

Το ήπαρ επιτελεί πολύ μεγάλο αριθμό λειτουργιών που εμπλέκονται σε όλα τα συστήματα του οργανισμού. Στον ενήλικα το ήπαρ έχει κεντρικό ρόλο στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών, συμμετέχει στη διεργασία της πέψης των τροφών μέσω της σύνθεσης και της έκκρισης των χολικών αλάτων, μεταβολίζει και απεκκρίνει μέσω της χολής τη χολερυθρίνη, καθώς και πολλές άλλες χημικές ενώσεις και τοξικά προϊόντα του μεταβολισμού, συνθέτει πολλές από τις πρωτεΐνες του ηπατικού μηχανισμού και πρωτεΐνες μεταφοράς, συμμετέχει στις ενδοκρινικές λειτουργίες της αυξητικής ορμόνης, της θυροξίνης και της βιταμίνης D. Επιπλέον το ήπαρ περιέχει το μεγαλύτερο μέρος του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος του οργανισμού και συμμετέχει στο ανοσιακό σύστημα μέσω της κάθαρσης των μικροβίων και των τοξινών του αίματος της πυλαίας φλέβας.

Οι λειτουργίες που μόλις αναφέρθηκαν εμφανίζονται σταδιακά κατά τη διάρκεια της διάπλασης και υποκαθίστανται από την απεκκριτική λειτουργία του μητρικού ήπατος, μέσω του πλακούντα¹. Κατά την εμβρυϊκή περίοδο το ήπαρ αποτελεί την κύρια θέση αιμοποίησης. Κατά την 7η εμβρυϊκή εβδομάδα τα αιμοποιητικά κύτταρα είναι περισσότερα από τα διαπλασάσιμα ηπατοκύτταρα. Όσο πλησιάζει η ολοκλήρωση της κύησης, τα ηπατοκύτταρα αποκτούν την πλειοψηφία των κυττάρων του ήπατος, διογκώνονται και παρουσιάζουν επέκταση του ενδοπλασματικού δικτύου και άφθονα κοκκία γλυκογόνου. Παράλληλα, αυξάνεται η αποτοξινωτική και απεκκριτική λειτουργία του ήπατος¹.

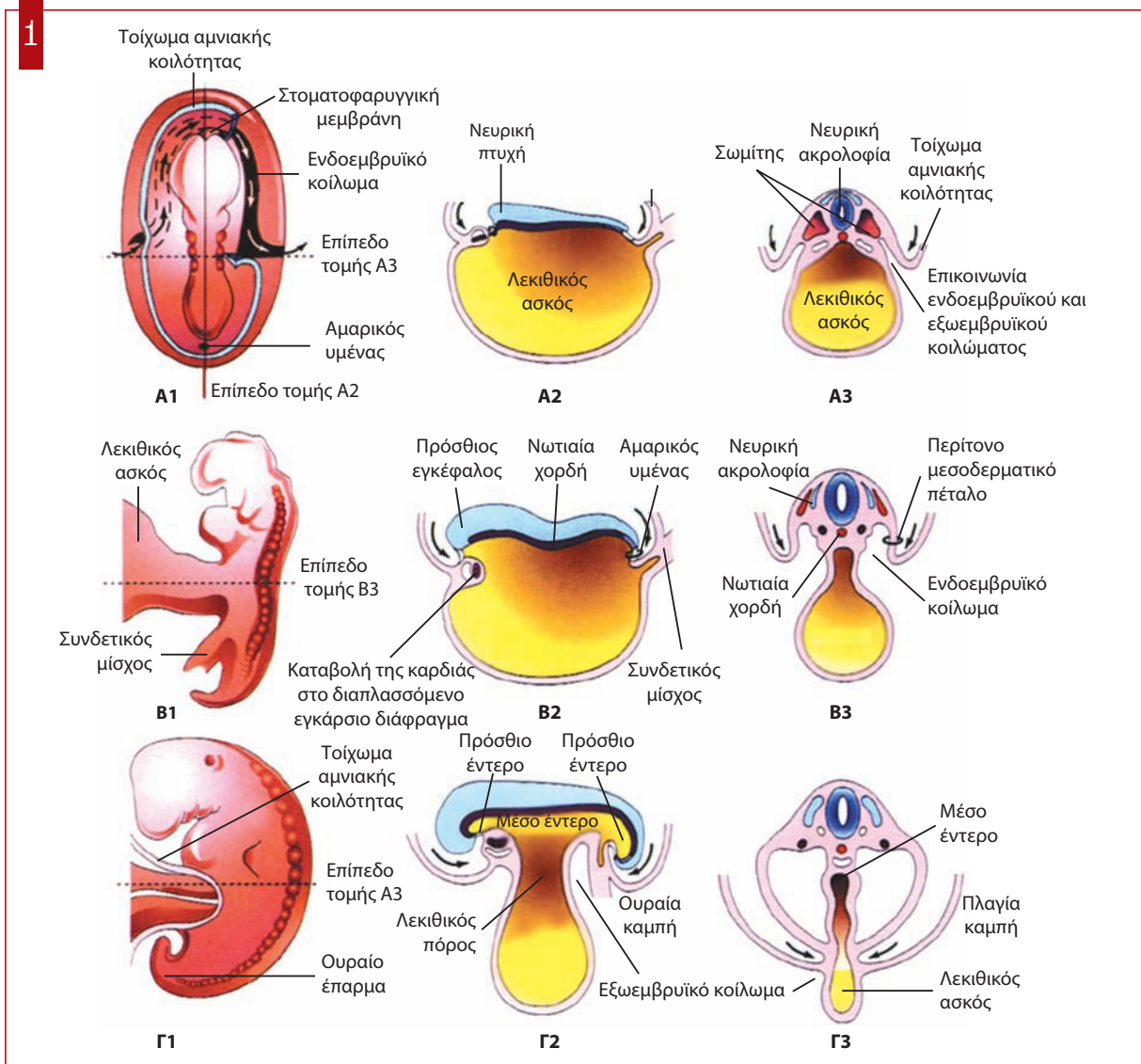
ΔΙΑΠΛΑΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Η μελέτη των μηχανισμών της διάπλασης του ήπατος θεωρείται απαραίτητη για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας, τη διάγνωση και θεραπεία των ηπατικών παθήσεων σε παιδιά και ενήλικες. Επι-

πλέον παρέχει πληροφορίες αναγκαίες για την εφαρμογή θεραπευτικών μεθόδων με στελεχειαία κύτταρα, για την ανάπτυξη τεχνικών διαφοροποίησης ηπατικού ιστού στο εργαστήριο, αλλά και την κατανόηση της ηπατικής αναγέννησης.

Η διάπλαση του ήπατος στον άνθρωπο αρχίζει στα μέσα της 3ης εβδομάδας της κύησης^{1,2,3}. Ειδικότερα, στην αρχή της 3ης εβδομάδας, έχουν σχηματισθεί οι τρεις βλαστικές στιβάδες του εμβρυϊκού δίσκου, το εξώδερμα, το μεσόδερμα και το εσώδερμα. Ο εμβρυϊκός δίσκος είναι επίπεδος και εντοπίζεται μεταξύ του λεκιθικού ασκού και της αμνιακής κοιλότητας (Εικ. 1Α2). Η ταχεία επιμήκης ανάπτυξη των νευρικών πτυχών, στην εξωδερμική βλαστική στιβάδα, προκαλεί την κεφαλουραία κάμψη του εμβρυϊκού δίσκου (Εικ. 1Α2-Γ2). Στη μεσοδερμική βλαστική στιβάδα ο σχηματισμός των σωματιών προκαλεί την πλαγία κάμψη του εμβρυϊκού δίσκου (Εικ. 1Α3-Β3). Η κεφαλουραία και η πλαγία κάμψη προκαλούν τη βαθμιαία ενσωμάτωση του ανώτερου τμήματος του λεκιθικού ασκού στον εμβρυϊκό δίσκο, ενώ ταυτόχρονα περιορίζεται η επικοινωνία με το κατώτερο τμήμα, μέσω του λεκιθικού πόρου (Εικ. 1Γ2). Με τον τρόπο αυτό σχηματίζεται το αρχέγονο πρόσθιο, μέσο και οπίσθιο έντερο, το οποίο επενδύεται από την ενδοδερμική βλαστική στιβάδα. Ταυτόχρονα, η κεφαλική κάμψη του εμβρυϊκού δίσκου στρέφει προς τον λεκιθικό πόρο το εγκάρσιο διάφραγμα, μία στιβάδα μεσοδερμικού ιστού που περιέχει την καταβολή της καρδιάς (Εικ. 1Β2-Γ2)^{1,2,3}. Οι λεκιθικές και οι ομφαλικές φλέβες διαπερνούν το εγκάρσιο διάφραγμα αμφοτερόπλευρα και εκβάλλουν στον διφυή φλεβώδη κόλπο της διαπλασάσιμης καρδιάς (Εικ. 2Α-Β)^{1,2,3}.

Η καταβολή του ήπατος πρωτοεμφανίζεται την 18η με 22η ημέρα ως εκκόλπωμα του ενδοδερμικού επιθηλίου στο κατώτερο άκρο του προσθίου εντέρου (Εικ. 2Α και 3Α)⁵. Την 25η-26η ημέρα το ηπατικό εκκόλπωμα αποτελείται από ταχέως αναπτυσ-

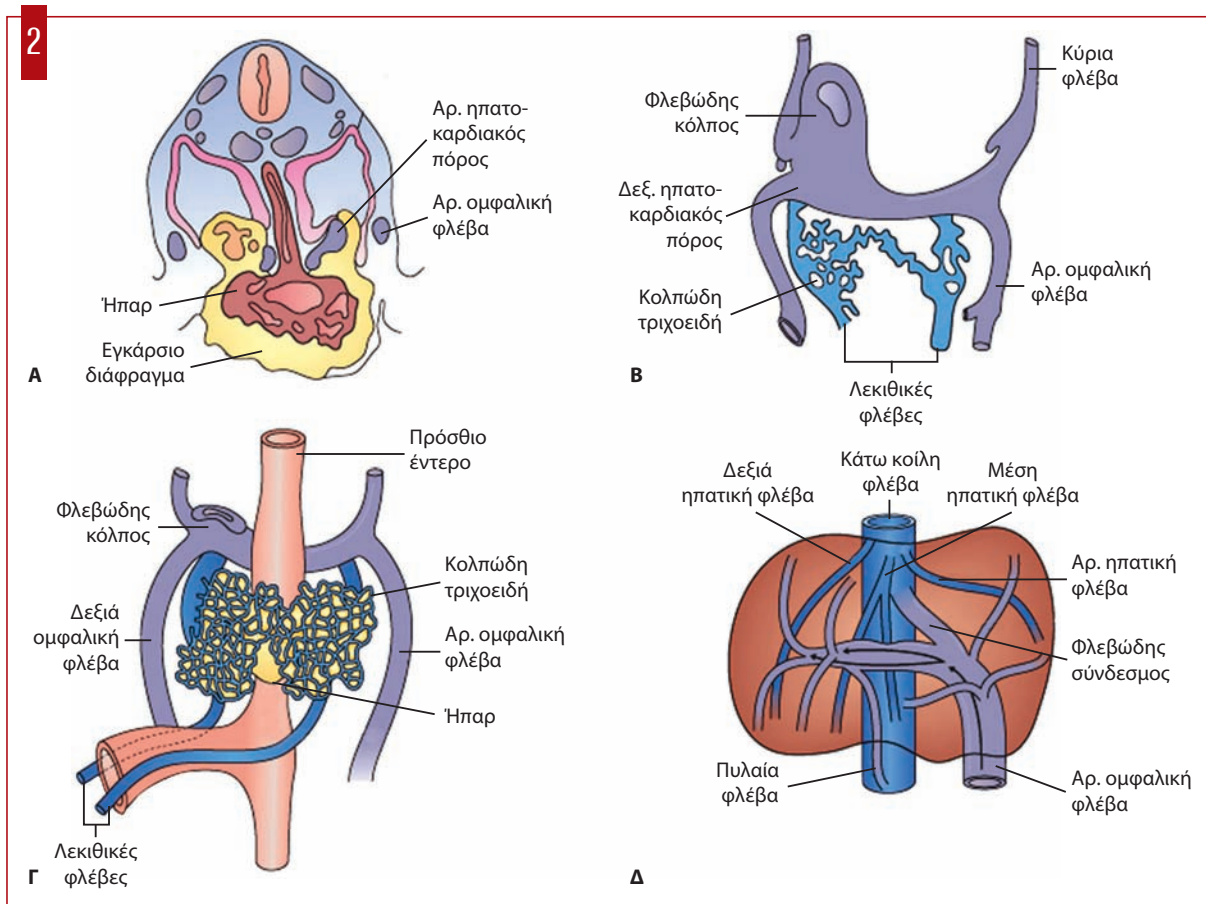


Μεταβολές του εμβρύου κατά την 4η εβδομάδα της διάπλασης. **A.** 20ή ημέρα, **B.** 22η ημέρα και **Γ.** 26η ημέρα. A2-Γ2: οβελιαίες τομές και A3-Γ3: εγκάρσιες τομές στα επίπεδα που απεικονίζονται στις αντίστοιχες τομές A1-Γ1. A1: ραχιαία επιφάνεια του εμβρυϊκού δίσκου σταδίου τριών σωματίων. Έχει αφαιρεθεί τμήμα του έξω και του μέσου βλαστικού δέρματος, για να φανεί η επικοινωνία του ενδοεμβρυϊκού με το εξωεμβρυϊκό κοίλωμα³.

