



De lever

De lever heet in het Latijn hepar. Het is een uniek orgaan. De lever heeft maar liefst zeven verschillende functies en is het enige orgaan dat kan regenereren! In dit artikel worden de anatomie en fysiologie beschreven van een gezonde lever. Daarnaast is er aandacht voor leverfalen, waarbij duidelijk wordt dat de mens niet zonder lever kan functioneren.

AGNES REIJM, verpleegkundig specialist gastro-intestinale oncologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

TALITHA KLEIJWEGT, verpleegkundig specialist levertumoren, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

LEERDOELEN

Na het lezen van dit artikel kunt/weet u:

- hoe de anatomie van de lever in elkaar zit;
- de bouw van de lever beschrijven;
- de verschillende functies van de lever beschrijven;
- de bouw van de galwegen en de werking van gal beschrijven
- wat leverfalen inhoudt.

TREFWOORDEN

lever, hepar, hepatocyten, leverlobjes, suikerstofwisseling, vetstofwisseling, eiwitstofwisseling, ontgiftig, stapeling, warmteproductie, galproductie, galwegen, enterohepatische kringlopen, MELD-score, child-pugh-classificatie, leverfalen, levercirrose

1 STUDIEPUNT

Rechtsboven in de buikholte ligt de lever. De lever ligt naast de maag, boven de darmen en is vergroeid met de rechter diafragmakoepeel. Als gevolg van de koepelstand van het diafragma wordt de lever door de ribben van de borstkas beschermd. Bij diep inademen wordt de lever naar beneden gedrukt en is deze te palperen.

Via peritoneumplooien is de lever enerzijds met de kleine curvatuur van de maag verbonden (omentum minus) en anderzijds met de voorste buikwand door middel van het sikkelvormig ligament (ligamentum falciforme). De lever is driehoekig van vorm, met aan de rechterzijde het grootste volume.

Er is een rechterkwab (2/3 van de grootte) en een linkerkwab (1/3 van de grootte).

Aan de onderzijde van de lever bevindt zich de leverhilus. Hier komen de leverslagader (arteria hepatica) en de poortader (vena portae) binnen en treden de galbuis (ductus hepaticus) en de lymfevaten uit de lever. Aan de boven-/achterzijde van de lever verlaat de leverader (vena hepatica) de lever en mondt daar vrijwel meteen uit in de onderste holle ader (vena cava inferior).

De lever is een zeer groot orgaan met een gewicht van ongeveer 1,5 kg en vormt een tussenstation tussen het maag-darmkanaal en de milt enerzijds en de onderste holle ader anderzijds. Al het bloed uit de milt en het maag-darmkanaal komt via de poortader de lever binnen (fig. 1).^{1,2,3,4}

BOUW

Het leverweefsel bestaat overwegend uit hepatocyten (levercellen). De lever is opgebouwd uit kleine zeshoekige leverlobjes. Een leverlobje bestaat uit kubische (hoogte = breedte) levercellen, omgeven door een bindweefselkapseltje. Op drie van de zes hoekpunten tussen de leverlobjes vinden we steeds een bindweefselruimte, de interlobulaire ruimte. In deze driehoekjes bevindt zich een takje van de poortader, een takje van de leverslagader en een galbuisje. Uit deze slagaders en aders ontspringt een aantal arteriolen die loodrecht het weefsel van de drie aangrenzende leverlobjes binnendringen. In elk leverlobje bevindt zich ook een centrale ader. De centrale aders van de verschillende leverlobjes voegen zich samen tot grotere aders. Deze monden uit in een van de drie leveraders, die het bloed afvoeren naar de onderste holle ader (fig. 2).^{1,2,3,4}

