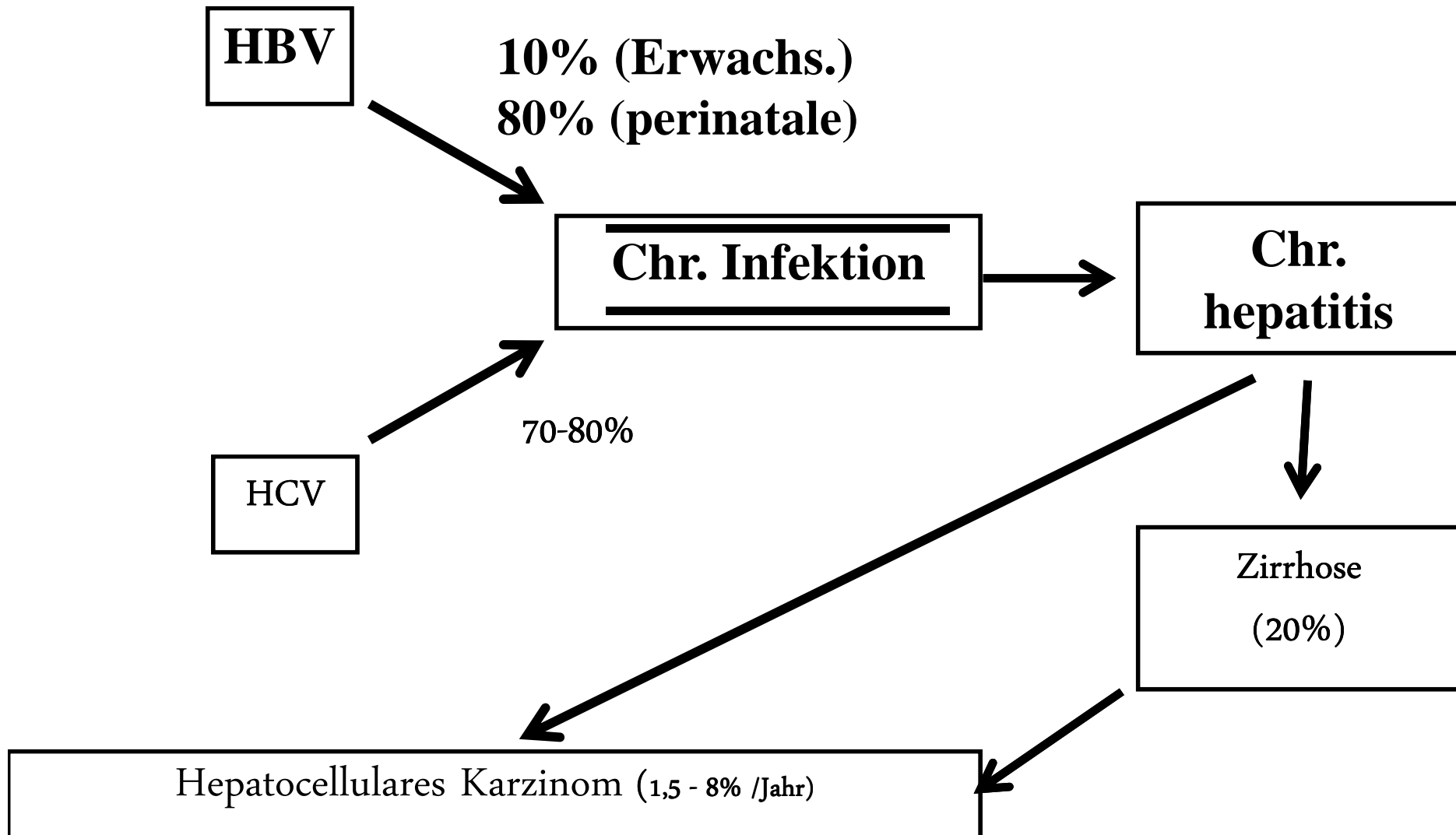
# Verlauf der HDV Infektion



# Verlauf der HDV Infektion



# Folgen der chronischen HBV und HCV infektion





**Zirrhose**

**HCC**

chr.  
hepatitis

Zirrhose

Phenotypisch  
genanderte  
Hepatozyten

Dysplastische  
Hepatozyten

Hepatozellulares  
Karzinom

**Preneoplasie**

**(10 - 30 Jahre)**

**Dysplasie**

**(10 - 30 Jahre)**

**HCC**

# Die Folgen und Eigenschaften der HBV-DNS Integration

---

## Folge

Chromosomale Instabilität

Insertions Mutagenese

Produktion inkomplette viralen Proteinen

Überproduktion der HBx Proteine

Alteration zellularen Gene und

Protoonkogene

## Eigenschaft

Nachweisbar in 90 % der HBV assoziierte HCCs

Random

vorhergehend der Entwicklung des HCC

# Die Rolle der HBx Protein

---

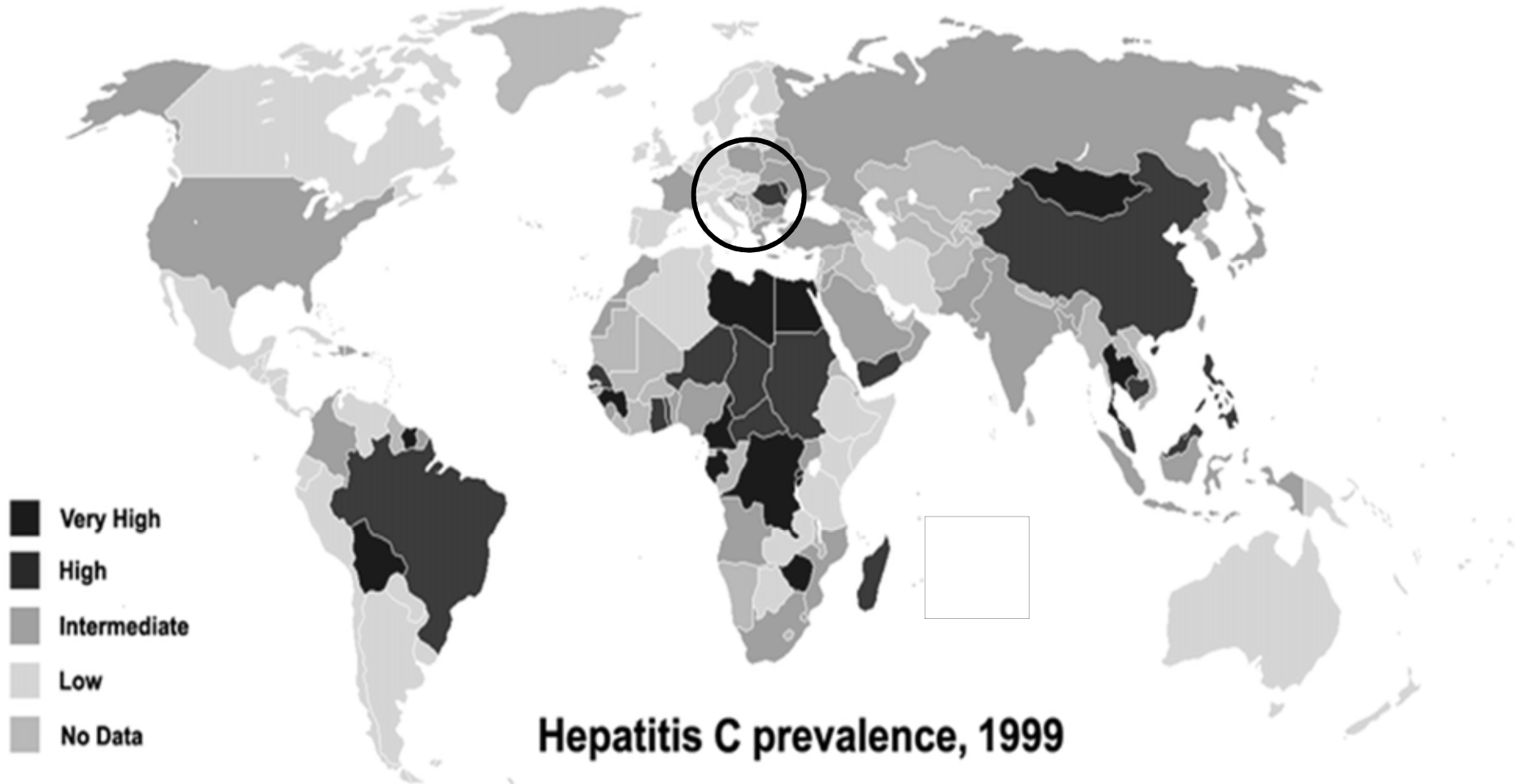
- **Transaktivierung der für Wachstum verantwortliche zellulare Gene (Protoonkogene, c-jun, c-fos, c-myc)**
- **Deregulation der „Kontrollpunkten“**
- **Tumorpromoter**
- **SAktivierung vielen zytoplasmatischen und nuklearen Transduktion-kaskaden**
- **Es induziert Tumor HBx-transgene Mäusen**
- **Inaktivierung von Tumorsuppress Gene (p53, RB, etc. ), durch Bindung zu diesen Proteinen.**