σόμενες δοκίδες κυττάρων που εισχωρούν στο εγκάρσιο διάφραγμα μεταξύ των εμβρυϊκών φλεβών (Εικ. 2Α).

Κατά τη διάρκεια της 5ης εβδομάδας οι δοκίδες των διαπλασσόμενων κυττάρων του ήπατος συνεχίζουν να εισχωρούν στο εγκάρσιο διάφραγμα και αυτό διαχωρίζεται σε κρανιακό περικαρδιακό τμήμα και σε ουραίο ηπατικό τμήμα. Το αρχέγονο έντερο αρχίζει να κλείνει και σχηματίζεται το δωδεκαδάκτυλο. Η σύνδεση ανάμεσα στο ηπατικό εκκόλπωμα και το πρόσθιο έντερο (δωδεκαδάκτυλο) επιμηκύνεται και στενεύει, σχηματίζοντας έτσι τον

χοληδόχο πόρο (Εικ. 3Α). Στο κοιλιακό τοίχωμα του χοληδόχου πόρου σχηματίζεται μικρό εκκόλπωμα από το οποίο δημιουργείται η χοληδόχος κύστη και ο κυστικός πόρος^{4,6}. Ο αυλός του δωδεκαδάκτυλου και των εξωηπατικών χοληφόρων αποφράσσεται από επιθηλιακά κύτταρα. Την ίδια χρονική περίοδο εμφανίζεται απέναντι από το ηπατικό εκκόλπωμα στο τοίχωμα του δωδεκαδάκτυλου και το εκκόλπωμα της ραχιαίας καταβολής του παγκρέατος. Το εκκόλπωμα της κοιλιακής καταβολής του παγκρέατος σχηματίζεται στον χοληδόχο πόρο, περιφερικότερα από τη χοληδόχο κύστη. Αν και

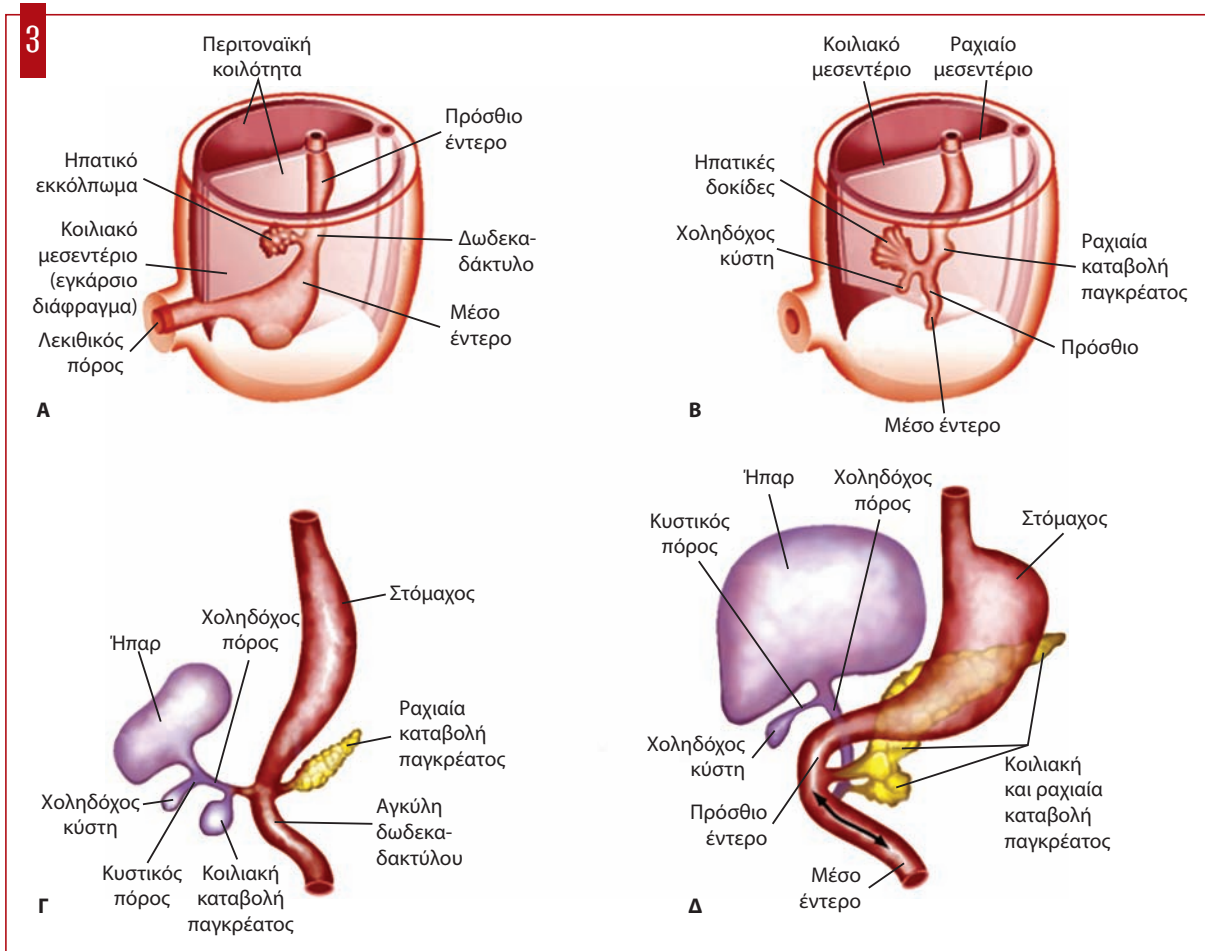


Διάπλαση του φλεβικού συστήματος του ήπατος. **A.** Εγκάρσια τομή διά του εγκάρσιου διαφράγματος την 26η ημέρα της διάπλασης. **B.** Τα φλεβικά στελέχη του διαπλασσόμενου ήπατος σε έμβryo 30 σωματιών. **Γ.** Το σύστημα των κολπωδών τριχοειδών. **Δ.** Η πυλαία και ηπατική φλεβική κυκλοφορία κατά την 7η εβδομάδα⁴.

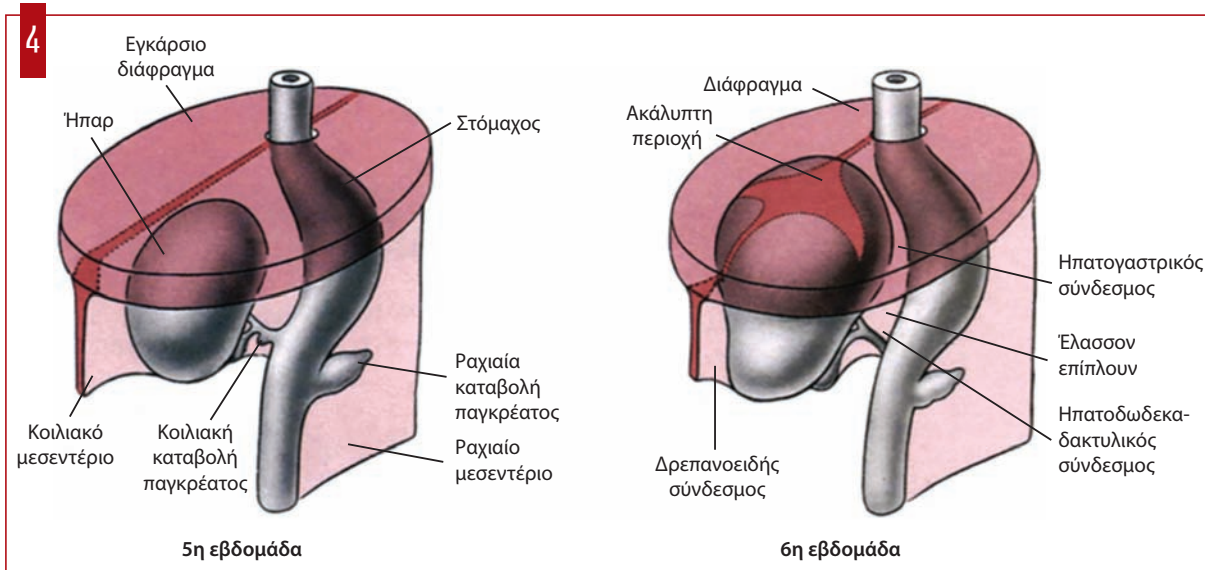
η αρχική θέση του ηπατικού εκκολώματος ήταν στην κοιλιακή πλευρά του αρχέγονου εντέρου, η επιμήκυνση και στροφή του δωδεκαδακτύλου προκαλεί τη στροφή του στομίου του χοληδόχου πόρου και της κοιλιακής καταβολής του παγκρέατος στο ραχιαίο μεσεντέριο (Εικ. 3Γ-Δ)⁴⁻⁶.

Στην αρχή της 6ης εβδομάδας το διαπλασσόμενο ήπαρ έχει διογκωθεί, διαχωρίζεται από το εγκάρσιο διάφραγμα και μετατρέπεται σε ενδοκοιλιακό όργανο (Εικ. 4). Προβάλλει εκατέρωθεν του οβελιαίου επιπέδου, σχηματίζοντας δύο λοβούς, οι οποίοι αρχικά είναι συμμετρικοί. Το ήπαρ αναπτύσσεται επίσης κοιλιακά και ουραία, εντός του κοιλιακού τοιχώματος, και φθάνει μέχρι τον ομφαλικό δακτύλιο. Με τον τρόπο αυτό απωθεί τον στόμαχο και το δωδεκαδάκτυλο από το εγκάρσιο διάφραγμα, σχηματίζοντας ένα οβελιαίο πέταλο μεσοδέρματος, το κοιλιακό μεσεντέριο⁴. Το περισπλάγχνιο περιτόναιο, καθώς και ο δεξιός και αριστερός τρί-

γωνος σύνδεσμος, αποτελούν κατάλοιπα του κοιλιακού μεσεντερίου, μέσω των οποίων το ήπαρ κρέμεται από το διάφραγμα στο οποίο και προσκολλάται μέσω της γυμνής επιφάνειάς του. Η τελευταία αποτελεί κατάλοιπο της προέλευσης του ήπατος από το εγκάρσιο διάφραγμα. Από το κοιλιακό μεσεντέριο προέρχονται επίσης και ο δρεπανοειδής, ο ηπατογαστρικός και ο ηπατο-δωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος (Εικ. 4). Από τον ηπατο-δωδεκαδακτυλικό σύνδεσμο διέρχονται η ηπατική αρτηρία, η πυλαία φλέβα και ο χοληδόχος πόρος, ενώ το υπόλοιπο τμήμα του κοιλιακού μεσεντερίου ατροφεί. Στο ελεύθερο χείλος του δρεπανοειδούς συνδέσμου πορεύεται η ομφαλική φλέβα που στον ενήλικα ονομάζεται στρογγύλος σύνδεσμος. Παράλληλα, επέρχεται σύντηξη της κοιλιακής και της ραχιαίας καταβολής του παγκρέατος, εντός του ραχιαίου μεσεντερίου, και ο σχηματισμός του οριστικού παγκρέατος (Εικ. 3Δ).