FUNCTIE

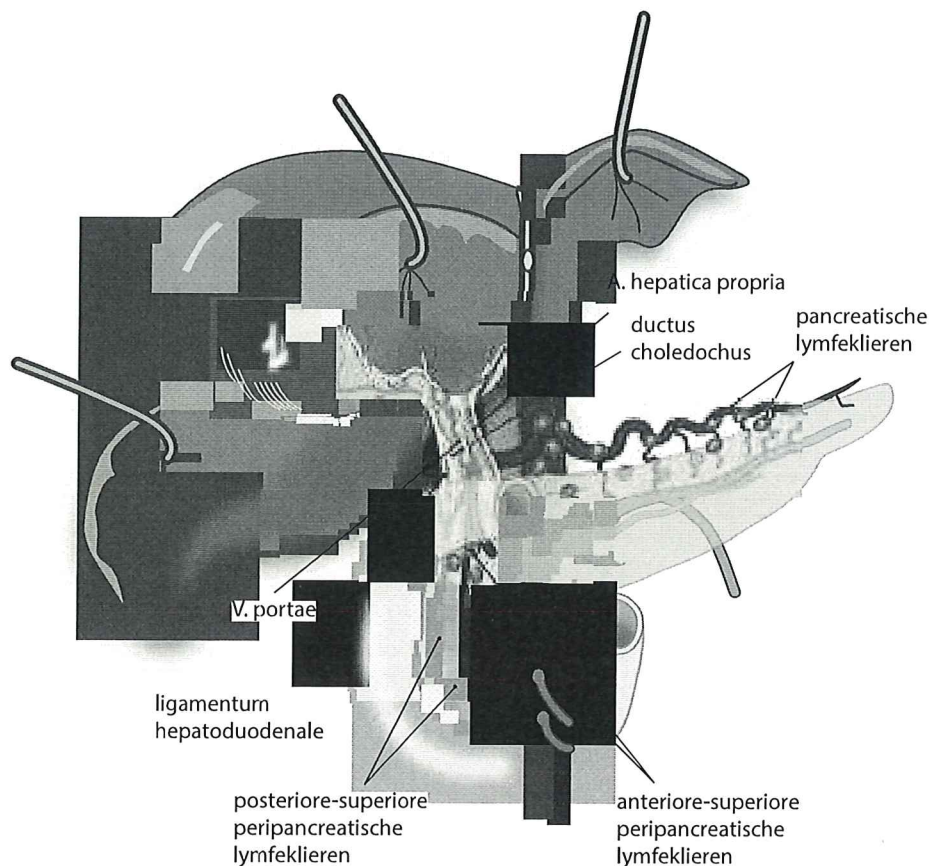
De lever vervult de functie van 'stofwisselingscentrale'. De vergelijking wordt vaak gemaakt met een grote chemische fabriek waarin een groot aantal stoffen wordt omgezet, afgebroken, opgeslagen of geproduceerd. De leverfuncties kunnen als volgt worden ingedeeld:

- suikerstofwisseling
- vetstofwisseling
- eiwitstofwisseling
- ontgiftig
- stapeling
- warmteproductie
- galproductie.

Suikerstofwisseling

Glucose is een van de belangrijkste energiebronnen voor de lichaamscellen. Per etmaal dient het lichaam over ten minste 150 gram glucose te kunnen beschikken, waarvan de hersenen ongeveer 120 gram opeisen als brandstof. De lever speelt een belangrijke rol bij het constant houden van de bloedsuikerspiegel. Daarvoor staat een heel arsenaal aan reacties ter beschikking, waarvan glucose het middelpunt vormt.

De glucosebuffer is het belangrijkste. Het hormoon insuline zet glucose om in glycogeen. Onder invloed van de hormonen adrenaline en glucagon wordt glycogeen omgezet in glucose. De glucosebuffer bestaat dus uit



Figuur 1 Vooraanzicht van de lever.

twee tegengestelde reacties. In de lever kan maximaal 200 gram glucose worden opgeslagen. Wanneer het glucoseaanbod in de lever groter is dan er opgeslagen kan worden, kan de lever glucose omzetten in vetten. Het gevormde vet wordt voor een klein gedeelte in de lever zelf opgeslagen. Het grootste deel wordt via de bloedbaan in de vetdepots van het onderhuidse bindweefsel opgeslagen.

De lever kan ook zelf glucose vormen. Deze nieuwvorming van glucose heet gluconeogenese. Dit proces is van belang wanneer de glucosedepots leeg zijn, bijvoorbeeld na langdurige inspanning en/of door onvoldoende koolhydraten in het voedsel. Bij gluconeogenese wordt er gebruikgemaakt van aminozuren, glycerol, vetzuren en melkzuur. De aminozuren kunnen afkomstig zijn uit afgebroken lichaamseiwitten. Glycerol en vetzuren zijn vooral afkomstig uit het depotvet. Melkzuur wordt gevormd in de skeletspieren. Het hormoon cortisol (hydrocortison) uit de bijnierschors stimuleert het proces van gluconeogenese (fig. 3).^{1,3,4}

Vetstofwisseling

De lever beschikt ook over een aantal omzettingsreacties om vet te verteren. Vetzuren kunnen in de lever onverzadigd gemaakt worden. Ze worden in lichaamsvet omgezet en kunnen vervolgens verbrand worden om energie te leveren. In de lever kan glucose worden omgezet in vetzuren via het proces van lipogenese.