# Prevalence of HCV Infection Among Blood Donors\*

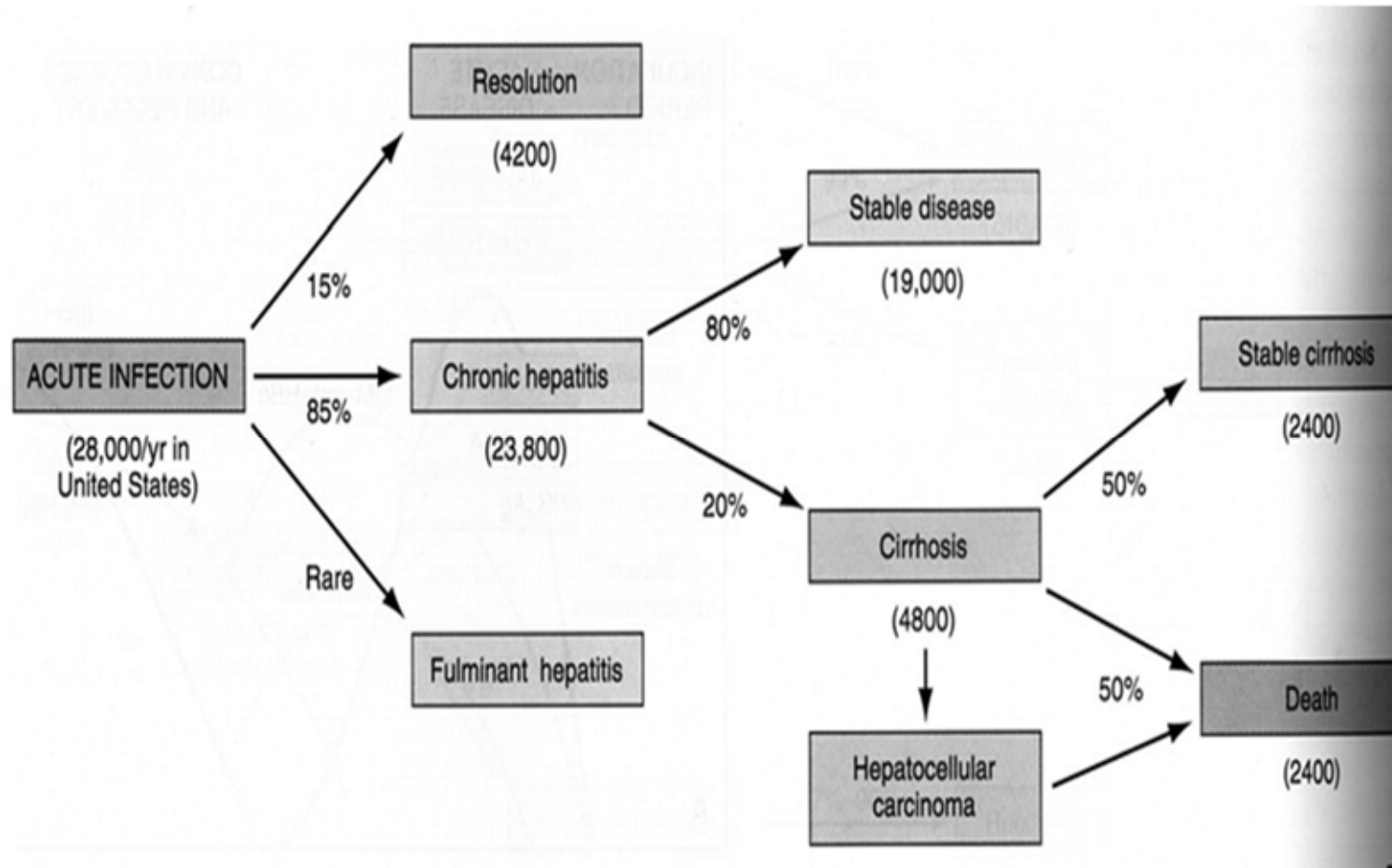


\* Anti-HCV prevalence by EIA-1 or EIA-2 with supplemental testing; based on data available in January, 1995.

# Worldwide Prevalence of HCV



# Verlauf der HCV Infektion



# Terminologie: Hepatitis C virale genomische Heterogenität

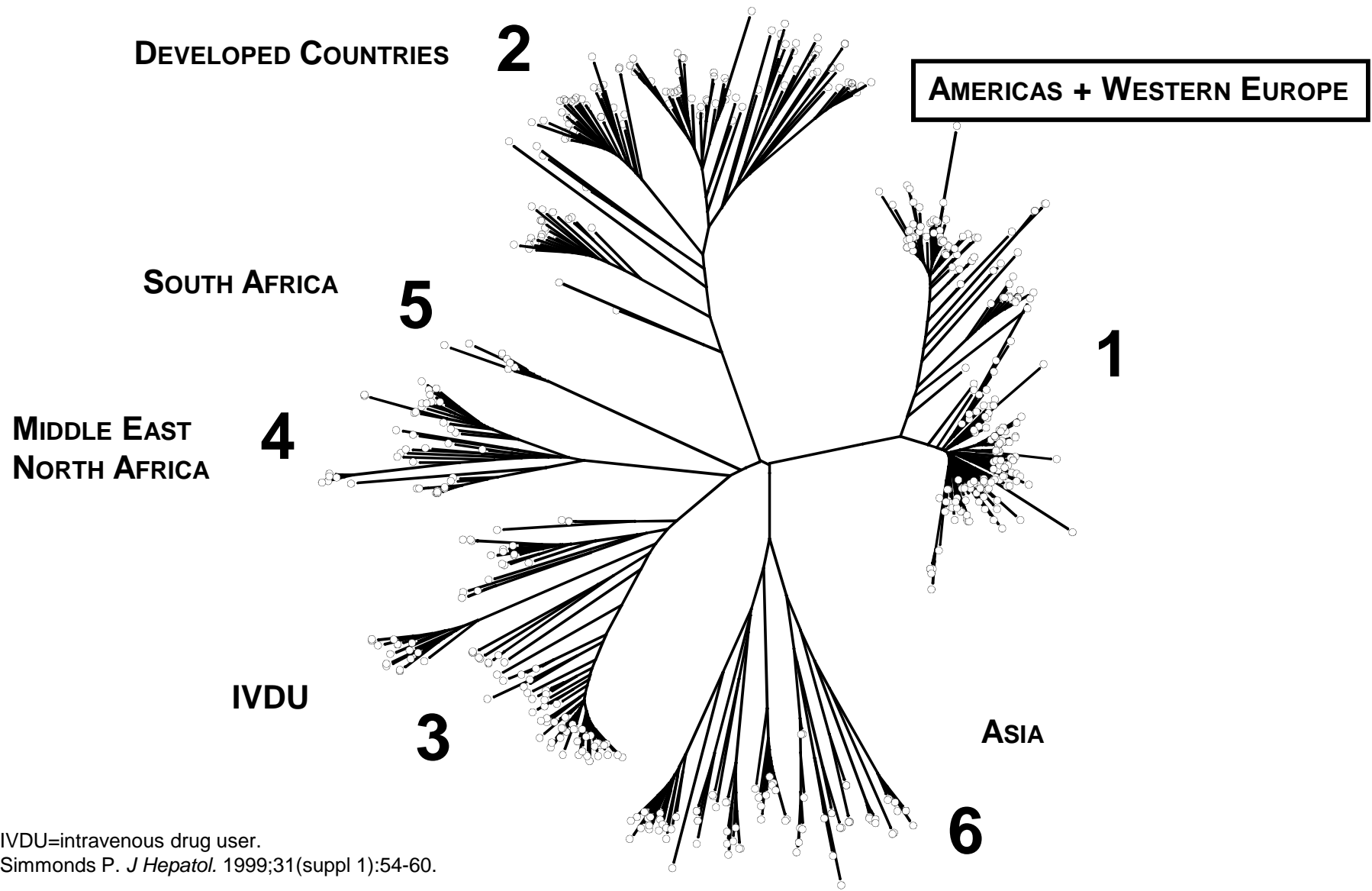
---

---

<b>Terminology</b>	<b>Definition</b>	<b>Nucleotide similarity (%)</b>
<b>Genotype (1 - 6)</b>	<b>Major genetic group based on similar of nucleotide sequence</b>	<b>65.7 - 68.9</b>
<b>Subtype (a,b,etc.)</b>	<b>Genetically closely related viruses within of nucleotide sequence</b>	<b>76.9 -80.1</b>
<b>Quasispecies</b>	<b>Complex of genetic variants within individual isolates</b>	<b>90.8 -99</b>

---

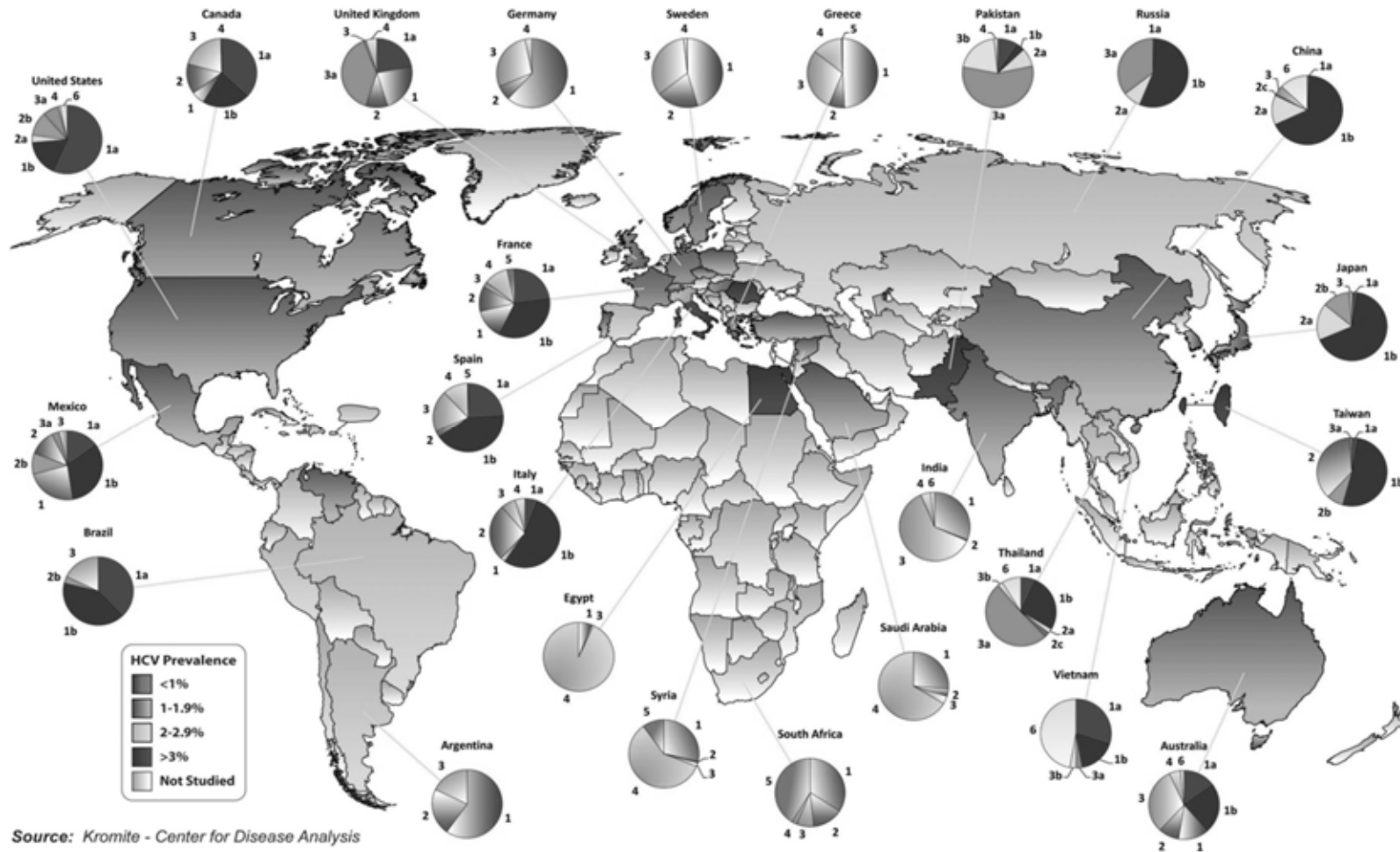
# HCV Genotypes



IVDU=intravenous drug user.  
Simmonds P. *J Hepatol.* 1999;31(suppl 1):54-60.