Διάπλαση του ήπατος, παγκρέατος και εξωηπατικών χοληφόρων κατά την 4η (Α), 5η (Β και Γ) και 6η (Δ) εβδομάδα της κύησης¹.



Διάπλαση των συνδέσμων του ήπατος, κατά την 5η και 6η εβδομάδα της κύησης¹.

Κατά τη διάρκεια της 6ης εβδομάδας τα εξωηπατικά χοληφόρα και το δωδεκαδάκτυλο επανασηραγοποιούνται, διότι τα επιθηλιακά κύτταρα που τα αποφράσσουν εκφυλίζονται, εμφανίζουν κενोटόπια και νεκρώνονται. Η αναστολή αυτής της επανασηραγοποίησης θεωρούνταν ως η αιτία της ατρησίας χοληφόρων, της σοβαρότερης συγγενούς ανωμαλίας των χοληφόρων (1/15.000 γεννήσεις). Νεότερες μελέτες αποδίδουν την ατρησία σε φλεγμονώδη διεργασία των επανασηραγοποιημένων χοληφόρων λόγω ιογενούς λοίμωξης κατά την όψιμη εμβρυϊκή περίοδο^{7,13}.

Αγγειακές μεταβολές στο διαπλασώμενο ήπαρ

Η αιμάτωση του διαπλασώμενου ήπατος αρχίζει κατά την 32η ημέρα, οπότε το αίμα της αριστερής και δεξιάς λεκιθικής φλέβας εισέρχεται στο δίκτυο των κολπωδών τριχοειδών και παροχετεύεται, μέσω των ηπατοκαρδιακών πόρων, προς τον φλεβώδη κόλπο της διαπλασώμενης καρδιάς (Εικ. 2Α και 2Β)⁸.

Στις αρχές της 5ης εβδομάδας το αίμα των ομφαλικών φλεβών εκτρέπεται από τον φλεβώδη κόλπο της διαπλασώμενης καρδιάς προς το δίκτυο των κολπωδών τριχοειδών του ήπατος (Εικ. 2Δ). Οι ομφαλικές φλέβες πορεύονται στο κοιλιακό τοίχωμα του εμβρύου και μεταφέρουν οξυγονωμένο αίμα από τον πλακούντα. Η εκτροπή των ομφαλικών φλεβών μεταβάλλει σημαντικά τη κυκλοφορία του αίματος στο διαπλασώμενο ήπαρ. Η αριστερή ομφαλική φλέβα καθίσταται η κύρια πηγή αίματος του ήπατος, διότι μεταφέρει όλο το αίμα του πλακούντα, μετά την ατροφία και απόφραξη της δεξιάς ομφαλικής φλέβας, καθώς και διότι ο όγκος του αίματος των λεκιθικών φλεβών, που προέρχεται από τον γαστρεντερικό σωλήνα, είναι σημαντικά μικρότερος⁴. Η διαμόρφωση της κυκλοφορίας του αίματος έχει ολοκληρωθεί κατά την 7η εβδομάδα (Εικ. 2Δ). Οι δύο λεκιθικές φλέβες έχουν υποκατασταθεί από τη μονήρη πυλαία φλέβα, η οποία διχάζεται στις πύλες του ήπατος σε αριστερό και δεξιό κλάδο⁹.

Το αίμα της αριστερής ομφαλικής φλέβας, μετά την είσοδο στο ήπαρ, μπορεί να ακολουθήσει τρεις οδούς: α) προς το δίκτυο κολπωδών τριχοειδών του αριστερού ήπατος, β) προς το δίκτυο του δεξιού ήπατος μέσω της επικοινωνίας της ομφαλικής με

τον αριστερό κλάδο της πυλαίας φλέβας και τη δεξιά πυλαία φλέβα, γ) κατευθείαν προς την κάτω κοίλη φλέβα μέσω του φλεβώδους πόρου (ductus venosus). Ο φλεβώδης πόρος είναι μία νέα φλεβική οδός, η οποία εκβάλλει στη συμβολή της αριστερής ηπατικής φλέβας με την κάτω κοίλη φλέβα και αναπτύσσεται από τη συνένωση προϋπαρχόντων κολπωδών τριχοειδών, πιθανόν λόγω της λοξής φοράς του αίματος της ομφαλικής φλέβας. Η ομφαλική φλέβα αποτελεί την κύρια πηγή της ηπατικής κυκλοφορίας και αυτό είναι λογικό, διότι αποτελεί τη μοναδική πηγή θρεπτικών συστατικών από τον πλακούντα¹⁰.

Κατά τη γέννηση ένας σφικτηριακός μηχανισμός αποφράσσει το κεντρικό τμήμα του φλεβώδους πόρου, η ροή του αίματος διακόπτεται στην ομφαλική φλέβα και το αριστερό ήπαρ αιματώνεται πλέον από τον αριστερό κλάδο της πυλαίας φλέβας. Το τμήμα της ομφαλικής φλέβας από τον ομφαλό μέχρι το ήπαρ αποφράσσεται και μετατρέπεται στον στρογγύλο σύνδεσμο, ενώ ο φλεβώδης πόρος μετατρέπεται στον φλεβώδη σύνδεσμο (ligamentum venosum)⁴.

Η αρχική φάση της διάπλασης του ήπατος ολοκληρώνεται χωρίς την ύπαρξη αρτηριακής ροής αίματος⁴. Η ηπατική αρτηρία εμφανίζεται για πρώτη φορά την 8η εβδομάδα της κύησης, ως κλάδος της κοιλιακής αρτηρίας, δίπλα στην εξωηπατική μοίρα της πυλαίας φλέβας. Ενδοηπατικοί αρτηριακοί κλάδοι ανιχνεύονται τη 10η εβδομάδα, οι οποίοι περιορίζονται στο κεντρικό τμήμα του ήπατος. Προοδευτικά επεκτείνονται, ακολουθώντας την πορεία των κλάδων της πυλαίας φλέβας, και φθάνουν στην περιφέρεια του ήπατος τη 15η εβδομάδα¹¹. Η ανάπτυξη του αρτηριακού δένδρου του ήπατος συσχετίζεται χρονικά με τη διάπλαση του χοληφόρου δένδρου¹². Τα πρώτα αρτηρίδια εμφανίζονται στα πυλαία διαστήματα, όταν αυτά περιβληθούν από την πορική πλάκα (ductal plate), μια παροδική δομή από προγονικά επιθηλιακά κύτταρα των χολαγγείων και από την οποία προέρχονται οι κλάδοι του χοληφόρου δένδρου¹³. Η εμφάνιση της πορικής πλάκας στην περιπυλαία περιοχή κατά τη 10η εβδομάδα και στην περιφέρεια κατά τη 15η εβδομάδα συμπίπτει με εκείνη των αρτηριδίων και οδηγεί στην υπόθεση ότι τα δύο φαινόμενα συσχετίζονται. Την άποψη αυτή ενισχύει και το εύρημα ότι τα κύτταρα της πορικής πλάκας συνθέτουν αγγει-

ακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (vascular endothelial growth factor, VEGF), έναν ισχυρό αγγειογενετικό παράγοντα¹¹.

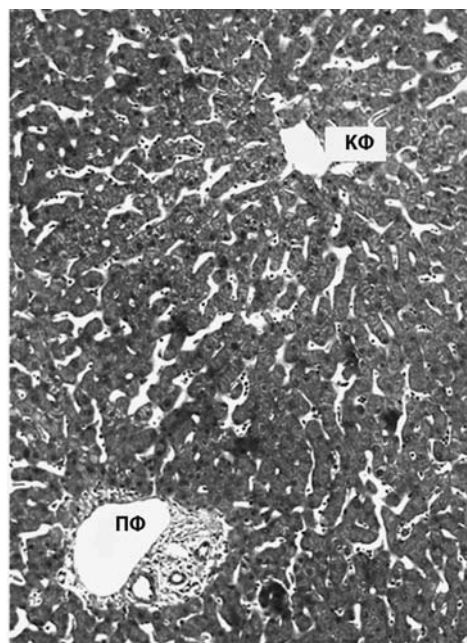
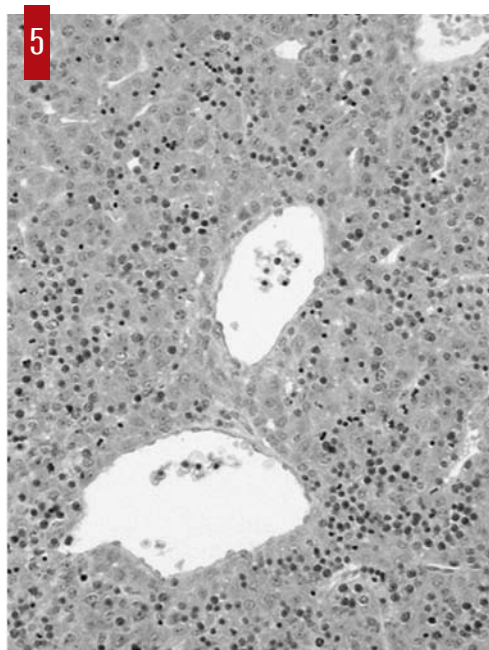
Ηπατοκύτταρα και κολποειδικά κύτταρα

Τα αρχέγονα ηπατοκύτταρα ή ηπατοβλάστες προέρχονται αποκλειστικά από τις προσεκβολές του ενδοδέρματος προς το ηπατικό εκκόλπωμα. Τα ηπατοκύτταρα του εμβρυϊκού ήπατος διατάσσονται σε δοκίδες, οι οποίες έχουν αρχικά πάχος 3-5 κυττάρων (muralium multiplex) και παραμένουν σε αυτή τη μορφή και κατά τη γέννηση (Εικ. 5). Δίστιβες καθίστανται οι ηπατικές δοκίδες κατά τον 5ο μήνα μετά τη γέννηση και μονόστιβες από τον 5ο χρόνο και μετά⁶. Η σύνθεση της α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης (α-fetoprotein, α-FP) ανιχνεύεται στα ηπατοκύτταρα από την 4η εβδομάδα της κύησης και συνεχίζεται μέχρι τη γέννηση. Η α-FP συντίθεται επίσης από το εντερικό επιθήλιο και από κύτταρα του λεκιθικού ασκού. Τα κοκκία γλυκογόνου ανιχνεύονται στα ηπατοκύτταρα από την 8η εβδομάδα, ενώ η γλυκονογένεση αρχίζει από τη 12η-14η εβδομάδα. Τα αποθέματα γλυκογόνου του εμβρυϊκού ήπατος αυξάνονται κατά την πρόοδο της κύησης και φθάνουν στο υψηλότερο επίπεδο κατά τη

γέννηση. Η έναρξη της γλυκογονόλυσης μετά τον τοκετό ελαττώνει τα επίπεδα γλυκογόνου σε 2-3 ημέρες. Παράλληλα με τα αποθέματα γλυκογόνου αυξάνονται και εκείνα του λίπους, σιδήρου και χαλκού⁴. Η σύνθεση των χολικών οξέων αρχίζει από την 5η-9η εβδομάδα και η απέκκριση της χολής από τη 12η¹⁴. Οι μηχανισμοί μεταφοράς των χολαγγειολίων, καθώς και οι απεκκριτικές λειτουργίες των ηπατοκυττάρων, παραμένουν σε ανώριμη κατάσταση μέχρι και 6 εβδομάδες μετά τη γέννηση και υποκαθίστανται από την απέκκριση μέσω του πλακούντα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των κοιλωδών τριχοειδών, τα κύτταρα Kupffer, καθώς και αστεροειδή ή κύτταρα Ito, πρωτοεμφανίζονται κατά τη 12η-14η εβδομάδα¹².