Cholesterol is een vetachtige stof die de lever gebruikt om galzure zouten te vormen. De galzure zouten zijn een bestanddeel van de gal en van groot belang voor de vertering in de dunne darm (fig. 4).^{1,3,4}

Eiwitstofwisseling

De aminozuren die de lever via de poortader aangeboden krijgt, vormen de grondstof voor allerlei reacties. De lever vormt vrijwel alle plasma-eiwitten, zoals albumine, globulinen en fibrinogeen en geeft deze aan het bloed af. Bij een tekort aan brandstoffen of bij een overschot aan aminozuren kan de lever aminozuren omzetten in glucose of in vetten (fig. 5).^{1,3,4}

Ontgiftig

De lever kan bepaalde lichaamsvreemde of voor het lichaam schadelijke stoffen geschikt maken voor uitscheiding via het urinewegstelsel of via de galwegen. In de lever worden aminozuren omgezet in glucose. Daarvoor worden eerst de aminogroepen van de aminozuren afgesplitst. Deze aminogroepen worden omgezet in de (giftige) stof ammoniak en vervolgens met behulp van koolstofdioxide omgezet in ureum. De lever voegt de afvalstof ureum aan het bloed toe. De nieren verwijderen het eruit, zodat we ureum aantreffen als bestanddeel van urine. De stof bilirubine, ontstaan in de milt bij de afbraak van hemoglobine (uit de erythrocyten), komt via de poortader in de lever. De lever koppelt (conjugiert) het

bilirubine aan glucuronzuur. Geconjugeerd bilirubine is beter oplosbaar en kan dus gemakkelijker worden uitgescheiden dan het bilirubine zelf. De afvalstof wordt vervolgens aan de gal toegevoegd.

Aan het glucuronzuur kan de lever ook uitgewerkte hormonen of een teveel van bepaalde hormonen (bijvoorbeeld oestrogeen, corticoiden) koppelen. De lever zorgt er ook voor dat lichaamsvreemde stoffen onschadelijk gemaakt worden. Dergelijke stoffen, zoals medicamenten en genotmiddelen (alcohol, cafeïne, nicotine) worden door de lever onwerkzaam gemaakt door ze chemisch te veranderen en af te breken, zodat ze uitgescheiden kunnen worden via de gal of urine.^{1,3,4}

Stapeling

De lever is een stapelplaats voor glycogeen, vetten en aminozuren. Met de vetten kunnen vetoplosbare vitamines (vooral A, D en K) opgeslagen worden. De lever vormt ook een belangrijk depot voor ijzer en een aantal spoorelementen (bijv. kobalt).^{1,3,4}

Warmteproductie

De meeste reacties die in de lever plaatsvinden, gaan gepaard met het vrijkomen van warmte. De hoogste temperatuur in het menselijk lichaam is die in de lever, namelijk 39 °C. Deze warmte wordt vooral via overdracht aan het langsstromende bloed afgevoerd en vervolgens over het lichaam verdeeld.