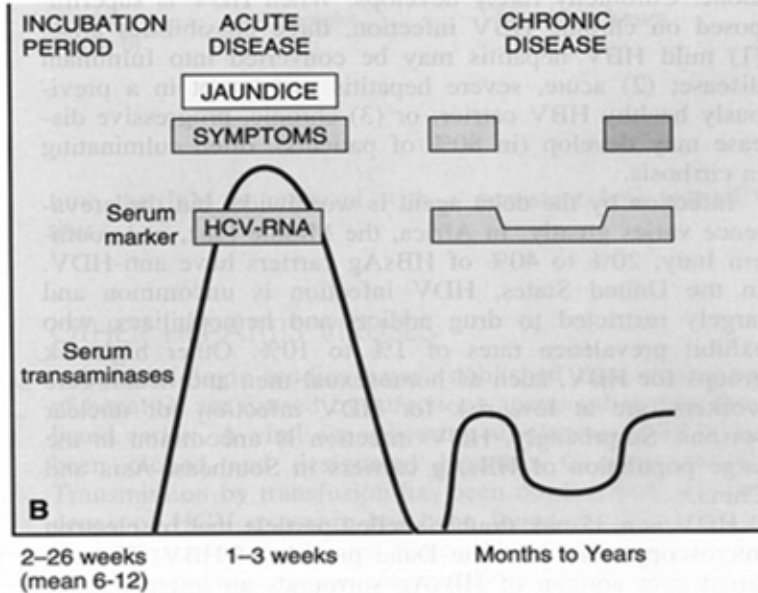
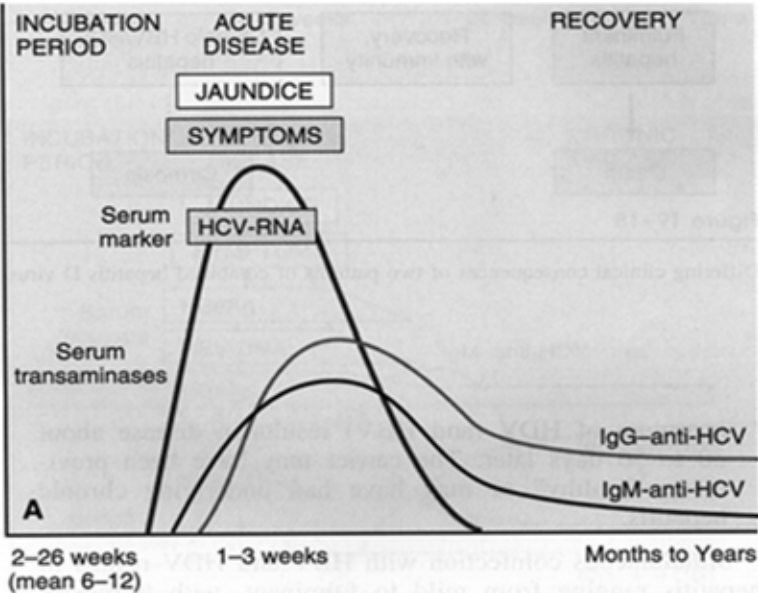
# Genotype prevalence of HCV



Source: Kromite - Center for Disease Analysis

Negro F and Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver International*. 2011; 31(Suppl 2): 1-3.  
 O'Leary JG, Davis GL. Hepatitis C. *In*: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, (szerk.). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 9. kiadás Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc.; 2010: 1713-35. oldal  
 Dienstag JL. Acute Viral Hepatitis. *In*: Longo *Gastroenterology*. ... 349-377.  
 Kamal and Nassar. Hepatitis C Genotype 4: What We Know and What We Don't Yet Know. *Hepatology*. 2008; 47: 1371-83.

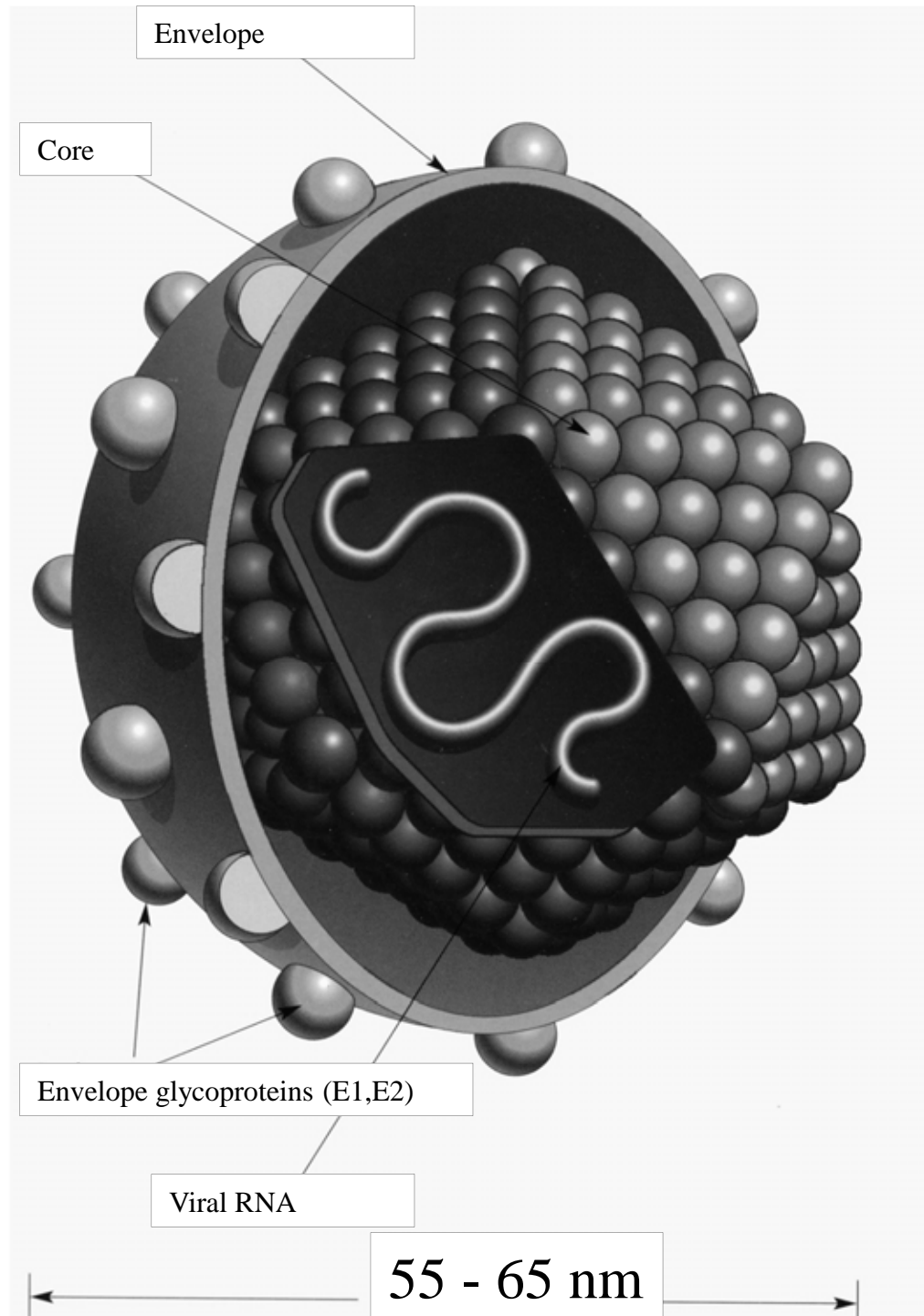
# Verlauf der HCV Infektion



170-200 Millionen infiziert,  
keine Schützimpfung

Transmission: Blut, Sekrete,  
Infizierte med. Geräte

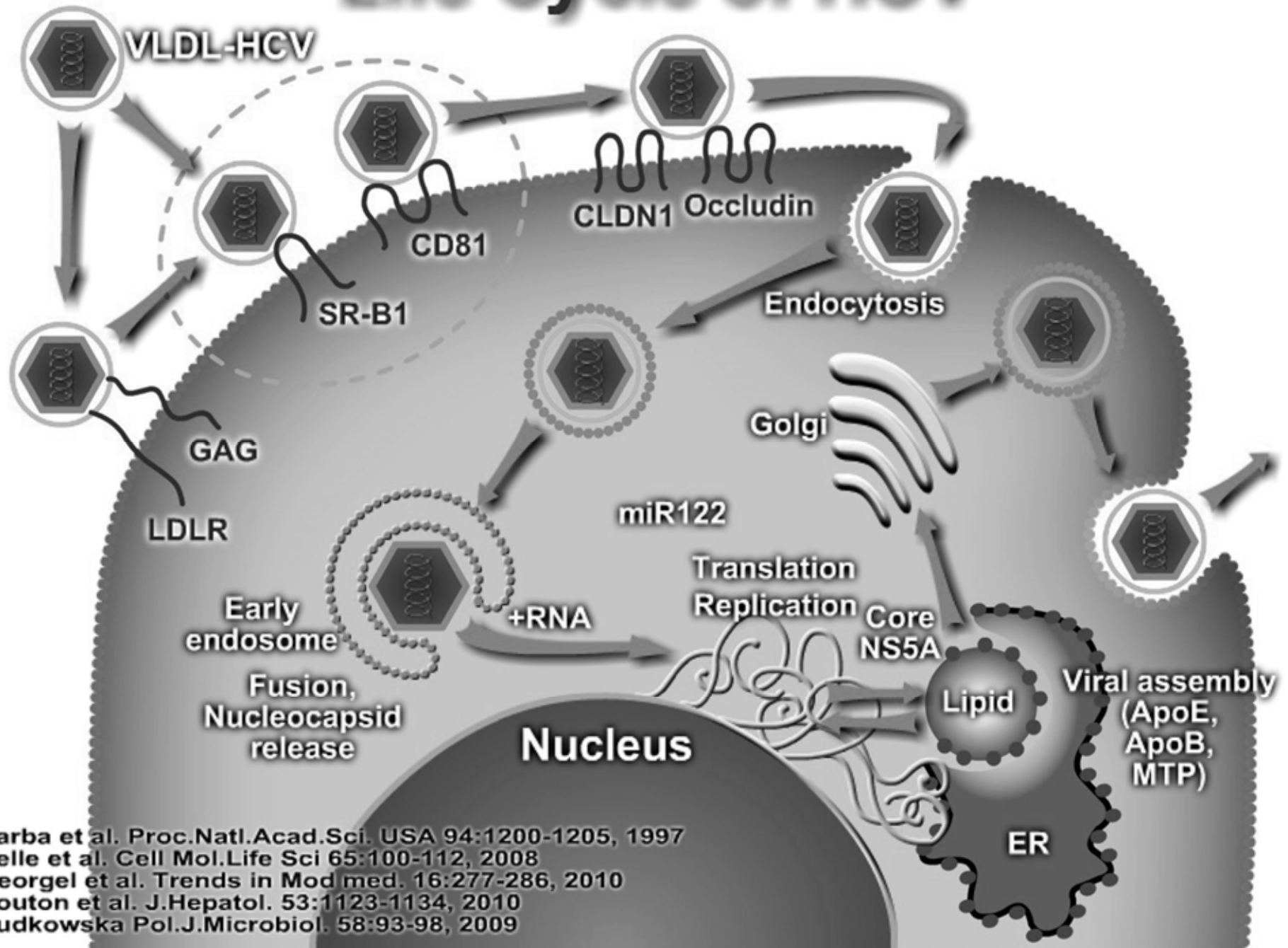
„ Wolf in Schafshaut ”