Διάπλαση των χολαγγείων

Η διάπλαση του χοληδόχου πόρου, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, αρχίζει κατά τη διάρκεια της 5ης εβδομάδας, οπότε η σύνδεση ανάμεσα στο ηπατικό εκκόλπωμα και το πρόσθιο έντερο (δωδεκαδάκτυλο) επιμηκύνεται (Εικ. 3Α). Στο κοιλιακό τοίχωμα του χοληδόχου πόρου σχηματίζεται μικρό εκκόλπωμα από το οποίο δημιουργείται η χοληδόχος κύστη και ο κυστικός πόρος⁴. Στο τέλος της 5ης ε-



Συγκριτική ιστολογική απεικόνιση ήπατος εμβρύου (αριστερά) και ενήλικα (δεξιά). Το ήπαρ του εμβρύου διατρέχεται από ευμεγέθη φλεβικά στελέχη και αποτελείται από πολύστιβες ηπατικές δοκίδες, οι οποίες διαχωρίζονται από κοιλώδη τριχοειδή με αιμοποιητικά κύτταρα (ΑΕ, × 180). Το ήπαρ του ενήλικα χαρακτηρίζεται από τις μονόστιβες ηπατικές δοκίδες και τη δομή του λοβίου με πυλαία διαστήματα (ΠΦ, πυλαία φλέβα) και κεντρολοβιακές φλέβες (ΚΦ) (ΑΕ, × 120).

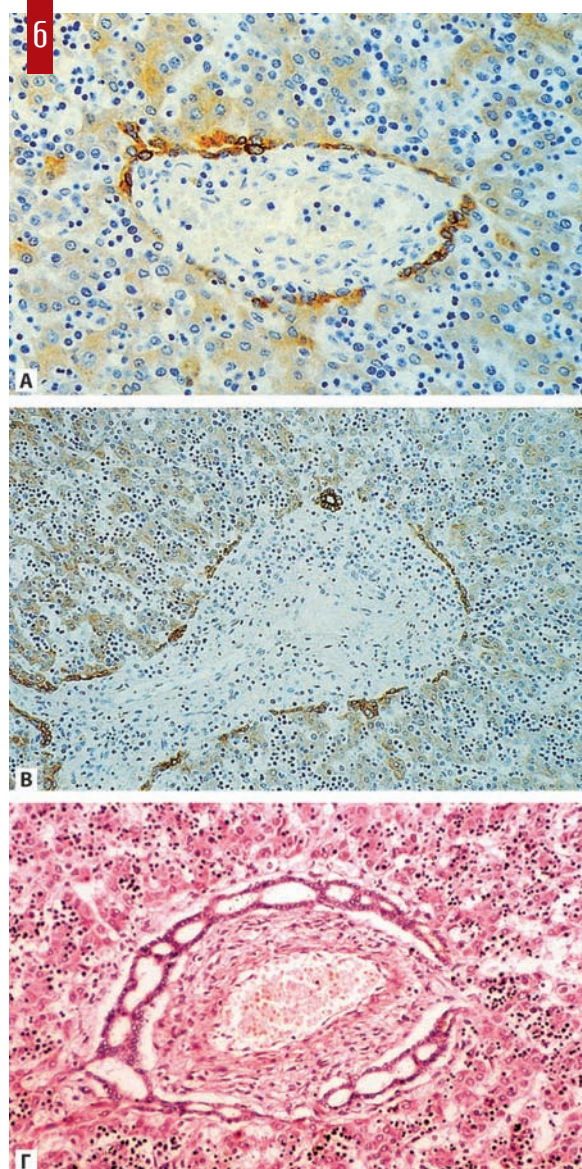
βδομάδας παρατηρείται ταχεία ανάπτυξη του χοληδόχου πόρου πάνω από την εκβολή του κυστικού, με αποτέλεσμα την πτύχωσή του. Πιστεύεται ότι σ' αυτό οφείλονται οι πολλές παραλλαγές των εξωηπατικών χοληφόρων¹⁷.

Το ενδοηπατικό δίκτυο των χοληφόρων αρχίζει να διαπλάσσεται με τη μορφή των χολαγγειολίων, τα οποία ανευρίσκονται στα ανθρώπινα έμβρυα από την 6η εβδομάδα της κύησης, ενώ η έκκριση της χολής δεν αρχίζει πριν από τη 12η εβδομάδα. Εμφανίζονται ως πτυχές των κυτταρικών μεμβρανών, μεταξύ συνδεσμικών συμπλεγμάτων και δίνουν την εντύπωση μεσοκυττάρων χώρων μεταξύ των παρακείμενων αρχέγονων ηπατοκυττάρων. Τα χολαγγειόλια δεν έχουν δικό τους τοίχωμα και είναι παρόμοια με εκείνα του ενήλικα, με τη διαφορά ότι εντοπίζονται μεταξύ περισσότερων από δύο ηπατοκυττάρων.

Τα ενδοηπατικά χολαγγεία, τα οποία συνδέουν τα χολαγγειόλια με τα εξωηπατικά χοληφόρα, προέρχονται από τη στιβάδα των ηπατοβλαστών (limiting plate) που περιβάλλει τους κλάδους της πυλαίας φλέβας. Η άποψη αυτή είχε διατυπωθεί από τη δεκαετία του 1920^{15,16}, αλλά αποδείχθηκε μόλις πρόσφατα με τη χρήση ανοσοϊστοχημικών μεθόδων με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των κυτοκερατινών και επιφανειακών μοριακών δεικτών¹⁷⁻²¹. Οι κυτοκερατίνες είναι τα ενδιάμεσου πάχους ινίδια του κυτταροσκελετού των επιθηλιακών κυττάρων, έχουν απομονωθεί μέχρι σήμερα 19 διαφορετικοί τύποι και χρησιμοποιούνται για τον χαρακτηρισμό τους²². Τα ηπατοκύτταρα του ενήλικα εκφράζουν τις κυτοκερατίνες 8 και 18 και τα επιθηλιακά κύτταρα των ενδοηπατικών χολαγγείων εκφράζουν επιπλέον και τις κυτοκερατίνες 7 και 19.

Μέχρι την 8η εβδομάδα της κύησης δεν ανιχνεύονται ενδοηπατικά χολαγγεία στο διαπλασμένο ήπαρ. Από την 9η εβδομάδα η έκφραση των κυτταροκερατινών 8, 18 και 19 αυξάνεται στα αρχέγονα ηπατοκύτταρα (ηπατοβλάστες), τα οποία σχηματίζουν την πορική πλάκα, έναν δακτύλιο γύρω από το μεσέγχυμα των πυλαίων διαστημάτων, στην περιοχή των πυλών (Εικ. 6A)^{15,16}. Στη συνέχεια εμφανίζεται ένας δεύτερος αλλά ασυνεχής δακτύλιος από ηπατοβλάστες με ανάλογη έκφραση κυτοκερατινών, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της δίστιβης πορικής πλάκας. Τα ηπατοκύτταρα που δεν συμμετέχουν σε πορικές πλάκες χάνουν την έκ-

φραση της κυτοκερατίνης 19. Τη 12η εβδομάδα, στην περιοχή της πορικής πλάκας, αρχίζουν να σχηματίζονται δίστιβοι σωληνοειδείς σχηματισμοί (Εικ. 6B).



Διάπλαση της πορικής πλάκας και των ενδοηπατικών χολαγγείων σε ιστολογικά παρασκευάσματα ήπατος ανθρώπινου εμβρύου. **A.** Στις 12 εβδομάδες παρατηρείται αυξημένη έκφραση των κυτοκερατινών 8, 18 και 19 στους ηπατοβλάστες που βρίσκονται σε επαφή με το μεσέγχυμα των αρχέγονων πυλαίων διαστημάτων και σχηματίζουν την πορική πλάκα. **B.** Στις 14 εβδομάδες απεικονίζεται η ασυνεχής διπλή πορική πλάκα και η έναρξη σχηματισμού σωληνοειδών σχηματισμών εντός της πλάκας (άνω δεξιά) [χρώση ανοσοϊπεροξειδάσης με μονοκλωνικό αντίσωμα (5D3) έναντι των κυτοκερατινών μικρού μοριακού βάρους]⁴. **Γ.** Δυσπλασία της πορικής πλάκας στο ήπαρ από νεογνό με πολυκυτταρικούς νεφρούς²⁶.

Από τη 12η εβδομάδα αρχίζει η αναδιαμόρφωση (remodeling) της πορικής πλάκας, καθώς αναπτύσσεται συνδετικός ιστός που τη διαχωρίζει από το ηπατικό παρέγχυμα και οι σωληνοειδείς σχηματισμοί ενσωματώνονται στο μεσέγχυμα που περιβάλλει τους κλάδους της πυλαίας φλέβας. Οι σωληνοειδείς σχηματισμοί συνενώνονται και σχηματίζουν δίκτυο, υποστρέφονται και απορροφούνται τα επιπλέον σωληνάκια, ενώ κλάδοι του χοληδόχου πόρου εμφανίζονται στα πυλαία διαστήματα και συνδέονται με τα προϋπάρχοντα χολαγγειόλια¹⁷. Στα επιθηλιακά κύτταρα των χολαγγείων εμφανίζεται και ήπια έκφραση της κυτοκερατίνης 7 από την 20ή εβδομάδα της κύησης και φθάνει στα επίπεδα του ενήλικα 1 μήνα μετά τη γέννηση. Πριν από την ανάπτυξη του κλάδου του χοληδόχου πόρου στο πυλαίο διάστημα παρατηρείται ανάπτυξη ενός κλάδου της ηπατικής αρτηρίας, γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση ότι αυτός επάγεται από τους σωληνοειδείς σχηματισμούς της πορικής πλάκας²³. Η διάπλαση των ενδοηπατικών χοληφόρων προχωρεί από τις πύλες του ήπατος προς την περιφέρεια και από τους μικρότερους προς τους μεγαλύτερους κλάδους. Η διεργασία δεν ολοκληρώνεται πάντοτε στις 40 εβδομάδες της κύησης και κατά συνέπεια το χοληφόρο σύστημα είναι ανώριμο κατά τη γέννηση¹⁷.