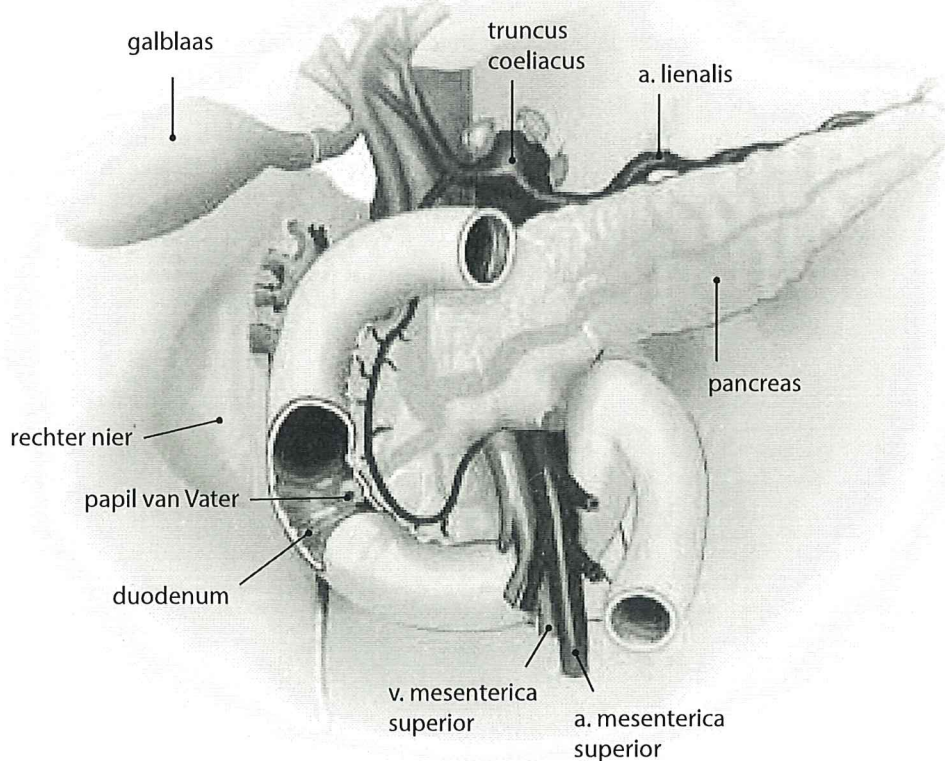
De lever speelt een belangrijke rol bij het handhaven van de kerntemperatuur op 37 °C. Wanneer de mens actief is, is dat niet zo van belang: de spieren leveren dan in het algemeen een overschot aan warmte. In rust, bijvoorbeeld tijdens de slaap, wordt er vrijwel alleen door het hart (een beetje) en door de lever (veel) warmte geproduceerd. In ons klimaat is deze warmteproductie meestal onvoldoende om de lichaamstemperatuur op peil te houden. Door middel van extra isolatie, zoals dekens en dergelijke, wordt de geleverde warmte vastgehouden.^{1,3,4}

Galproductie

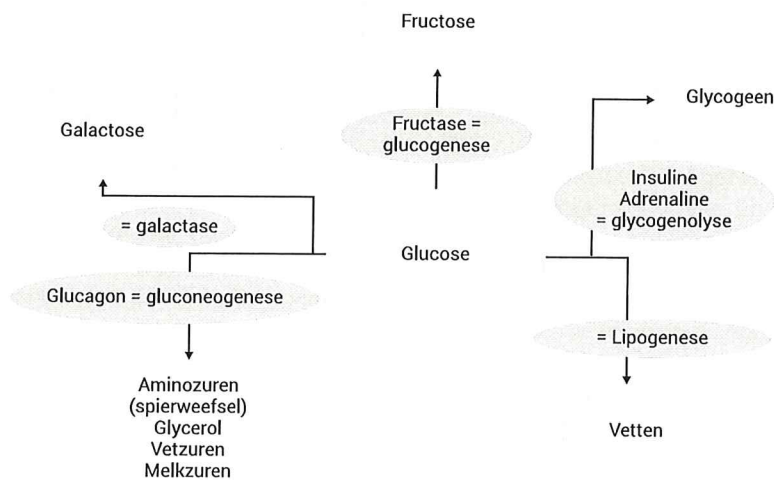
Gal bevat behalve water (oplos- en transportmiddel) en slijm (glijmiddel) de volgende stoffen:

- galzure zouten: voor de emulgering (het mengen van een waterige en een vette oplossing) van vetten;
- cholesterol: wordt met de ontlasting uitgescheiden;
- geconjugeerd bilirubine: wordt door darmbacteriën omgezet en kleurt na oxidatie de ontlasting bruin.

Gal is het afvalproduct dat de levercellen bij allerlei reacties continu vormen. Tegelijkertijd blijkt de gal een nuttig effect op de spijsvertering te hebben vanwege de emulgering van vetten. De levercellen scheiden de gal uit via de galwegen. Per etmaal produceert de lever ongeveer 700 ml gal. Deze is groengelig van kleur en behoorlijk vloeibaar. De galblaas dikt de gal in.^{1,3,4}



Figuur 2 Ligging van de pancreas.



Figuur 3 Suikerstofwisseling.