# HCV

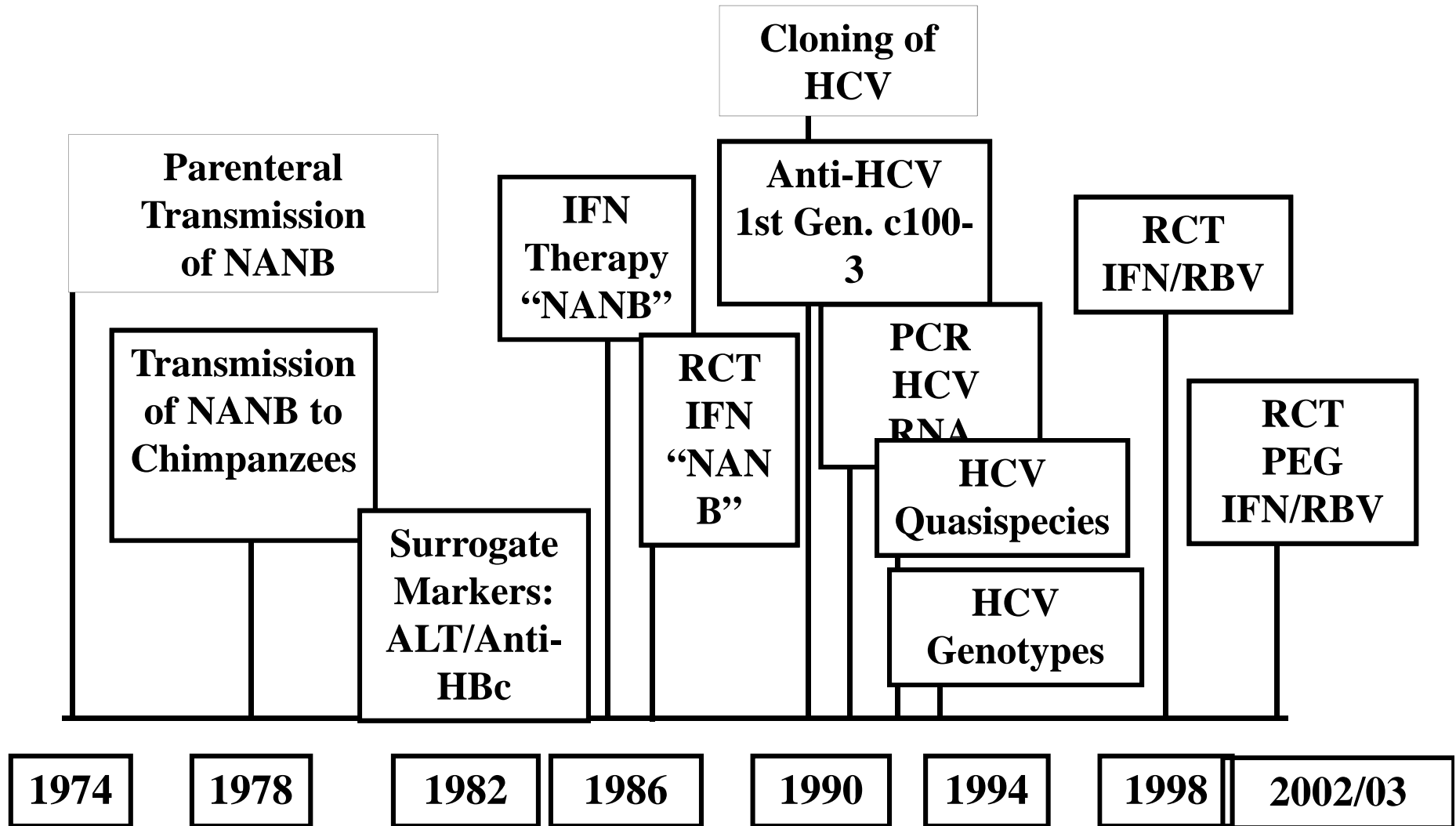
(\*\*)

# Life Cycle of HCV

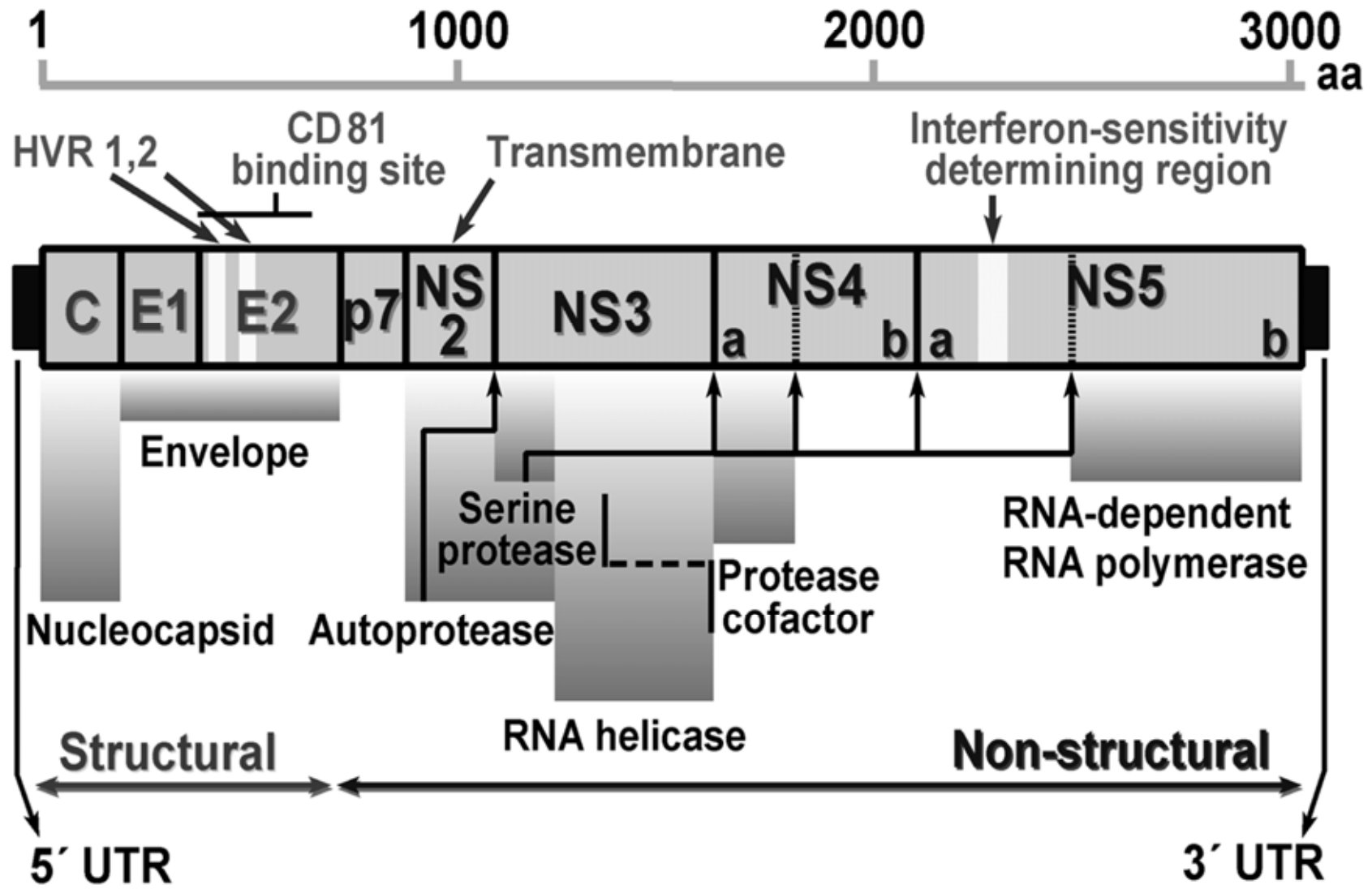


Barba et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA 94:1200-1205, 1997  
Helle et al. Cell Mol.Life Sci 65:100-112, 2008  
Georgel et al. Trends in Mod med. 16:277-286, 2010  
Routon et al. J.Hepatol. 53:1123-1134, 2010  
Budkowska Pol.J.Microbiol. 58:93-98, 2009