Η διαταραχή της αναδιαμόρφωσης και απορρόφησης των πυλαίων διαστημάτων οδηγεί στη δυσπλασία της πορικής πλάκας (ductal plate malformation)²⁴, η οποία εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία των ινοπολυκυστικών παθήσεων (fibropolycystic diseases) του ήπατος. Η ετερογενής αυτή ομάδα συγγενών παθήσεων του ήπατος χαρακτηρίζεται από μικροσκοπικές ή και μακροσκοπικές κυστικές βλάβες και τμηματικές στενώσεις-διατάσεις των ενδοηπατικών χολαγγείων. Οι παθήσεις αυτές συχνά συνδυάζονται με κυστικές βλάβες και στους νεφρούς. Σε πολλές περιπτώσεις η βαρύτητα της νεφρικής νόσου υπερκαλύπτει την ηπατική βλάβη, όπως συμβαίνει στην αυτοσωματική υπολειπόμενη πολυκυστική νεφροπάθεια. Αντίθετα, στη συγγενή ηπατική ίνωση η διαταραχή εκδηλώνεται αργότερα με πυλαία υπέρταση και διατήρηση της ηπατικής λειτουργίας. Η κλινική εικόνα επιβαρύνεται από επεισόδια χολαγγειίτιδας, όταν οι κύστες επικοινωνούν με τα χοληφόρα. Οι παθήσεις αυτές ταξινομήθηκαν ως αποτέλεσμα της δυσπλασίας της

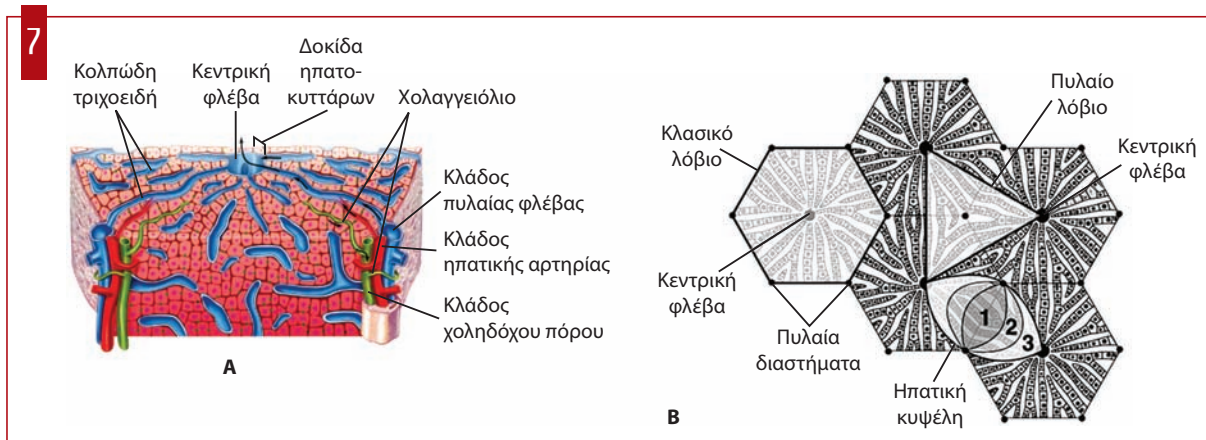
πορικής πλάκας, διότι ιστολογικά χαρακτηρίζονται από διατεταμένους κλάδους του χοληδόχου πόρου τοποθετημένους περιφερικά στα πυλαία διαστήματα σε επαφή με τα ηπατοκύτταρα και ομοιάζουν με υπερτροφική εμβρυϊκή πορική πλάκα (Εικ. 6Γ)²⁵.

Αιμοποίηση

Από την 6η εβδομάδα ανιχνεύονται αιμοποιητικά κύτταρα μεταξύ των δοκίδων του διαπλασμένου ήπατος (Εικ. 5) και τα παραγόμενα κύτταρα του αίματος εισέρχονται στα κολπώδη τριχοειδή και μέσω των λεκιθικών φλεβών στη γενική κυκλοφορία του εμβρύου⁴⁻⁶. Τη 12η εβδομάδα η αιμοποιητική λειτουργία του ήπατος έχει υπερβεί εκείνη του λεκιθικού ασκού, ενώ μειώνεται τον 5ο μήνα, οπότε αρχίζει εκείνη του μυελού των οστών και σταματά λίγες εβδομάδες μετά τη γέννηση. Στο ήπαρ παράγονται κυρίως ερυθρά αιμοσφαίρια, αλλά υπάρχουν και προγονικά κύτταρα των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων⁴⁻⁶.

ΜΙΚΡΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Η λειτουργική μικροανατομική μονάδα του ήπατος δεν έχει σαφώς καθορισθεί. Η οργάνωση του ηπατικού παρεγχύματος περιγράφεται με βάση δύο αντικρουόμενα θεωρητικά πρότυπα, το ηπατικό λόβιο του Kiernan (classic lobule) και την ηπατική κυψέλη του Rappaport (acinus). Κλασικά δομική μονάδα του ήπατος θεωρείται το ηπατικό λόβιο (Kiernan)²⁷, με διάμετρο 1-2 mm (Εικ. 7Α και Β). Έχει πυραμοειδές σχήμα με την κεντρική φλέβα στο κέντρο του, τελικό κλάδο των ηπατικών φλεβών. Αφορίζεται από συνδετικό ιστό, ο οποίος στα σημεία συνάντησης τριών ηπατικών λοβίων σχηματίζει τα πυλαία διαστήματα που περιέχουν τις πυλαίες τριάδες: κλάδο της ηπατικής αρτηρίας, κλάδο της πυλαίας φλέβας και χοληφόρο αγγείο. Η αιμάτωση του ηπατικού λοβίου γίνεται μέσω των κολπιδών τριχοειδών και προέρχεται από τις πυλαίες τριάδες, με κατεύθυνση προς την κεντρική φλέβα. Το ήπαρ αποτελείται από 50.000-100.000 ηπατικά λόβια. Το κλασικό ηπατικό λόβιο του Kiernan δεν αποτελεί τη μοναδική θεωρητική άποψη για την οργάνωση του ηπατικού παρεγχύματος. Ο Mall πρότεινε το πυλαίο λόβιο, το οποίο είναι τριγωνικό και έχει ως κέντρο το πυλαίο διάστημα και στην περιφέρεια τρεις κεντρικές φλέβες²⁸. Οι Rappaport



A. Τριδιάστατη απεικόνιση της μικροαρχιτεκτονικής του ηπατικού παρεγχύματος. **B.** Θεωρητικά πρότυπα για τη λειτουργική μονάδα του ηπατικού παρεγχύματος.

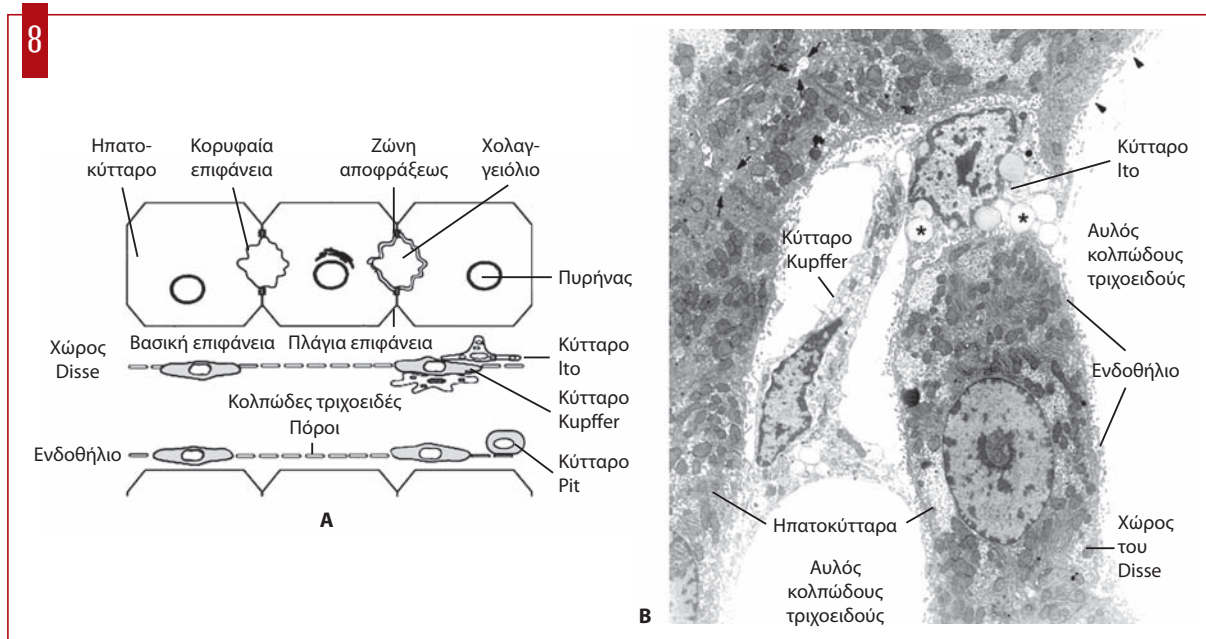
και συν²⁹ πρότειναν την ηπατική κυψέλη ως τη λειτουργική μονάδα του ήπατος, η οποία έχει τριγωνικό σχήμα με κορυφή την κεντρική φλέβα και βάση τους διατιτραίνοντες κλάδους των πυλαίων τριάδων, στις πλευρές του εξαγώνου του κλασικού ηπατικού λοβίου. Οι διαιρέσεις αυτές του ηπατικού παρεγχύματος σε κλασικά λόβια, πυλαία λόβια και ηπατικές κυψέλες δεν έχουν γίνει πλήρως αποδεκτές. Δεν έχουν όμως και απορριφθεί, διότι, αν και καθεμία επεξηγεί κάποιες από τις φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες του ήπατος, καμιά τους δεν μπορεί να τις συμπεριλάβει όλες. Το κλασικό λόβιο φαίνεται ότι έχει δομική και μεταβολική βάση, διότι επεξηγεί την πυλαίο-κεντρική βαθμίδωση των μεταβολικών διεργασιών, τη ροή του αίματος, αλλά και τη δημιουργία και παροχέτευση της χολής. Δεν πρέπει να θεωρηθεί ότι είναι η μικρότερη λειτουργική μονάδα του ήπατος, αλλά ότι αποτελείται από μικρότερες μονάδες, όπως η ηπατική κυψέλη³⁰.

Στο κυτταρικό επίπεδο η αρχιτεκτονική του ήπατος επιτρέπει τη μέγιστη δυνατή αλληλεπίδραση μεταξύ του αίματος και των ηπατοκυττάρων (Εικ. 8). Τα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος, τα ηπατοκύτταρα, διατάσσονται σε δοκίδες, που συνήθως έχουν πάχος ενός κυττάρου, συγκλίνουν προς την κεντρική φλέβα και διαχωρίζονται από τα κολπώδη τριχοειδή. Η αιμάτωση των κολπιδών τριχοειδών προέρχεται από τις πυλαίες τριάδες με κατεύθυνση προς την κεντρική φλέβα. Το τοίχωμα των κολπιδών τριχοειδών επαλείφεται από αποπλατυσμένα ενδοθηλιακά κύτταρα, χωρίς βασική

μεμβράνη, με ευμεγέθεις πόρους που επιτρέπουν την άμεση επικοινωνία μεταξύ του πλάσματος και του εξωκυττάρου χώρου των ηπατοκυττάρων. Επί του ενδοθηλίου είναι προσκολλημένα τα κύτταρα Kupffer που ανήκουν στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και έχουν φαγοκυτταρικές ιδιότητες, καθώς και τα μόνιμα λεμφοκύτταρα του ήπατος ή κύτταρα Pit. Μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων και των ηπατοκυττάρων υπάρχει ο σχισμοειδής περικολποειδικός χώρος ή χώρος του Disse. Στον χώρο αυτό ανευρίσκονται και τα αστεροειδή κύτταρα ή κύτταρα Ito, τα οποία εμπλέκονται στον μεταβολισμό

Πίνακας 1. Τα κύτταρα του ήπατος

- A. Επιθηλιακά κύτταρα
 - Ηπατοκύτταρα
 - Χολαγγειοκύτταρα
- B. Κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος
 - Κύτταρα του Kupffer
 - Ενδοθηλιακά κύτταρα των κολπιδών τριχοειδών
- Γ. Δομικά και λιποαποθηκευτικά κύτταρα
 - Περικολποειδικά κύτταρα Ito ή λιποαποθηκευτικά κύτταρα
 - Μυοϊνοβλάστες
 - Μεσοθηλιακά κύτταρα (κάψα του Glisson)
- Δ. Αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα
 - Ενδοθηλιακά κύτταρα των αρτηριών, φλεβών και ηεμφαγγείων
- Ε. Διάφορα
 - Κύτταρα Pit (μεγάλα κοκκώδη ηεμφοκύτταρα)
 - Δενδρική κύτταρα
 - Νευρικά κύτταρα



Σχηματική (A) και υπερμικροσκοπική (B) απεικόνιση της μικροαρχιτεκτονικής του ήπατος [χολαγγειόλια (βέλη), πόροι ενδοθηλιακών κυττάρων (κεφαλές βελών), λιποσταγονίδια (αστερίσκοι) ($\times 9200$)].