GALWEGEN

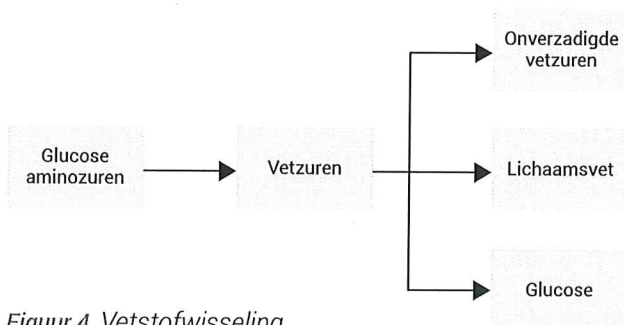
De door de levercellen geproduceerde gal komt via de galcapillairen in de interlobulaire galgangen. Deze gaan over in de grotere galgangen en uiteindelijk in de leverbuis (ductus hepaticus). De leverbuis verlaat de lever via de leverhilus. Kort daarop vinden we een afsplitsing naar de galblaas: de galblaasbuis (ductus cysticus). De galgang die naar het duodenum loopt heet galbuis (ductus choledochus). De galbuis verenigt zich met de pancreasbuis en mondt vlak daarna uit in de duodenumbocht via de papil van Vater met de sphincter Oddii. De galblaas ligt naast de leverhilus onder de rechter leverkwab en heeft de grootte en de vorm van een peertje (fig. 6).

In de galblaas wordt de continue galstroom uit de lever opgevangen. De wand van de galblaas onttrekt water aan de galvloei stof. Hierdoor wordt de gal vrij dik en donkergroen van kleur. De maximale inhoud van de galblaas is ongeveer 50 ml. De gal wordt in de galblaas opgeslagen, totdat er (met name vet) voedsel in het

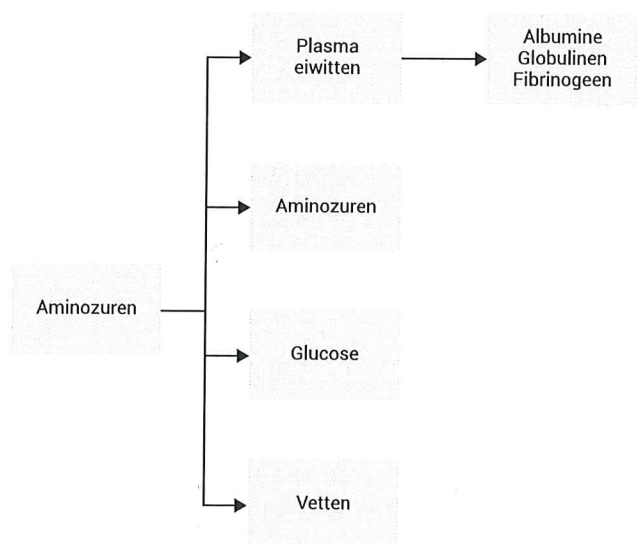
duodenum passeert. De oddisfincter in de papil van Vater gaat open en via peristaltische bewegingen van de galbuis wordt de gal in het duodenum gedeponeerd. Daar is vooral de emulgerende werking van de galzure zouten van belang.^{1,3,4}

Enterohepatische kringlopen

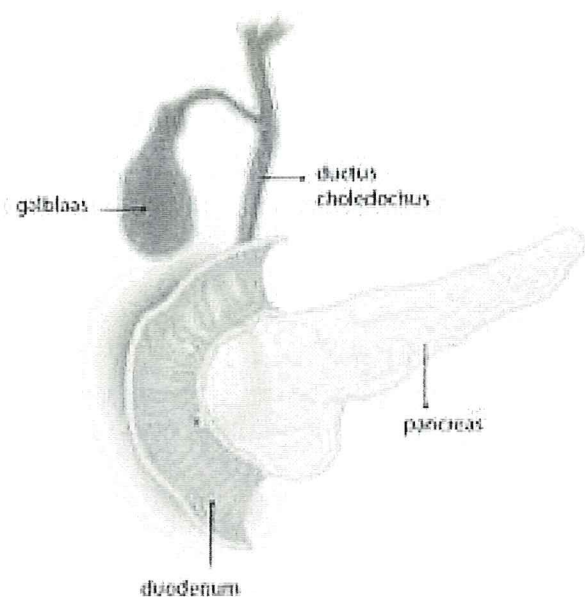
Via de poortader krijgt de lever allerlei stoffen uit het darmkanaal aangeboden. Op zijn beurt deponeert de lever via de galwegen een aantal stoffen in het darmkanaal. Voor sommige stoffen ontstaat zo een cyclus van geresorbeerd worden (darm), uitgescheiden worden (lever), geresorbeerd worden (darm), enzovoorts. Dit wordt ook wel de enterohepatische kringloop genoemd. Een dergelijke kringloop geldt voor de galzure zouten. In het ileum worden de via de gal uitgescheiden galzure zouten weer voor 95% geresorbeerd en naar de lever teruggevoerd, die ze vervolgens weer toevoegt aan de gal. De resterende 5% wordt met de feces uitgescheiden. Een iets ingewikkelder proces vinden we bij de stof bilirubine. Gebonden aan albumine wordt bilirubine uit



Figuur 4 Vetstofwisseling.