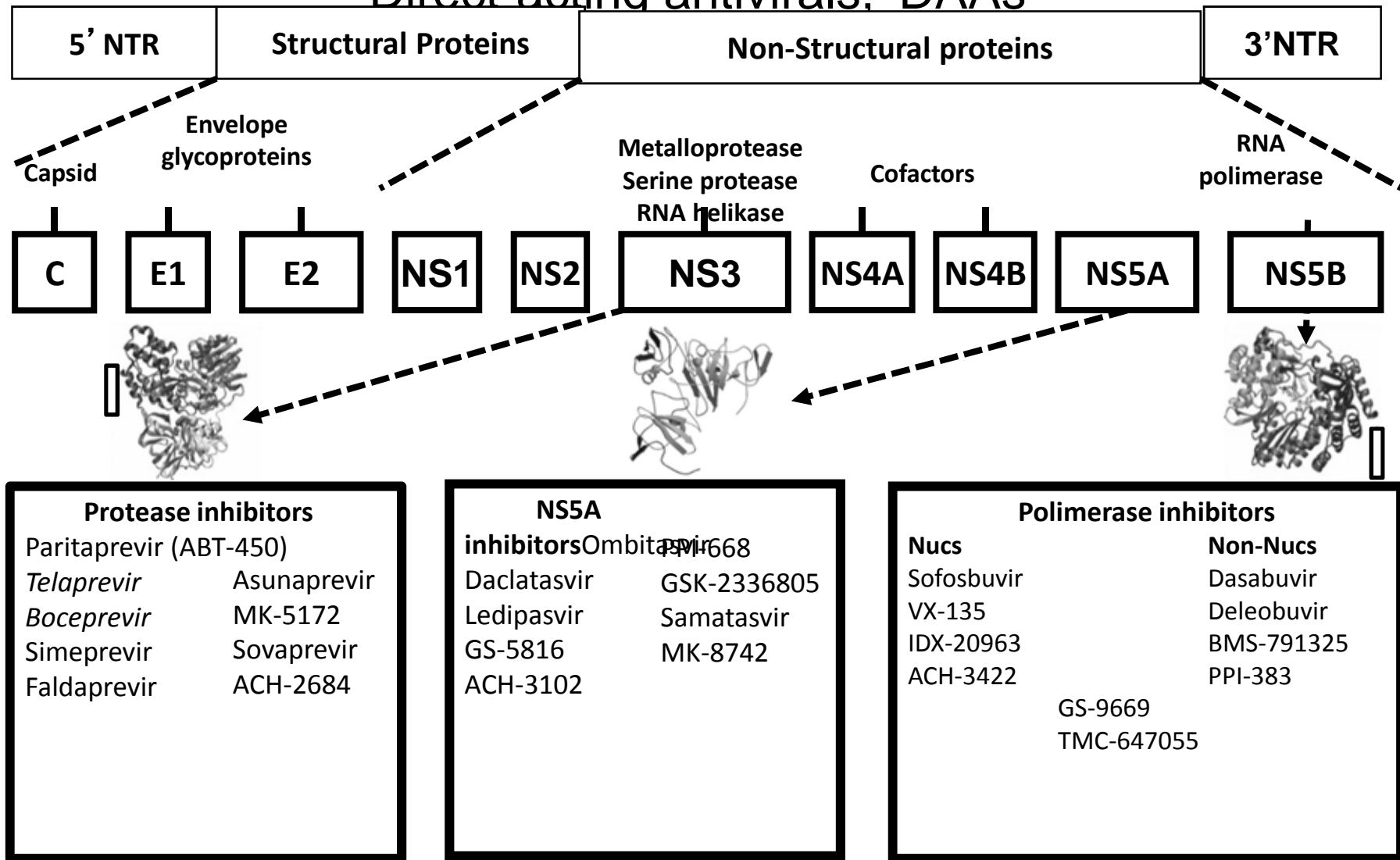
# Milestones in Hepatitis C



# Structure of HCV genome



# Direct-acting antivirals, DAAs



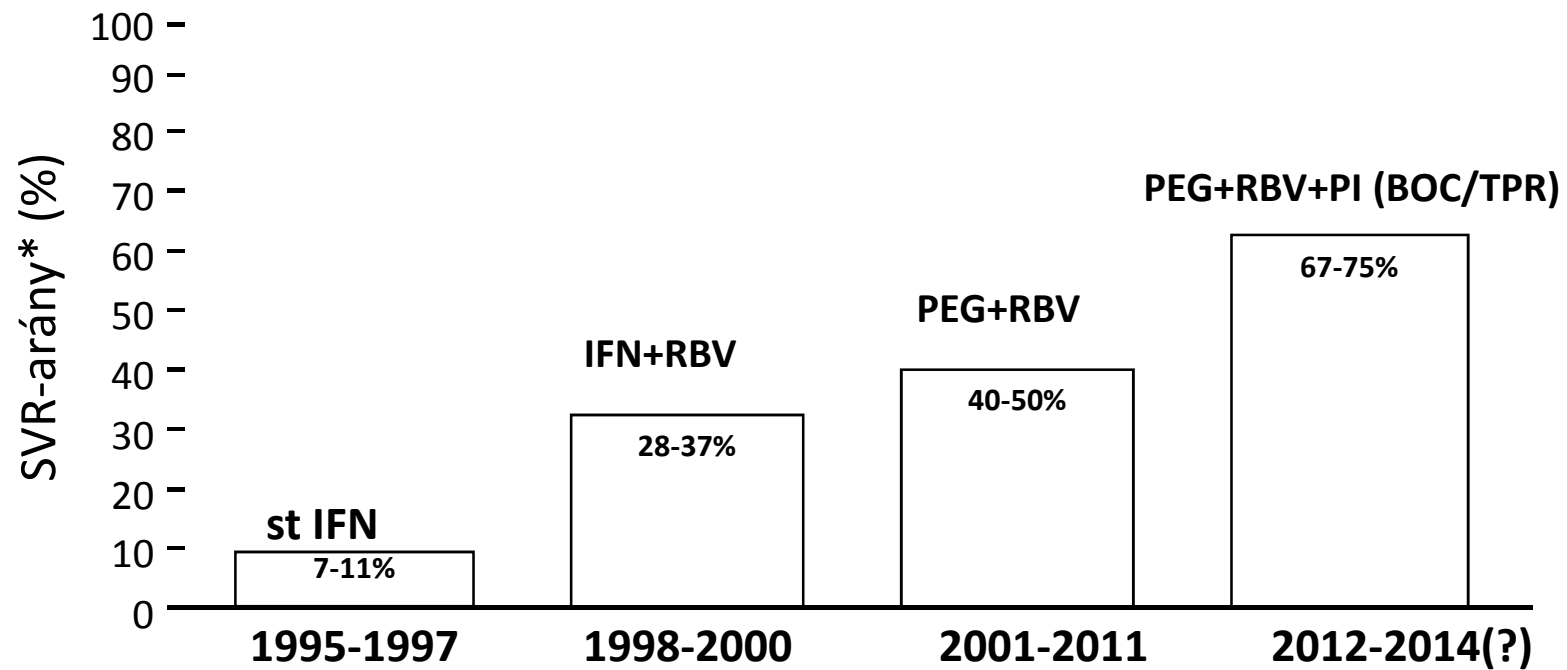
•

• Adapted from Schinazi R, et al. *Liver Int* 2014; **34** (Suppl 1):69–78.



# Steps in treatment of chronic hepatitis C

## Naiv patients



\*G1 HCV fertőzött, terápiánaiv betegek



# HEV: HISTORY

H.Alter HepDart, Dec.2013.



- **1978: Water-borne epidemic in Kashmir caused 20,000 icteric cases; 700 FH; 600 deaths; not HAV**
- **1980: Epidemic hepatitis among Russian soldiers in Afghanistan; not HAV related**
- **1983: Russian volunteer swallows fecal extract from 9 acute cases in the Afghan epidemic and recovers 27-30nm VLP from his acute phase stool (Balayan)**
- **CDC recovers identical VLP from macaques inoculated with acute phase stool; serial passage**
- **1990: Bile from cyno macaques used in differential**

# How Might Non-Swine Handlers be Exposed to Contaminated Pork?

[Caution: This slide is not for the queasy]

- **Gastro Elitism Movement: wild boar pappardelli, pigs feet Milanese**
- **Figatelli (raw pork sausage) : favorite in Southern France**
- **Liver slime from pig poop is pooled and used to irrigate soil and plants (don't forget to eat your veggies)**
- **Dunkin Donuts sells pork donuts in China**
- **Scrapple made from pig heads and liver**
- **11% of raw pig liver in US markets tested HEV RNA+**
- **USDA: cook pork meat to 145F; organs to 160F**



# Leberreaktionen

---

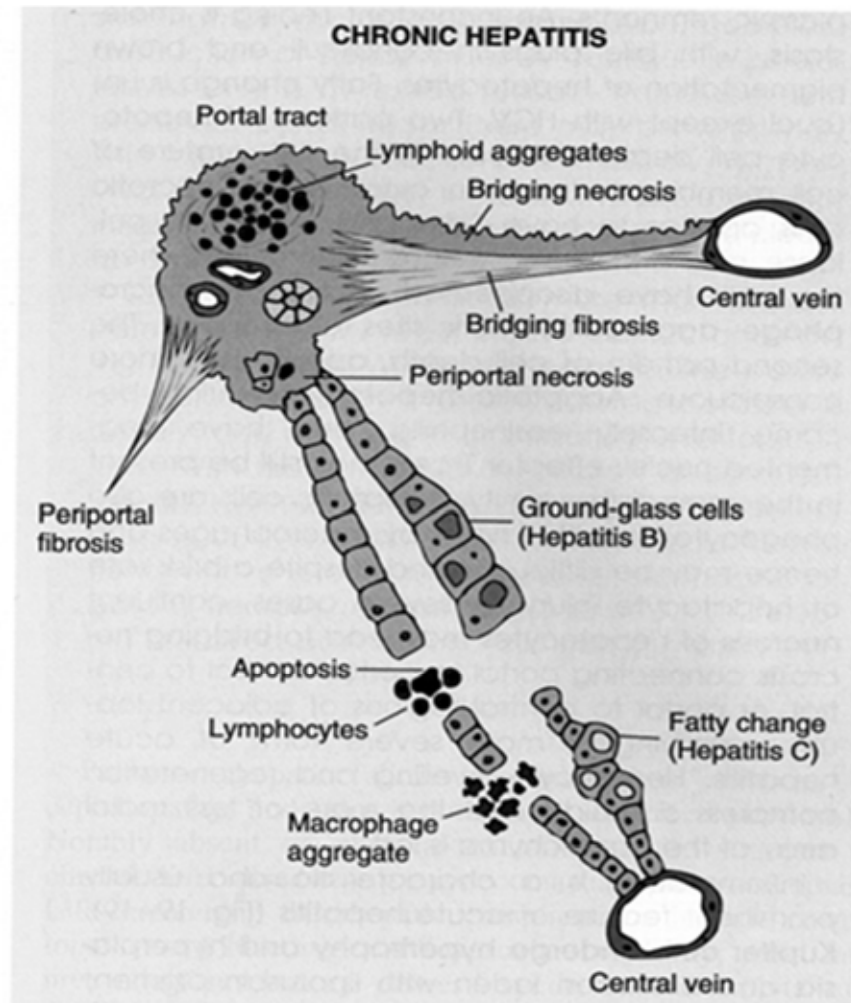
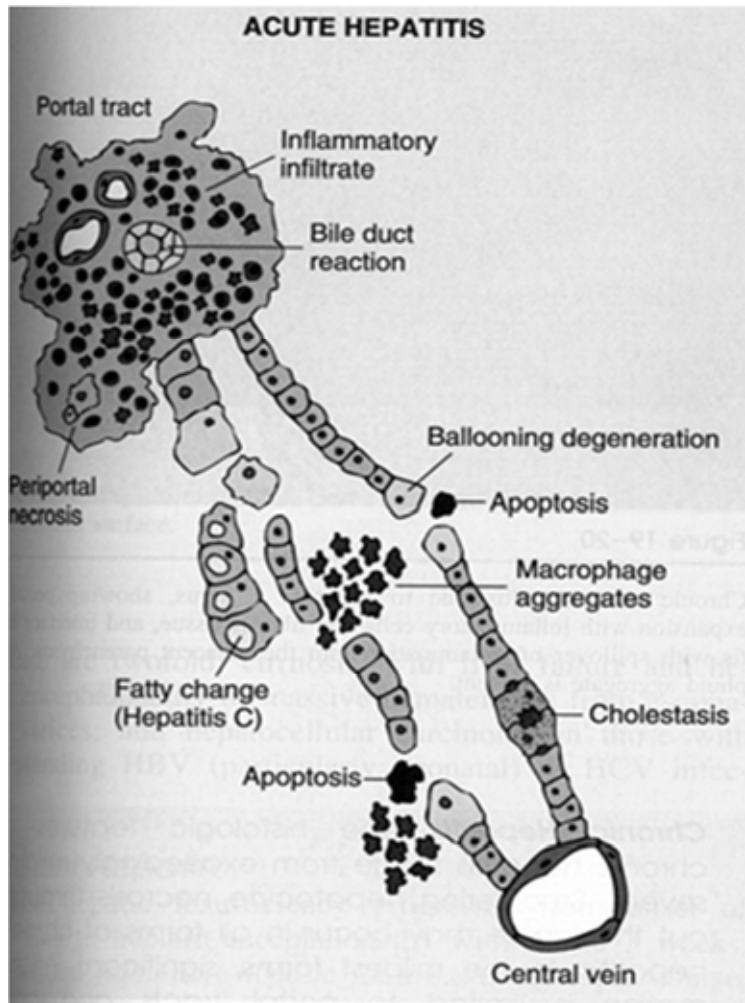
- Intrazelluläre Akkumulationen
- Degenerative Zellläsionen
- Regeneration
- Fibrosen
- *Leberzirrhose*
- *Portalfeldkonfiguration*

# Akute Hepatitis (AH) histologisch

---

- AH mit Einzelzellnekrosen (klassische)
- AH mit konfluierenden Brückennekrosen
- AH mit panlobulären Nekrosen (fulminante)
- klassische AH mit Piecemeal-Nekrosen (Mottenfraßnekrose - Grenzlamelle ist durchbrochen) (Chronifizierung!)
- Adulte Riesenzellhepatitis

# Hepatitis



# Hepatitis

---

**Akute Hepatitis**

**Akute B Hepatitis**

**Akute C Hepatitis**

**Auto-immune hepatitis**

**EBV Hepatitis**

(in immunokompetentem Patient)

**Akute Medikament –induzierte  
Hepatitis** (Antibiotika, NSAID)

**Sub-massive hepatitis**

# Hepatitis

---

- **Lobuläre Hepatitis: Einzelzellnekrosen, Councilman-Körperchen (Apoptose), Brückennekrosen, Mottenfassnekrosen**
- **Panlobuläre Hepatitis: Nekrosen in dem gesamten Läppchen = gelbe Leberdystrophie**
- **Chronische Formen:**
  - Chronisch persistierende Hepatitis**
  - Chronisch aggressive Hepatitis**