της βιταμίνης A αλλά και στη σύνθεση κολλαγόνου και την ίνωση³¹ (Πίν. 1).

Τα ηπατοκύτταρα είναι μεγάλα επιθηλιακά πολυεδρικά κύτταρα, 20-40 μm . Στις πλάγιες επιφάνειες των γειτονικών ηπατοκυττάρων υπάρχουν σχισμές, εύρους 1-2 μm , οι οποίες σχηματίζουν τα χολαγγειόλια και αφορίζονται από τον αυλό με ζώνες αποφράξεως (Εικ. 8). Η δομή του ηπατοκυττάρου είναι πολωμένη υπό την έννοια ότι η απορρόφηση γίνεται από τη βασική επιφάνεια προς τα κολπώδη τριχοειδή, ενώ η έκκριση της χολής από την κορυφαία επιφάνεια προς το χολαγγειόλιο³¹.

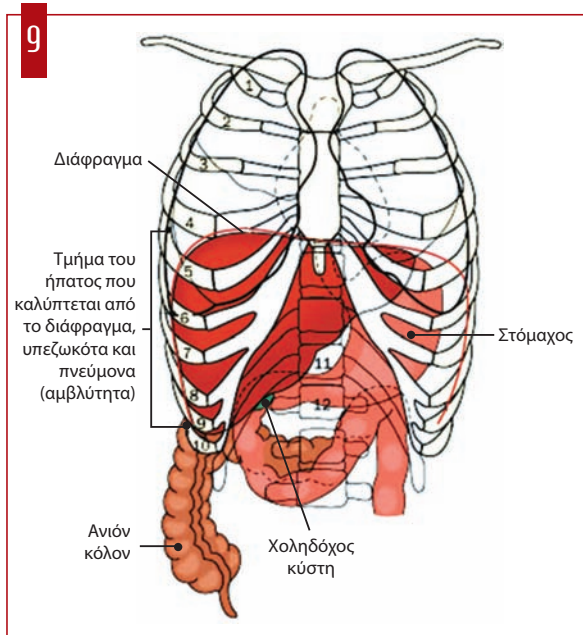
Η ηπατική κυψέλη είναι η μικροαγγειακή λειτουργική μονάδα του ήπατος. Το παρέγχυμα της ηπατικής κυψέλης διακρίνεται σε τρεις ζώνες: α) τη ζώνη 1, που εντοπίζεται πιο κοντά προς τους διατηραίνοντες κλάδους της πυλαίας τριάδας και δέχεται αίμα πλούσιο σε οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά, β) τη ζώνη 3, που αφορίζει την κεντρική φλέβα και αιματώνεται από αίμα στο οποίο έχει γίνει η ανταλλαγή μεταβολιτών και οξυγόνου με τα ηπατοκύτταρα των ζωνών 1 και 2 και γ) την ενδιάμεση ζώνη 2³². Η μικροαγγειακή αρχιτεκτονική του ήπατος έχει ως αποτέλεσμα πολλές από τις λειτουργίες των ηπατοκυττάρων να παρουσιάζουν ζωνιαία κατανομή.

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ

Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο όργανο του σώματος. Την 9η εβδομάδα της κύησης το βάρος του ήπατος αποτελεί το 10% του βάρους του εμβρύου. Κατά τη γέννηση το ήπαρ αποτελεί το 4% του βάρους του σώματος, σε σχέση με το 2% στον ενήλικα, στους 12 μήνες διπλασιάζεται και στα 3 χρόνια τριπλασιάζεται^{1,33}.

Περιγραφική ανατομική

Το ήπαρ καταλαμβάνει το δεξιό υποχόνδριο, τη δεξιά οσφυϊκή χώρα και μεγάλο μέρος του επιγαστρίου (Εικ. 9). Το μεγαλύτερο μέρος του δεξιού λοβού και μικρότερο μέρος του αριστερού περικλείονται από τις πλευρές, ενώ μικρό μέρος της πρόσθιας επιφάνειάς του είναι σε επαφή με το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Η δεξιά πλευρά του ήπατος εφάπτεται με τους πλευρικούς μυς και τον κεντρικό τένοντα του δεξιού ημιδιαφράγματος. Ο αριστερός λοβός εκτείνεται έως κάποιο σημείο προς το αριστερό τμήμα της περιτοναϊκής κοιλότητας και γειτνιάζει με το αριστερό ημιδιάφραγμα. Η τοπογραφική ανατομία μεταβάλλεται λόγω της μετακίνησης του κεντρικού τμήματος του διαφράγματος, με το οποίο συμφύεται το ήπαρ³⁴⁻³⁸.

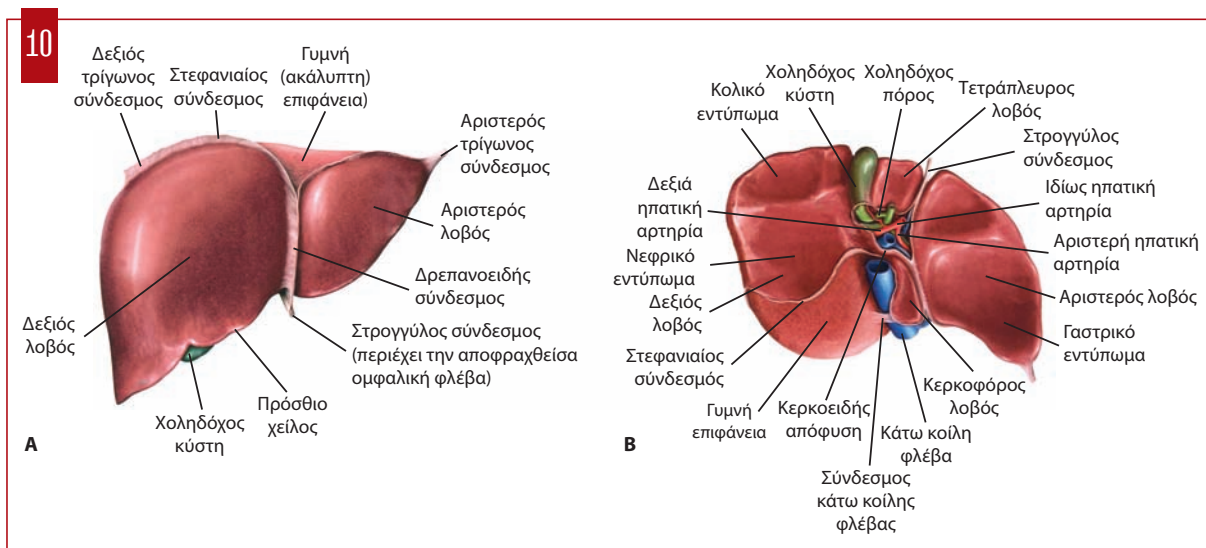


Θέση του ήπατος στο δεξιό υποχόνδριο και σχέσεις με τα γειτονικά όργανα.

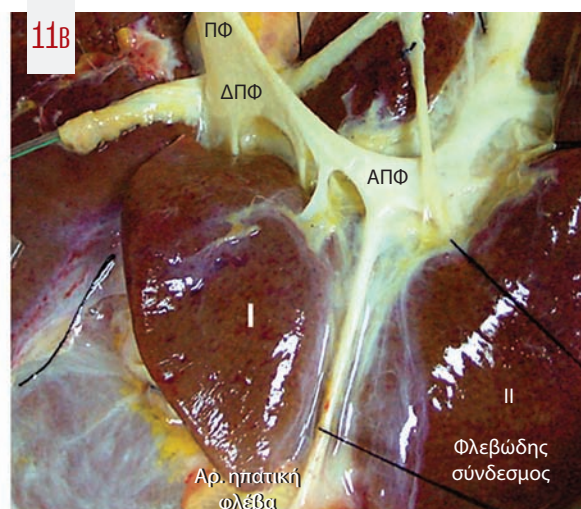
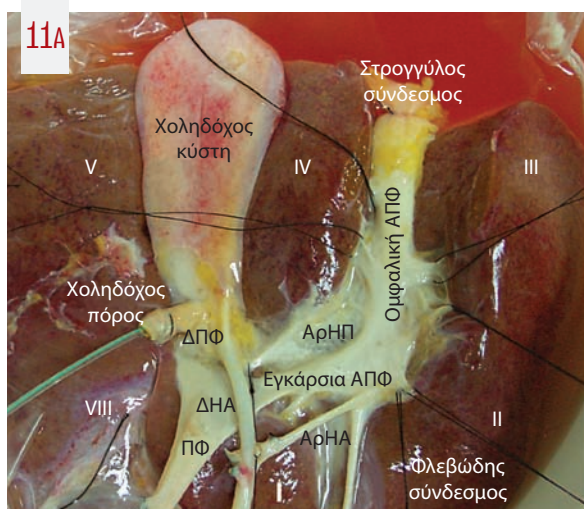
Το ήπαρ έχει δύο επιφάνειες, τη διαφραγματική και τη σπλαγχνική (ή κάτω) επιφάνεια. Η διαφραγματική επιφάνεια είναι κυρτή, ακολουθεί το σχήμα της κάτω επιφάνειας του διαφράγματος και υποδιαιρείται στην πρόσθια, στην άνω, στην οπίσθια και στη δεξιά επιφάνεια οι οποίες δεν διαχωρίζονται μεταξύ τους με ευδιάκριτα όρια (Εικ. 10Α). Στη διαφραγματική επιφάνεια προσφύεται ο δρεπανοειδής σύνδεσμος, περίπου 2 cm δεξιά της μέσης γραμμής του σώματος. Σύμφωνα με την κλασική περιγραφι-

κή ανατομική, η πρόσφυση του δρεπανοειδούς συνδέσμου διαιρεί το ήπαρ σε δύο μεγάλους λοβούς, τον δεξιό και αριστερό λοβό³⁴⁻³⁸. Η πρόσθια επιφάνεια μεταπίπτει στην άνω επιφάνεια, η οποία έρχεται σε επαφή με το διάφραγμα, μέσω του οποίου γειτνιάζει με τις βάσεις των πνευμόνων, το περικάρδιο και την καρδιά. Η κυρτότητα της άνω και της δεξιάς επιφάνειας επεκτείνεται στην οπίσθια επιφάνεια η οποία προς τα κάτω μεταπίπτει στη σπλαγχνική επιφάνεια (Εικ. 10B). Η οπίσθια επιφάνεια φέρει δύο αύλακες, τη δεξιά εντός της οποίας πορεύεται η κάτω κοίλη φλέβα και την αριστερή αύλακα που είναι η σχισμή του φλεβώδους συνδέσμου και οριοθετείται από την πρόσφυση των δύο πετάλων του ελάσσανος επιπλόου. Αυτές οι δύο αύλακες διαχωρίζουν την οπίσθια επιφάνεια σε τρεις λοβούς, τον δεξιό, τον κερκοφόρο και τον αριστερό λοβό (Εικ. 10B). Προς τα κάτω και έμπροσθεν της δεξιάς αύλακας, ανάμεσα σε αυτήν και την πύλη του ήπατος, βρίσκεται η κερκοειδής απόφυση του κερκοφόρου λοβού³⁴⁻³⁸.

Η σπλαγχνική επιφάνεια είναι σχετικά επίπεδη έχοντας κλίση προς τα κάτω και εμπρός από τα δεξιά της οπίσθιας επιφάνειας. Η επιφάνεια αυτή φέρει αμυδρά εντυπώματα από τον δεξιό νεφρό, το στομάχι και τη δεξιά κολική καμπή. Η συμβολή της σπλαγχνικής και της πρόσθιας επιφάνειας σχηματίζει το οξύ κάτω ή πρόσθιο χείλος του ήπατος. Στο πρόσθιο χείλος διακρίνονται η ομφαλική και η κυστική εντομή. Η ομφαλική εντομή βρίσκεται αρι-



Η διαφραγματική (Α) και η σπλαγχνική-οπίσθια (Β) επιφάνεια του ήπατος.