Figuur 5 Eiwitstofwisseling.



Figuur 6 Afvoer van pancreas en galblaas in het duodenum.

de milt via de poortader naar de lever getransporteerd. De lever maakt het bilirubine beter oplosbaar door het te koppelen (conjugeren) aan glucuronzuur. Het geconjugeerde bilirubine komt via de galwegen in de darm terecht. Darmbacteriën zetten het geconjugeerde bilirubine om in urobilinogeen. Het grootste deel van het urobilinogeen wordt vervolgens met zuurstof omgezet in stercobiline en wordt met de ontlasting uitgescheiden. Stercobiline kleurt de ontlasting bruin. Een klein deel van het urobilinogeen wordt echter weer geresorbeerd en komt via de poortader in de lever terecht. Daarvan wordt een gedeelte weer direct aan de gal toegevoegd (enterohepatische kringloop), maar er is ook urobilinogeen dat in het bloed blijft zitten, de lever passeert en aldus in de grote circulatie terechtkomt. De nieren halen het urobilinogeen uit het bloed. In de urine wordt het met zuurstof omgezet in urobiline. Urobiline kleurt de urine lichtgeel (fig. 7).^{1,3,4}

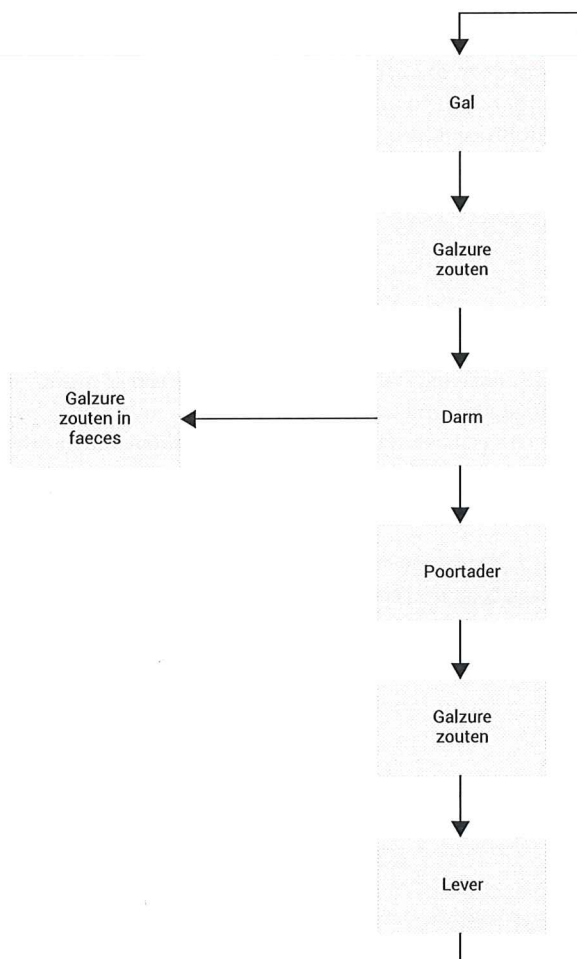
LEVERFALEN

Zoals eerder beschreven heeft de lever verschillende functies. Als er onvoldoende functionele cellen aanwezig zijn en de lever zijn functies niet of onvoldoende kan uitvoeren, is er sprake van leverfalen. Er kan onderscheid gemaakt worden naar chronisch en acuut leverfalen.