# Chronische Hepatitis

---

## Ätiologie

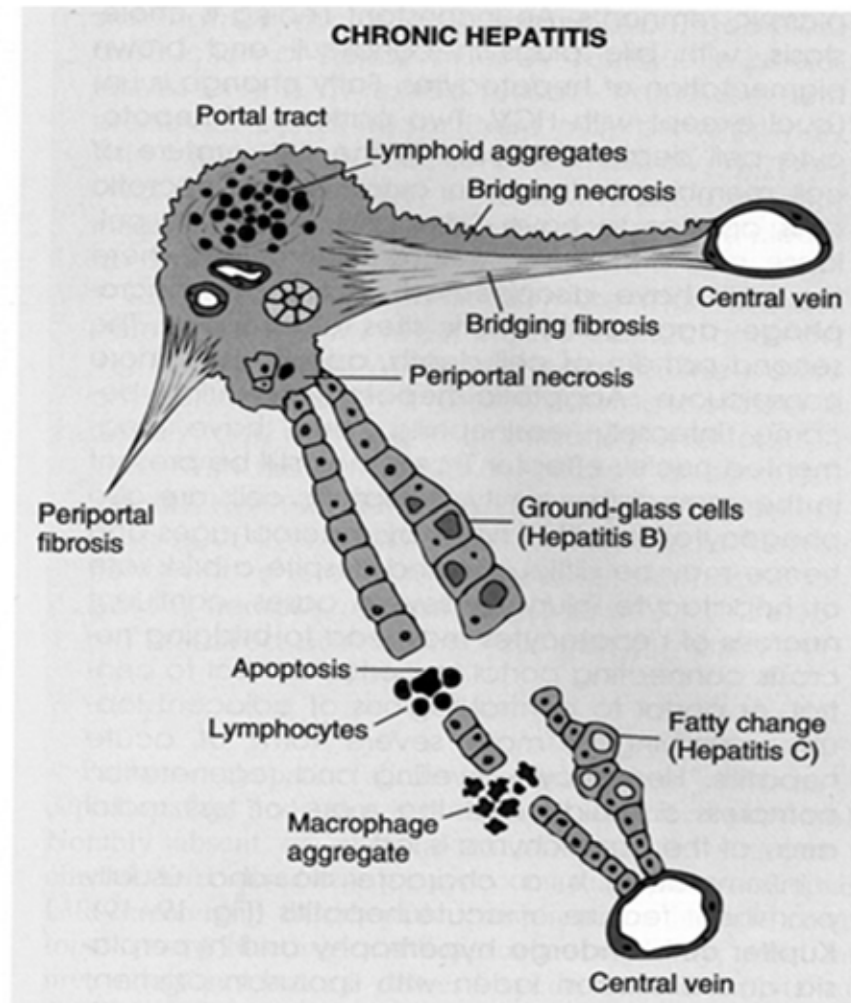
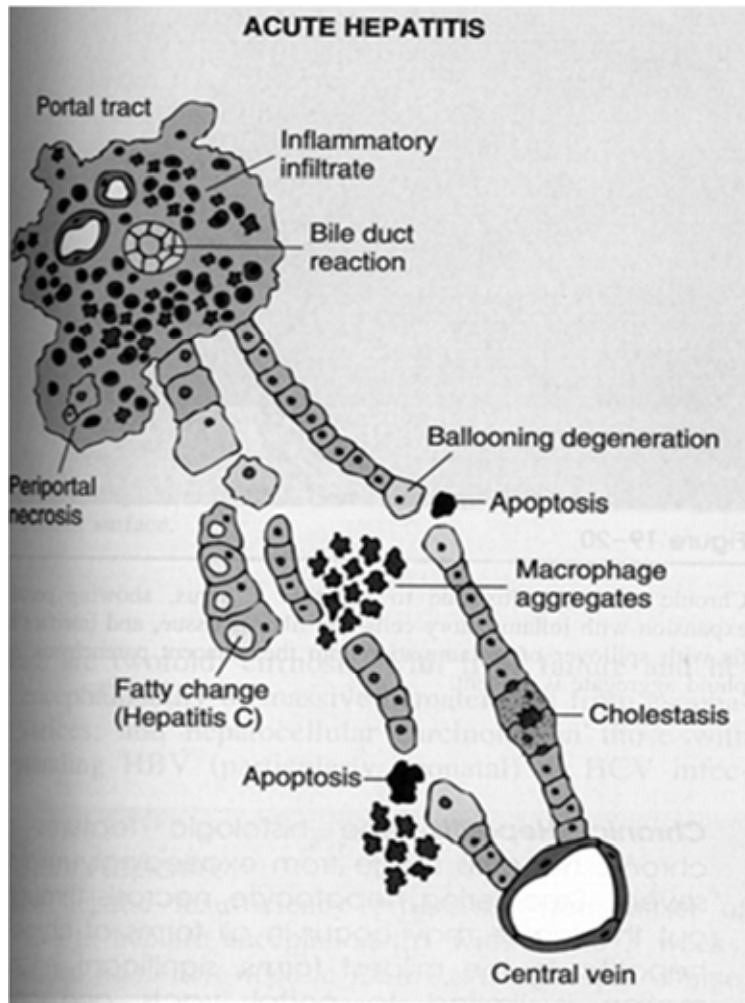
- virale
- autoaggressive
- medikamentös-toxische
- metabolische Formen
- kryptogene

# Chronische Hepatitis

---

- Grading (Aktivität)
  - Ausmaß der Piecemeal-Nekrosen
  - und der assoziierten Entzündung
- Staging (Erkrankungsstadium)
  - Parenchymbau
    - Fibrose
    - Zirrhose

# Hepatitis



## Chronische Hepatitis

Councilman Körperchen

**Brückennekrosen**  
**Piecemeal-Nekrosen**



**Apoptotischer Zelltod, HBV Infektion**

**Lymphozytenaggregat**  
**(HCV Infektion)**

# Chronische Hepatitiden

---

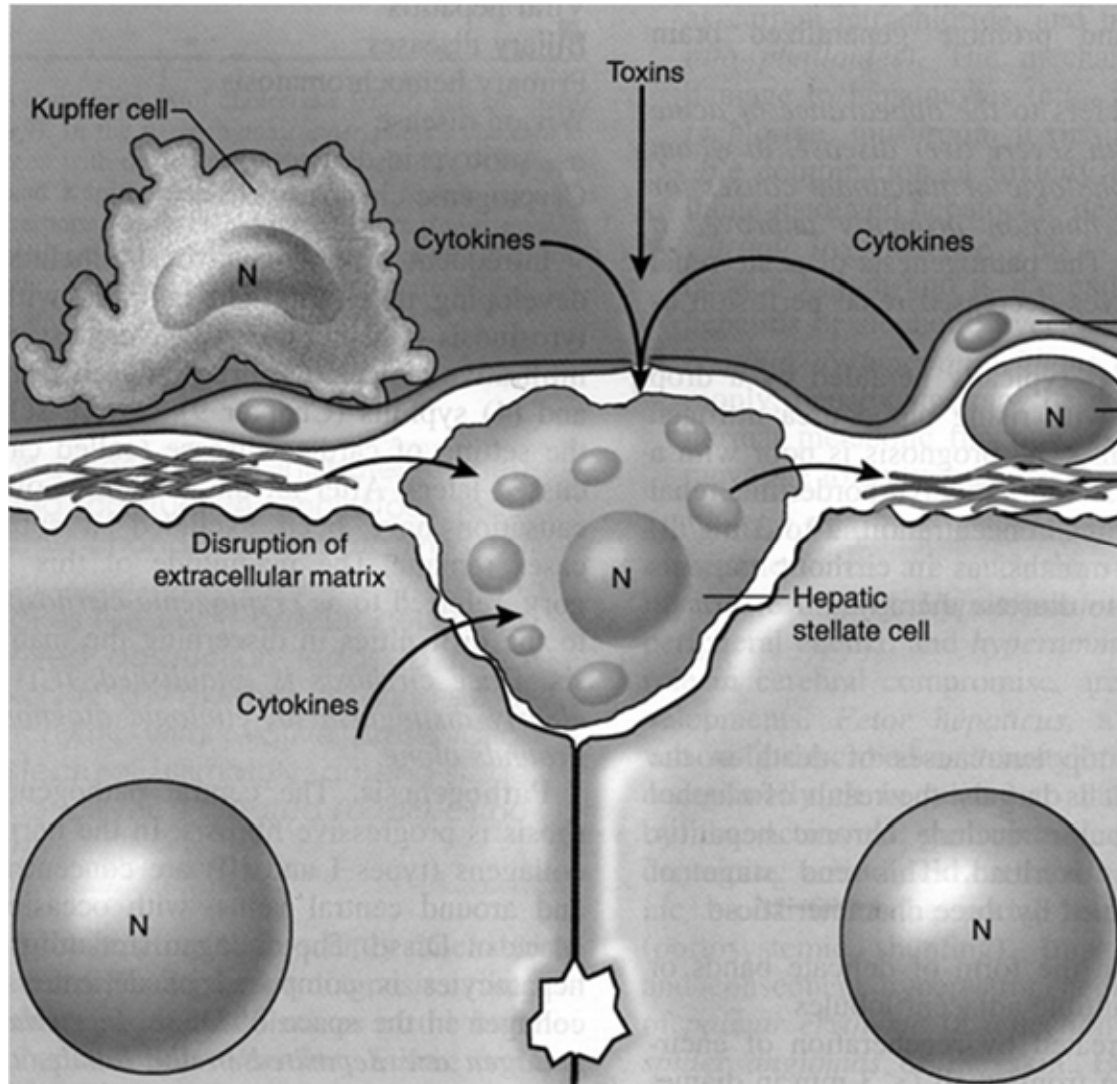
- **Chronisch persistierende Hepatitis: Proliferation der Kupfer Zellen, verbreitete Periportalfeldern mit Infiltration. Läppchenarchitektur bleibt Erhalten.**
- **Chronisch aggressive Hepatitis: Inflammatorische Infiltrationen und Nekrosen von der Portalfeldern ausgehend, die auf die angrenzenden Läppchen übergreift: MOTTENFRASSNEKROSE**  
**Es kann durch Bindegewebevermehrung zu Zirrhose kommen.**

# Fibrose

---

- **Bindegewebsvermehrung innerhalb des Parenchym der Leber. Ein Umbau der Läppchenstruktur erfolgt hier NICHT !!**
- **Maschendrahtfibrose: Kollagenfasern liegen eng um läppchenzentrale Hepatozyten. – Schädigungen durch Alkohol**
- **Perisinusoideale Fibrose: nach langer venösen Stauung**
- **Periportale Fibrose - Hepatitiden**
- **Passive Septen – nach den Brückennekrosen in den chronisch aggressiven Hepatitiden**
- **Aktive Septen – Fibroblasten wandern aus den Portal-Feldern in das Läppchen nach Mottenfrassnekrose**

# FIBROSE



# Zirrhose

---

- **Reaktive Bindegewebsvermehrung und folgende strukturelle Umbau der Leberarchitektur !!**  
**knotiger Leberumbau - Umbau der Läppchenstruktur ! mit Störung der Organdurchblutung und Funktion !**  
**Vaskuläre und parenchymatöse Dekompensation ist das Endstadium.**
- **40-50 % in der westlichen Welt alkoholisch bedingt, 30 % entstehen posthepatitisch**
- **in Süd-Ost Asien und Süd-Afrika ist durch HBV und HCV verursacht.**