Τα ανατομικά στοιχεία των πλών του ήπατος και της ομφαλικής σχισμής [ΑρΗΑ και ΔεΗΑ: αριστερός και δεξιός κλάδος της ιδίως ηπατικής αρτηρίας (ΗΑ), ΑρΗΠ και ΔεΗΠ: αριστερός και δεξιός ηπατικός πόρος, ΑΠΦ και ΔΠΦ: αριστερός και δεξιός κλάδος της πνλαίας φλέβας (ΠΦ), ΧΠ: χοληδόχος πόρος].

στερά του μέσου του πρόσθιου χείλους, ενώ η κυστική εντομή βρίσκεται πιο δεξιά από την προηγούμενη και έχει σχέση με τον πυθμένα της χοληδόχου κύστης. Το κύριο χαρακτηριστικό της σπλαγχνικής επιφάνειας είναι η πύλη του ήπατος, η οποία περιέχει τους κύριους κλάδους του ηπατικού πόρου, της ηπατικής αρτηρίας και της πνλαίας φλέβας, τους κλάδους του ηπατικού φυτικού νευρικού πλέγματος και τα λεμφαγγεία του ήπατος. Αυτά τα ανατομικά στοιχεία περιλαμβάνονται μεταξύ των δύο πετάλων του ελάσσονος επιπλόου, η πρόσφυση των οποίων στο ήπαρ διαμορφώνει τα όρια της πύλης (Εικ. 10B και 11). Προς τα δεξιά της πύλης βρίσκεται ο κυστικός βόθρος που υποδέχεται τη χοληδόχο κύστη και σχηματίζει τη δεξιά οβελιαία αύλακα, η οποία αρχίζει από την κυστική εντομή του πρόσθιου χείλους και φέρεται οβελιαία προς τα πίσω έως την αύλακα της κάτω κοίλης στην οπίσθια επιφάνεια. Προς τα αριστερά της πύλης βρίσκεται η αριστερή οβελιαία αύλακα, η οποία αρχίζει από την ομφαλική εντομή του πρόσθιου χείλους, φέρεται έως την οπίσθια επιφάνεια και υποδέχεται τον στρογγύλο σύνδεσμο του ήπατος (έμπροσθεν της πύλης) και τον φλεβώδη σύνδεσμο (όπισθεν της πύλης). Από τις αύλακες της σπλαγχνικής επιφάνειας οριοθετούνται ο δεξιός, ο τετράπλευρος και ο αριστερός λοβός. Ο τετράπλευρος λοβός βρίσκεται μεταξύ των άλλων δύο, μπροστά από το πρόσθιο χείλος, αριστερά της σχισμής του στρογγύλου

γύλου συνδέσμου, πίσω από την πύλη του ήπατος και δεξιά του κυστικού βόθρου³⁴⁻³⁸.

Το ήπαρ καλύπτεται από περιτόναιο, εκτός από την κοίτη της χοληδόχου κύστης, την πύλη του ήπατος, την περιοχή γύρω από την κάτω κοίλη φλέβα και τον χώρο στα δεξιά της κάτω κοίλης φλέβας που ονομάζεται “γυμνή” περιοχή. Η γυμνή περιοχή έχει σχήμα τριγώνου, με την κάτω κοίλη να είναι η βάση του και το άνω και κάτω πέταλο του στεφανιαίου συνδέσμου να διαμορφώνουν τις πλευρές του (Εικ. 10A). Επίσης βρίσκεται σε επαφή με το δεξιό επινεφρίδιο (επινεφριδικό εντύπωμα) και με τον δεξιό νεφρό (νεφρικό εντύπωμα). Οι ανακάμψεις του περιτοναίου, που εκτείνονται από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα και από το διάφραγμα προς το ήπαρ, σχηματίζουν τους συνδέσμους του ήπατος³⁴⁻³⁸.

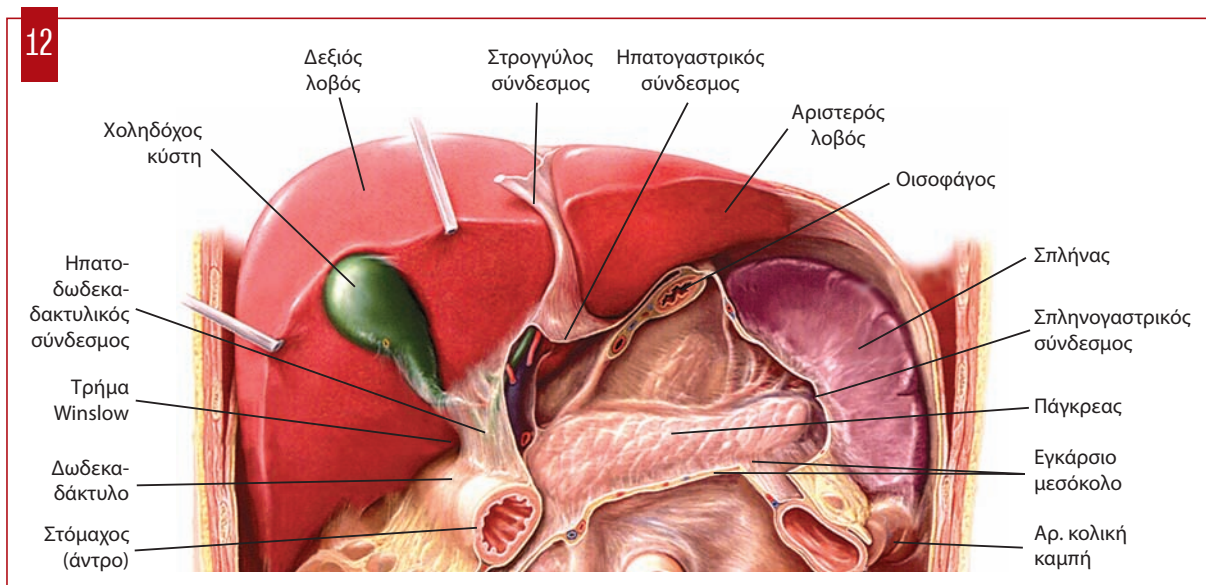
Ο δρεπανοειδής σύνδεσμος πορεύεται οβελιαία από τον ομφαλό προς την άνω επιφάνεια του ήπατος την οποία συνδέει με το διάφραγμα και το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Οριοθετεί στην άνω επιφάνεια τη σχισμή που χωρίζει τον δεξιό και αριστερό λοβό του ήπατος, ενώ σύμφωνα με τη λειτουργική διαίρεση του ήπατος χωρίζει τον έσω από τον πλάγιο τομέα του αριστερού ήπατος. Στο ελεύθερο χείλος του ο δρεπανοειδής σύνδεσμος περιέχει την αριστερή ομφαλική φλέβα του εμβρύου, η οποία μετά τον τοκετό αποφράσσεται και μετατρέπεται στον στρογγύλο σύνδεσμο (Εικ. 11A), ενώ το ενδοηπατικό τμήμα της, ο φλεβώδης πόρος, μετατρέ-

πεται στον φλεβώδη σύνδεσμο (ligamentum venosum), συνδέοντας τον αριστερό κλάδο της πυλαίας φλέβας με τη συμβολή της αριστερής ηπατικής φλέβας με την κάτω κοίλη (Εικ. 11B)⁴. Στους ενήλικες η αριστερή ομφαλική φλέβα μπορεί να παραμείνει έως κάποιο μήκος βατή και να επανασηραγοποιηθεί κατά την κίρρωση, λόγω πυλαίας υπέρτασης³⁴⁻³⁸.

Ο δρεπανοειδής σύνδεσμος διαχωρίζεται, στα όρια της γυμνής περιοχής, σε δύο πέταλα τα οποία αλλάζουν φορά (από οβελιαία σε εγκάρσια) και σχηματίζουν το δεξιό και αριστερό πρόσθιο πέταλο του στεφανιαίου συνδέσμου (Εικ. 10Α). Ο στεφανιαίος σύνδεσμος αποτελεί μια ανάκαμψη του τοιχωματικού περιτοναίου, ανάμεσα στο διάφραγμα και στην οπίσθια και άνω επιφάνεια του ήπατος. Εκτός από το πρόσθιο πέταλο, συνίσταται και από το οπίσθιο πέταλο (δεξιό και αριστερό). Στον αριστερό λοβό ο στεφανιαίος σύνδεσμος είναι βραχύς, το πρόσθιο και οπίσθιο πέταλο βρίσκονται κοντά το ένα στο άλλο και συγχωνεύονται για να σχηματίσουν τον αριστερό τρίγωνο σύνδεσμο, μέσω του οποίου προσαρτάται στο διάφραγμα το αριστερό έξω πλάγιο τμήμα του ήπατος. Στον δεξιό λοβό τα δύο πέταλα απομακρύνονται το ένα από το άλλο, αφήνοντας το μεγαλύτερο μέρος της οπίσθιας επιφάνειας ακάλυπτο από περιτόναιο, σχηματίζοντας τη γυμνή περιοχή του ήπατος. Στο δεξιό πλάγιο του ήπατος το πρόσθιο και οπίσθιο πέταλο συγχωνεύονται για να σχηματιστεί ο δεξιός τρίγωνος σύν-

δεσμος³⁴⁻³⁸. Προς τα πίσω και κάτω, στην αριστερή αύλακα της οπίσθιας επιφάνειας του ήπατος (σχισμή του φλεβώδους συνδέσμου), το οπίσθιο πέταλο του αριστερού στεφανιαίου συνδέσμου ενώνεται με την πρόσφυση του ελάσσοнос επιπλόου³⁴⁻³⁸.

Το έλασσον επίπλου αποτελείται από τον ηπατογαστρικό και τον ηπατοδωδεκαδακτυλικό σύνδεσμο (Εικ. 12). Ο ηπατογαστρικός σύνδεσμος εκτείνεται από την πύλη του ήπατος έως το έλασσον τόξο του στομάχου και την ενδοκοιλιακή μοίρα του οισοφάγου. Ο σύνδεσμος περιβάλλει από τα δεξιά τη γαστρο-οισοφαγική συμβολή και τα δύο πέταλά του επανενώνονται αριστερά της σχηματίζοντας τον σπληνογαστρικό σύνδεσμο. Ο ηπατογαστρικός σύνδεσμος περιέχει την αριστερή γαστρική αρτηρία και φλέβα και τον ηπατικό κλάδο του πνευμονογαστρικού νεύρου. Μερικές φορές μπορεί να περιέχει τη δεξιά γαστρική αρτηρία και φλέβα και τα δύο στελέχη του πνευμονογαστρικού νεύρου. Μπορεί να περιέχει και την έκτοπη αριστερή ηπατική αρτηρία που προέρχεται από την αριστερή γαστρική αρτηρία. Ο ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος αποτελεί το ελεύθερο δεξιό χείλος του ελάσσοнос επιπλόου, εκτείνεται ανάμεσα στο ήπαρ και την πρώτη μοίρα του δωδεκαδακτύλου και συνεχεται με το δεξιό όριο του ηπατογαστρικού συνδέσμου. Περιέχει τον χοληδόχο πόρο, την ηπατική αρτηρία και την πυλαία φλέβα, καθώς επίσης το ηπατικό νευρικό πλέγμα και λεμφαδένες³⁴⁻³⁸.