Chronisch leverfalen ontstaat geleidelijk bij patiënten met een chronische leverziekte, zoals hepatitis B en C, auto-immuunziekte (primaire biliare cirrose (PBC), primaire scleroserende cholangitis (PSC) en auto-immuunhepatitis en metabole aandoeningen (koper- of ijzerstapeling). Ook overmatig en/of langdurig alcoholgebruik kan chronisch leverfalen tot gevolg hebben. De leverziekte of het langdurig alcoholgebruik veroorzaakt vaak ontstekingen en het afsterven van de levercellen. Deze afgestorven levercellen worden vervangen door littekenweefsel. Er ontstaat dan levercirrose. Levercirrose is onomkeerbaar en indien de oorzaak van de levercirrose niet wordt behandeld of gestopt wordt, neemt de levercirrose steeds verder toe. Door chronisch leverfalen

ontstaat er portale hypertensie (slokdarmvarices, fundusvarices en ascites), schieten metabole functies tekort (stollingsstoornissen, hypoalbuminemie en ondervoeding) en vindt er onvoldoende ontgifting plaats (icterus en encefalopathie). De parameter ascites geeft weer of een patiënt vocht in de buik heeft. Deze kan behandeld zijn met medicatie, waardoor de ascites tijdens het uitvoeren van lichamelijk onderzoek afwezig is. Daarnaast is er de parameter encefalopathie, ook wel hepatisch coma genoemd. Dit is een aandoening waarbij de hersenfunctie wordt aangetast door de ophoping van giftige stoffen in het bloed die normaal door de lever worden verwijderd.

De mate van levercirrose kan worden geduid met de child-pugh-classificatie (zie tabel 1). Op basis van een aantal parameters kan een score berekend worden die een voorspelling geeft van de levensverwachting bij patiënten met levercirrose. De child-pugh-classificatie voor patiënten met levercirrose wordt uitgedrukt in klasse A, B of C met daaraan gekoppeld een één- en tweejaarsoverleving. Tegenwoordig wordt de Model End-stage Liver Disease-score (MELD-score) veel gebruikt. Deze geeft een driemaandsoverleving weer bij patiënten met levercirrose. Dit is nauwkeuriger dan de child-pugh-classificatie, aangezien die over jaarsoverleving spreekt. Anders dan chronisch leverfalen ontstaat acuut



Figuur 7 Enterohepatische kringloop.

PARAMETER	1 PUNT	2 PUNTEN	3 PUNTEN
bilirubine $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	< 34	34-50	> 50
albumine g/l	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
ascites	geen	behandelbaar met medicatie	ja
encefalopathie	geen	graad 1-2 of 0 met behandeling	graad 3-4
PUNTEN	KLASSE	1 JAAR OVERLEVING	2 JAAR OVERLEVING
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

Tabel 1 Child-pugh-classificatie.

leverfalen in een kort tijdsbestek. Bij deze patiënten is er geen sprake van een onderliggende leverziekte. Acuut leverfalen kan onderverdeeld worden naar hyperacuut, acuut en subacuut. Er is sprake van hyperacuut leverfalen als er binnen zeven dagen na het ontstaan van icterus een encefalopathie optreedt. Bij acuut leverfalen ontstaat encefalopathie tussen de 8 en 28 dagen na het ontstaan van icterus. Er is sprake van subacuut leverfalen als encefalopathie ontstaat vijf tot twaalf weken na het optreden van icterus. De oorzaak van deze drie vormen van acuut leverfalen kunnen onder andere zijn: acute virale infecties, paracetamolintoxicatie, een reactie van het lichaam op een bepaald geneesmiddel en zwangerschap.³

MELD-SCORE

De MELD-score (Model for End-stage Liver Disease) is oorspronkelijk ontwikkeld om de overleving na een TIPS-procedure (transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt) te berekenen. De score bevat drie laboratoriumparameters, namelijk serumbilirubine, serumcreatinine en INR. De MELD-score wordt berekend aan de hand van een formule waarvan de uitkomst een getal is tussen de 6 en 40. Uit de hoogte van het getal kan de kans op overlijden in de komende drie maanden worden afgeleid. De MELD-score wordt momenteel gebruikt voor de toewijzing van donorlevers. De patiënt met de hoogste MELD-score staat bovenaan de wachtlijst en ontvangt het eerstvolgende donoraanbod.

LITERATUUR

1. Grégoire L. Inleiding in de anatomie/fysiologie van de mens. Utrecht/Zutphen: ThiemeMeulenhoff; 1997.
2. Kuipers EJ. Leerboek Maag-, darm- en leverziekten. Utrecht: De Tijdstroom; 2014.
3. Jassen HLA. Leverziekten. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2009.
4. Jüngen IJ. D. Medische fysiologie en anatomie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2009.