# Leberzirrhose

---

- Irreversibler Endzustand
- nach verschiedenen Erkrankungen
- fein-, grob-, gemischtknotig
- fibrotische Parenchyumbau (Pseudoläppchen)
- zerstörte funktionelle Histoarchitektur und Hämodynamik

# Leberzirrhose

---

## Ätiologisch

- Alkoholische (60%)
- Hepatitische (20%)
- Metabolische (Stoffwechselstörungen)
- Biliäre (primär oder sekundär)
- Medikamentös-toxische
- Stauungszirrhose
- Kryptogene (10-20%)

# Leberzirrhose

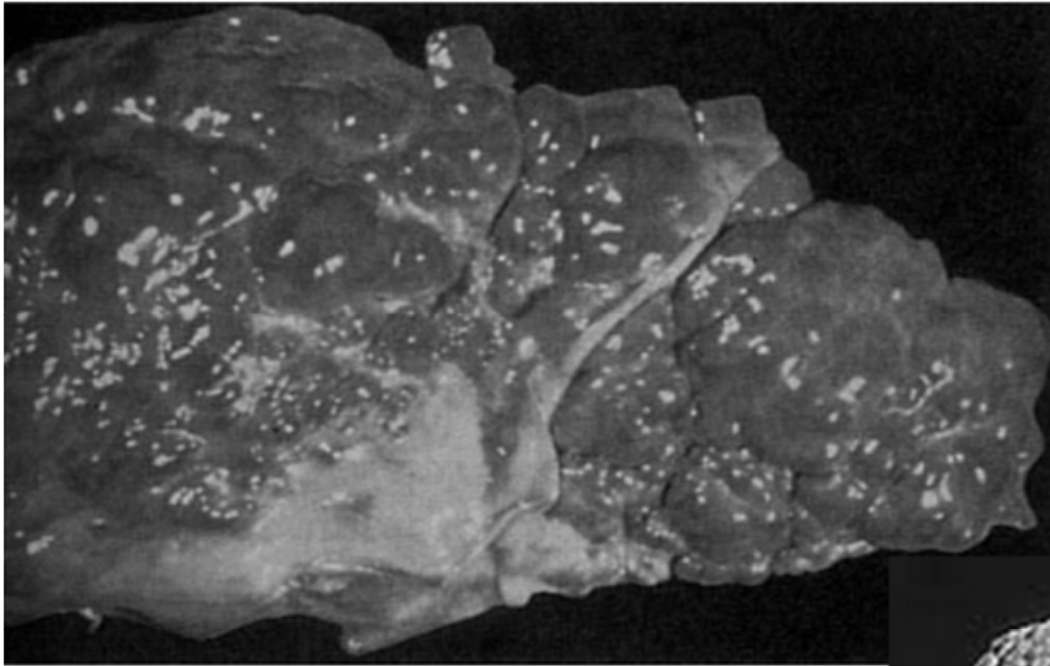
---

## Folgekrankheiten

- Zirkulationsstörung (portokavale Shunt-Bildungen)
- Ascites
- Leberinsuffizienz (hepatischer Diabetes, Lactatazidose, Östrogen!)
- Hepatische Enzephalopathie (Leberkoma)
- Hepatorenales Syndrom
- Hepatopulmonales Syndrom
- Hepatozelluläres Karzinom

# ZIRRHOSE

---



**nod. regenerative Hyperplasie**



# ZIRRHOSE

---

- **alkoholisch**
- **posthepatitisch**
- **metabolisch: Hämochromatose, Morbus Wilson**
- **medikamentös, toxisch (z. B. Aflatoxine, Arsen)**
- **biliäre Zirrhose**

- 
- **Nekrose (toxischer oder entzündlicher Genese)**
  - **Fibrose**
  - **Regeneration – knotige Regenerate**
  - **PSEUDOLOBULI !!!**
  - **Nekrosen**
  - **knotige, pseudolobuläre Regeneratbildung**
  - **bindegewebige Septen mit gestörter Läppchenarchitektur**
  - **und Gefäßversorgung**

Diffuse Fibrose mit regenerativen Noduli

# Zirrhose

**Mikronodular**

**Gemischt**

**Macronodular**

Diagnose kann auch  
problematisch sein im Fall  
der makronodularen Zirrhose

# Biliäre Zirrhose

---

Primäre biliare Zirrhose:

Autoimmune Krankheit, Frauen häufiger betroffen, (40-60 Jahre)

I. Portalfeld entzündlich infiltriert, ödematös, granulomatöse Läsionen. Gallengangsnekrosen. In der Grenzlamelle Kupfer Assoz. Proteine !! (Shikata Orzein Färbung - Frühzeichen !)

II. Gallengangnekrosen und Gallengangproliferationen

III. Zerstörte Gallengänge und Portalfeldfibrose, Verödung.

Von Portalfeld ausgehende Septale und Brückenfibrose

IV: Biliäre Zirrhose, Narben, Gallenstauung, Fehlende Gallengänge (Vanishing bile ducts)

Sekundäre biliare Zirrhose:

Gallenabfluss-störung induzierte sekundäre Zirrhose

**Das Fehlen der Schäden der Gallengänge in dem Biopsat schließt die Diagnose der primären biliären Zirrhose nicht aus.**

# Primary biliary cirrhosis - Primary sclerosing cholangitis

## Staging

### Scheuer<sup>1</sup>

Stage 1: florid duct lesion (portal inflammation)

Stage 2: ductular proliferation (portal fibrosis)

Stage 3: septal fibrosis (usually decreased inflammation)

Stage 4: cirrhosis

### Ludwig et al.<sup>2</sup>

Portal stage (inflammation without fibrosis)

Peri portal stage (piece meal necrosis or fibrosis)

Septal stage (bridging fibrosis)

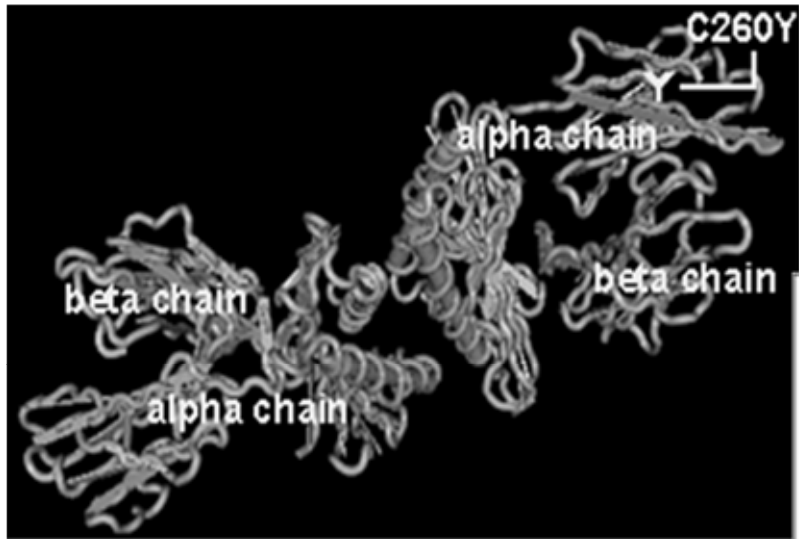
Cirrhosis

1. Scheuer PJ. Proc R Soc Med 1967 ; 60 : 1257-60.

1. Ludwig J. et al. Virchows Arch. A 1978 ; 379 : 103-112.



# Haemochromatose (Bronz Diabetes)



The HFE protein is similar in structure to MHC class I, consisting of two pairs of alpha and beta chains. In the mature HFE protein, the mutation is called C260Y. This is because the body's processing of the protein removes 22 amino acids to produce the mature protein.

The C260Y mutation occurs in the alpha 3 domain and disrupts the association between the chains.

Mutant HFE is unable to bind to the iron-loaded transferrin receptor. Without this interaction, the receptor brings more iron into the cells.

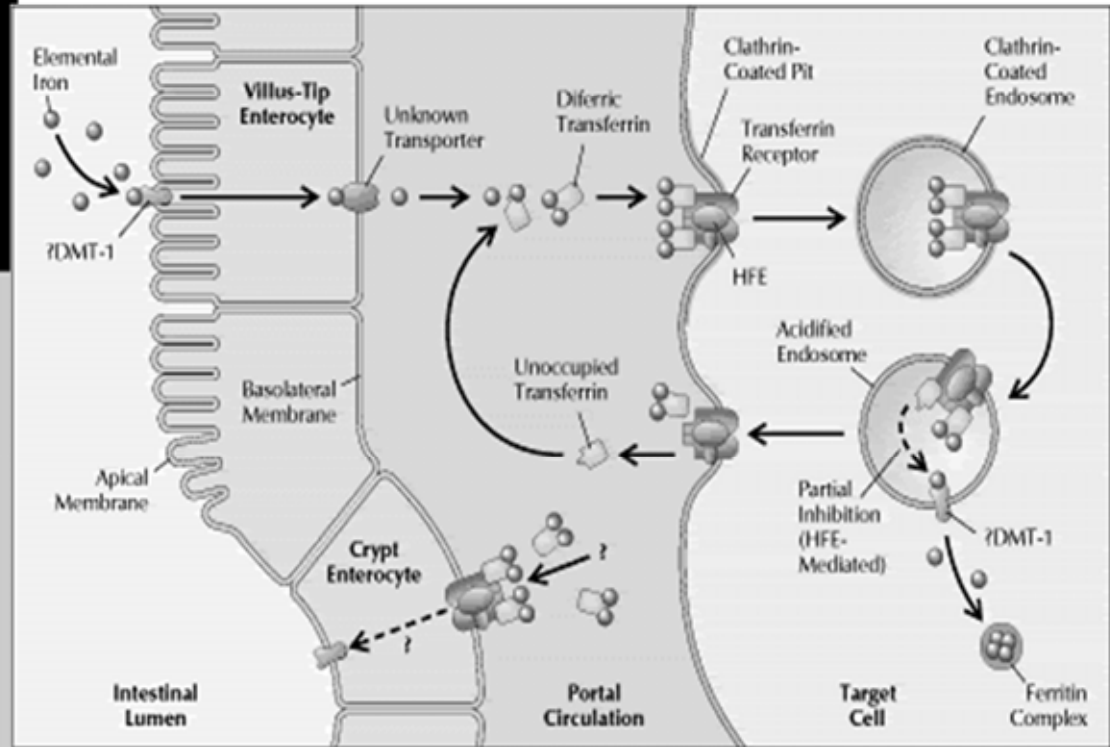
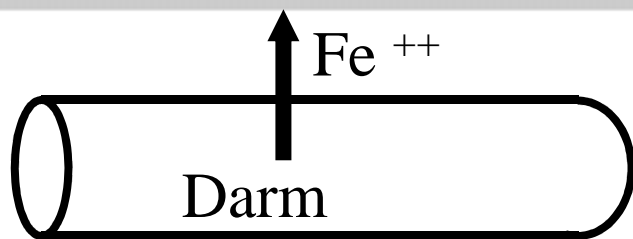


Illustration: Seward Hung

Figure 1. Emerging details of iron metabolism permit at least partial understanding of the function of the HFE protein—and of HFE's absence or dysfunction in causing hereditary hemochromatosis. From the intestinal lumen (left), dietary iron is transported into enterocytes, most likely by the newly described transporter DMT-1. From there iron enters the portal circulation for delivery—by transferrin—to target cells such as hepatocytes and erythroblasts (right). Internalized by endocytosis, the iron is eventually transported from endosomes into the cytoplasm, often for storage in ferritin. Meanwhile, transferrin and its receptor are recycled to the cell surface. HFE binds to the transferrin receptor. Once bound, it inhibits the

release of iron, so that an increased fraction of iron-bound transferrin recycles back out of the cell. In the absence of HFE, the cell may become iron-overloaded. A more primary problem may affect the intestinal lining. Here, HFE is hypothesized to act in undifferentiated crypt enterocytes (bottom left), the precursors of villus-tip enterocytes, so as to regulate uptake of plasma iron. Each crypt cell becomes a sensor of the body's iron load, perhaps to program its subsequent expression of DMT-1 (dashed arrow). If HFE function is lost, iron sensing may be disrupted. Falsely sensing low body iron, the crypt cell may overexpress DMT-1, facilitating excessive luminal iron absorption by mature enterocytes.

# Hämochromatose - Bronzdiabetes

---

»Eisenspeicherkrankheit« infolge Eisenüberladung des Organismus  
v.a. in der parenchymatösen Organe

Ursache: Unfähigkeit des RHS, das Eisenangebot zu bewältigen

Formen: *idiopathische* a) »adulte« Hämochromatose familiär auftretend

b) perinatale, angeboren manifeste Form

erythropoetische Hämochromatose bei Blutbildungsstörungen

Steigerung der Eisenresorption

Hypersiderämie und Eisenablagerung (Siderose)

Leberzirrhose (Pigmentzirrhose)

bronzeartiger Hautverfärbung

Ausfallserscheinungen endo- und exokriner Drüsen

Hypogonadismus

insulinabhängiger Diabetes mellitus =

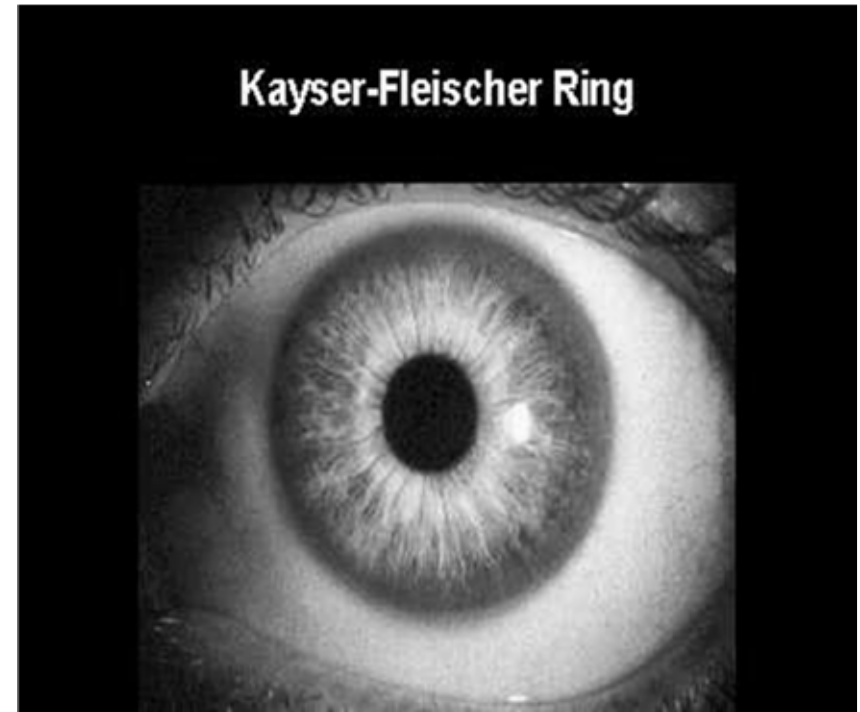
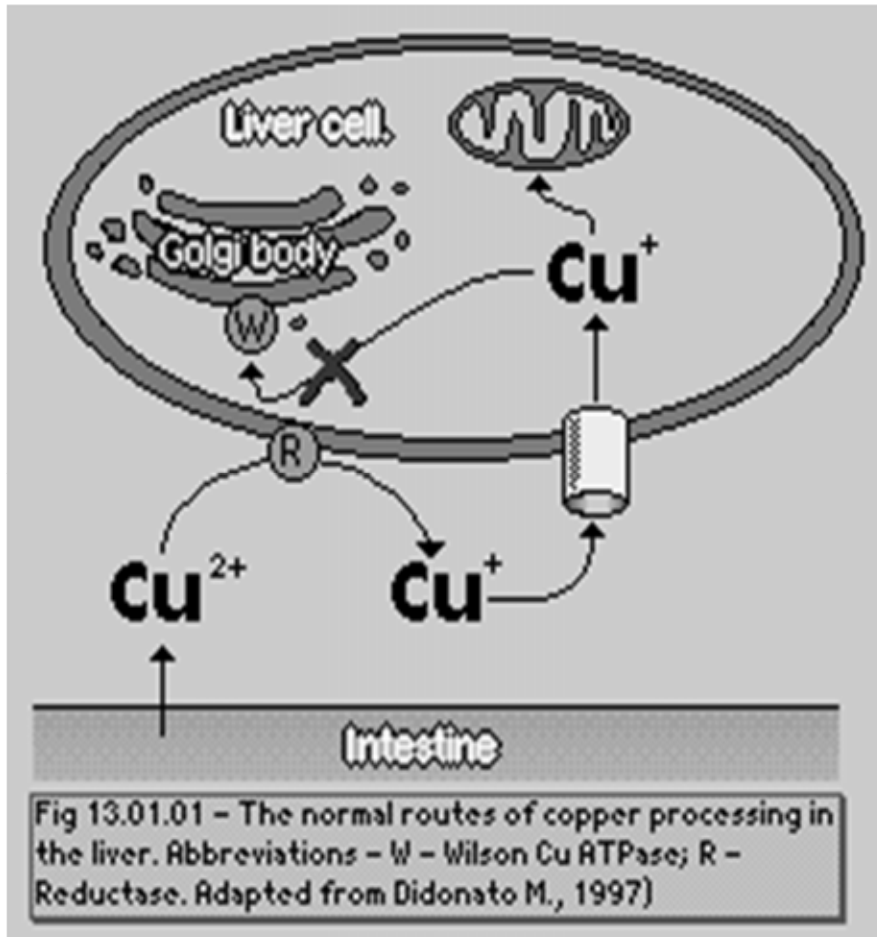
»Bronzediabetes«

Herzinsuffizienz

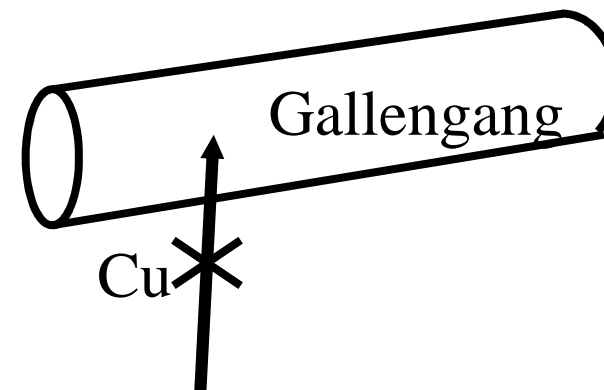
Haarverlust

*erworbene* Hämochromatose z.B. Transfusions-Hämochromatose

Hämochromatose in der Herzmuskulatur, Berliner Blau Färbung. Es kann zu sekundärer, dilatativer Kardiomyopathie führen.



Wilson Krankheit  
 (hepatolenticulare Krankheit)  
 (Kupfer-speicherung Krankheit)



# Wilson Krankheit - hepatolentikuläre Degeneration

---

autosomal-rezessiv erbliche Defektparaproteinämie

Störung der Coeruloplasmin-Synthese

Serumspiegel < 10 mg/100 ml; normal 23-44

Kupferanreicherung im Gewebe

beginnt im 1.-2. Ljz.

extrapyramidale Symptome: Tremor, Rigor, Ataxie, Dysarthrie, Kontrakturen infolge

Degeneration der Stammganglien (»Linsenkerndegeneration«) pathognomonisch:

Kayser-Fleischer Ring

Leberzirrhose

Aminoazidurie - Blockierung der Tubulusenzyeme durch Kupfer

graubrauner Hautpigmentierung

Störung des Kohlenhydratstoffwechsels

Hyperinsulinismus

intellektueller und psychischer Verfall

## Kayser-Fleischer Ring

bräunlich-grünlicher Limbus-naher Hornhautring

1-3 mm breit

bedingt durch Kupfereinlagerung

# Hämochromatose

---

- **Siderophilie, autosomal-rezessiv**
- **Mukosablock aufgehoben: 1 mg pro T. -**
- **Gesamtkörpereisengehalt: 3 g zu 20 g**
- **Leber: Hepatomegalie, Leberzirrhose, Karzinom**
- **Sekundäre Kardiomyopathie - Myokardfibrose**
- **Hyperpigmentation der Haut – Pankreasfibrose**

## **BRONZDIABETES**

**Diff. Dg.: sekundäre Siderose – Berliner Blau Färbung**

-----

- **Morbus Wilson: Hepatolentikuläre Degeneration !!**
- **autosomal rezessiv**
- **verminderte Ausscheidung der Kupfer !! Pathologische Kupferspeicherung !!**
- **Leber: Hepatitis – Zirrhose, Gehirn, Augen, Niere**

# ZIRRHOSE

---

- **postnekrotische Zirrhose: postinfektiös o. Toxisch  
Grobhöckrig, unregelmässige Pseudolobuli**
- **posthepatitische portale Zirrhose: nach chronisch-  
aggressiven Virushepatitiden**
- **Primär biliäre Zirrhose - Autoimmunerkrankung  
Zerstörung der Gallengangsepithelien mit periduktaler  
Fibrose**
- **sekundär Biliäre Zirrhose – rezidivierende Gallengang-  
Störungen. (Mukoviszidose oder Infektionen)  
„grüne „ biliäre Zirrhose**
- **Pigmentzirrhose – nach vermehrter Eisenspeicherung  
infolge einer Hämochromatose**

# Komplikationen der ZIRRHOSE

---

- **Ikterus**
- **endokrine Störungen - Gynäkomastie**
- **verminderte Syntheseleistung:**

<b>Mangel an Gerinnungsfaktoren</b>	<b>Blutungen</b>
<b>Albumin</b>	<b>Ödem</b>
<b>Apoferritin</b>	<b>Hämosiderose</b>
- **portale Hypertonie – Milzstau**  
**Ösophagusvarizen, Caput medusae, Hämorrhoiden,**  
**Pfortaderthrombose – (Pylethrombose) oder**  
**Abdominalvenenthrombose**
- **Ascites**
- **Hepatische Enzephalopathie**

# Komplikationen der ZIRRHOSE

---

- **Leberausfallkoma: Verlust der Fähigkeit zum Abbau toxischer Stoffe**

**Leberzerfallskoma: Zerfallsprodukten bei massiver Zellzerstörung. (Knollenblätterpilz, fulminante Virushepatitis). Aszites**

- **Leberkarzinom !!!**

Frühes HCC !!



# Letzte Chance bei Leberzirrhose: Leberverpflanzung - TX

---