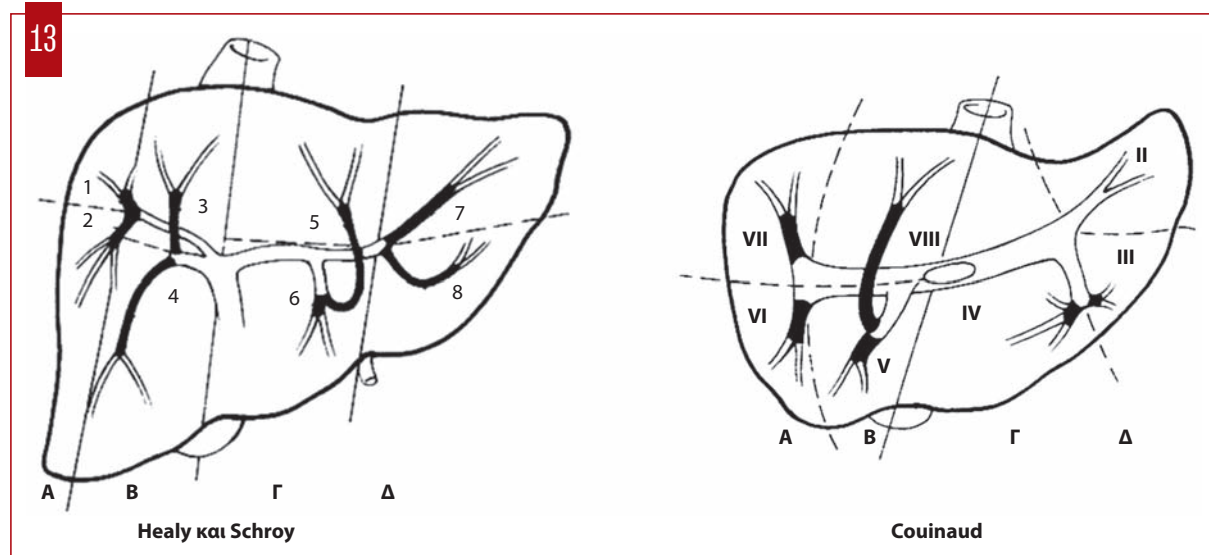
Τα όργανα της άνω κοιλίας, μετά την εκτομή του στομάχου, για να απεικονισθούν οι σύνδεσμοι και οι σχέσεις του ήπατος.

Λειτουργική ανατομική του ήπατος

Η διαίρεση του ηπατικού παρεγχύματος σε λοβούς, με βάση την εξωτερική μορφολογία, δεν συμπίπτει με τη λειτουργική διαίρεση του ήπατος, η οποία καθορίζεται από την πορεία των ενδοηπατικών αγγείων και χοληφόρων πόρων και επιτρέπει τον διαχωρισμό του σε επιμέρους τμήματα, με αυτόνομη αγγείωση και παροχέτευση (Εικ. 13). Η λειτουργική ανατομική του ήπατος, όπως προτάθηκε από τον Couinaud και εφαρμόστηκε κλινικά από τον Bismuth⁴¹⁻⁴⁴, θεωρείται η πληρέστερη και η πλέον χρήσιμη για την εγχειρητική του ήπατος και έχει γίνει ευρύτερα αποδεκτή από τη μεταμοσχευτική κοινότητα ως το σύστημα αναφοράς για την περιγραφή των τμηματικών ηπατικών μοσχευμάτων⁴⁴.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Couinaud, το ηπατικό παρέγχυμα διαχωρίζεται από κατακόρυφα και εγκάρσια επίπεδα (σχισμές, scissurae) σε τέσσερις τομείς (sectors) και οκτώ τμήματα (segments). Ο διαχωρισμός γίνεται από τις πυλαίες σχισμές (portal scissurae), οι οποίες περιέχουν τις τρεις ηπατι-

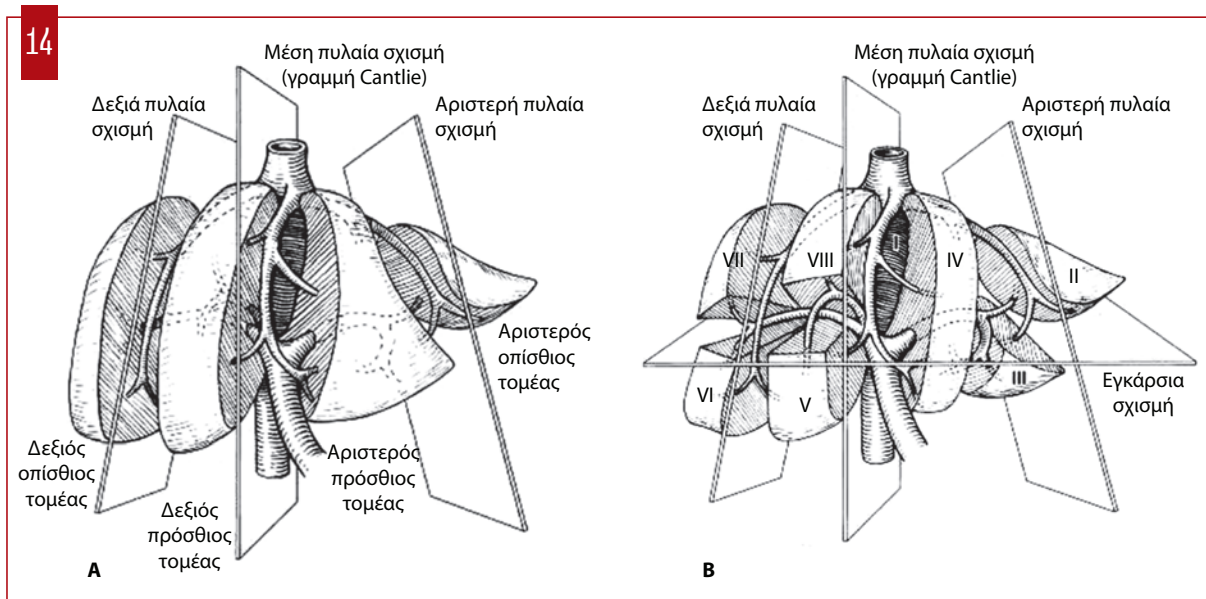
κές φλέβες και μία εγκάρσια σχισμή (transverse scissura), η οποία καθορίζεται από το επίπεδο του διχασμού της πυλαίας φλέβας σε αριστερό και δεξιό κλάδο (Εικ. 14). Η μέση ή πρωτεύουσα πυλαία σχισμή (middle/primary portal scissura), η οποία αναφέρεται και ως γραμμή του Cantlie⁴⁵, περιέχει τη μέση ηπατική φλέβα και διαχωρίζει το ηπατικό παρέγχυμα σε δεξιό και αριστερό ήπαρ. Σχηματίζει γωνία 75° με την κάτω επιφάνεια του ήπατος και 30° με το οβελιαίο επίπεδο. Στην επιφάνεια του ήπατος το επίπεδο της μέσης πυλαίας σχισμής φέρεται από το μέσο του βόθρου της χοληδόχου κύστεως προς την αριστερή πλευρά της υπερηπατικής κάτω κοίλης φλέβας (Εικ. 14)⁴⁶. Η δεξιά πυλαία σχισμή περιέχει τη δεξιά ηπατική φλέβα και διαχωρίζει το δεξιό ήπαρ σε πρόσθιο και οπίσθιο τομέα. Το επίπεδο της δεξιάς πυλαίας σχισμής είναι παράλληλο με το μετωπιαίο και φέρεται διά της κάτω κοίλης φλέβας, λίγο μπροστά από το πρόσθιο χείλος της σπονδυλικής στήλης. Ο δεξιός πρόσθιος τομέας αποτελείται από τα τμήματα V και VIII, ενώ ο δε-



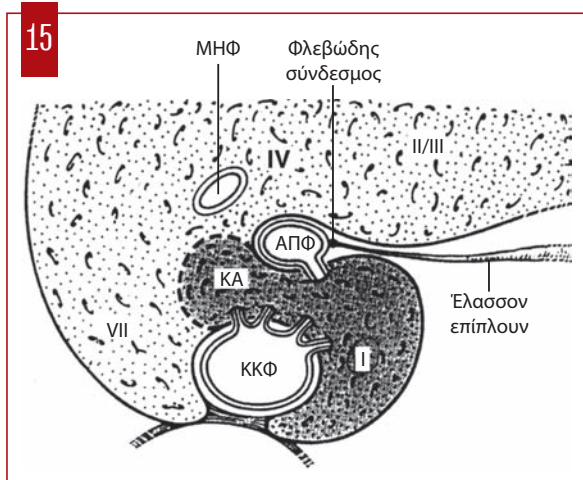
Συγκριτική απεικόνιση των επικρατέστερων συστημάτων λειτουργικής ανατομικής διαίρεσης του ήπατος. **Αριστερά:** κατά τους Healey και Schroy η διαίρεση γίνεται σύμφωνα με τους κλάδους του χοληφόρου δένδρου σε τέσσερα τμήματα (segments). **Α.** Οπίσθιο τμήμα (posterior segment). **Β.** Πρόσθιο τμήμα (anterior segment). **Γ.** Εσωτερικό τμήμα (medial segment). **Δ.** Εξωτερικό τμήμα (lateral segment), καθώς και σε οκτώ περιοχές (areas). **1.** Οπίσθια άνω περιοχή (posterior superior area). **2.** Οπίσθια κάτω περιοχή (posterior inferior area). **3.** Πρόσθια άνω περιοχή (anterior superior area). **4.** Πρόσθια κάτω περιοχή (anterior inferior area). **5.** Εσωτερική άνω περιοχή (medial superior area). **6.** Εσωτερική κάτω περιοχή (medial inferior area). **7.** Εξωτερική άνω περιοχή (lateral superior area). **8.** Εξωτερική κάτω περιοχή (lateral medial inferior area)^{39,40}. **Δεξιά:** κατά τον Couinaud η διαίρεση γίνεται σύμφωνα με τους κλάδους πυλαίας φλέβας σε τέσσερις τομείς (sectors) και οκτώ τμήματα (segments, II-VIII). **Α.** Δεξιός οπίσθιος τομέας (right posterior sector). **Β.** Δεξιός πρόσθιος τομέας (right anterior sector). **Γ.** Αριστερός πρόσθιος τομέας (left anterior sector). **Δ.** Αριστερός οπίσθιος τομέας (left posterior sector)^{41,42}. Ο κερκοφόρος λοβός του ήπατος και στις δύο ταξινομήσεις θεωρείται ξεχωριστή λειτουργική μονάδα και δεν απεικονίζεται στο παραπάνω σχήμα.

ξιός οπίσθιος τομέας από τα τμήματα VI και VII. Το αριστερό ήπαρ διαχωρίζεται από την αριστερή ηπατική φλέβα (αριστερή πυλαία σχισμή) σε πρόσθιο και οπίσθιο τομέα. Ο αριστερός πρόσθιος τομέας αποτελείται από τα τμήματα IV και III. Ο αριστερός οπίσθιος τομέας περιέχει μόνο το τμήμα II. Πρέπει να τονισθεί ότι η αριστερή πυλαία σχισμή

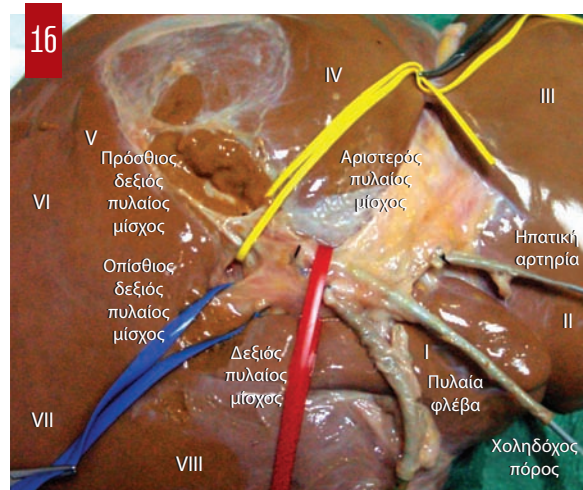
δεν ταυτίζεται με την ομφαλική αύλακα (umbilical fissure). Η αριστερή πυλαία σχισμή φέρεται πίσω από τον στρογγύλο σύνδεσμο του ήπατος και περιέχει την αριστερή ηπατική φλέβα, ενώ η ομφαλική αύλακα περιέχει την ομφαλική μοίρα της αριστερής πυλαίας φλέβας (umbilical portion of the left portal vein)⁴⁷. Το τμήμα I (κερκοφόρος λοβός)



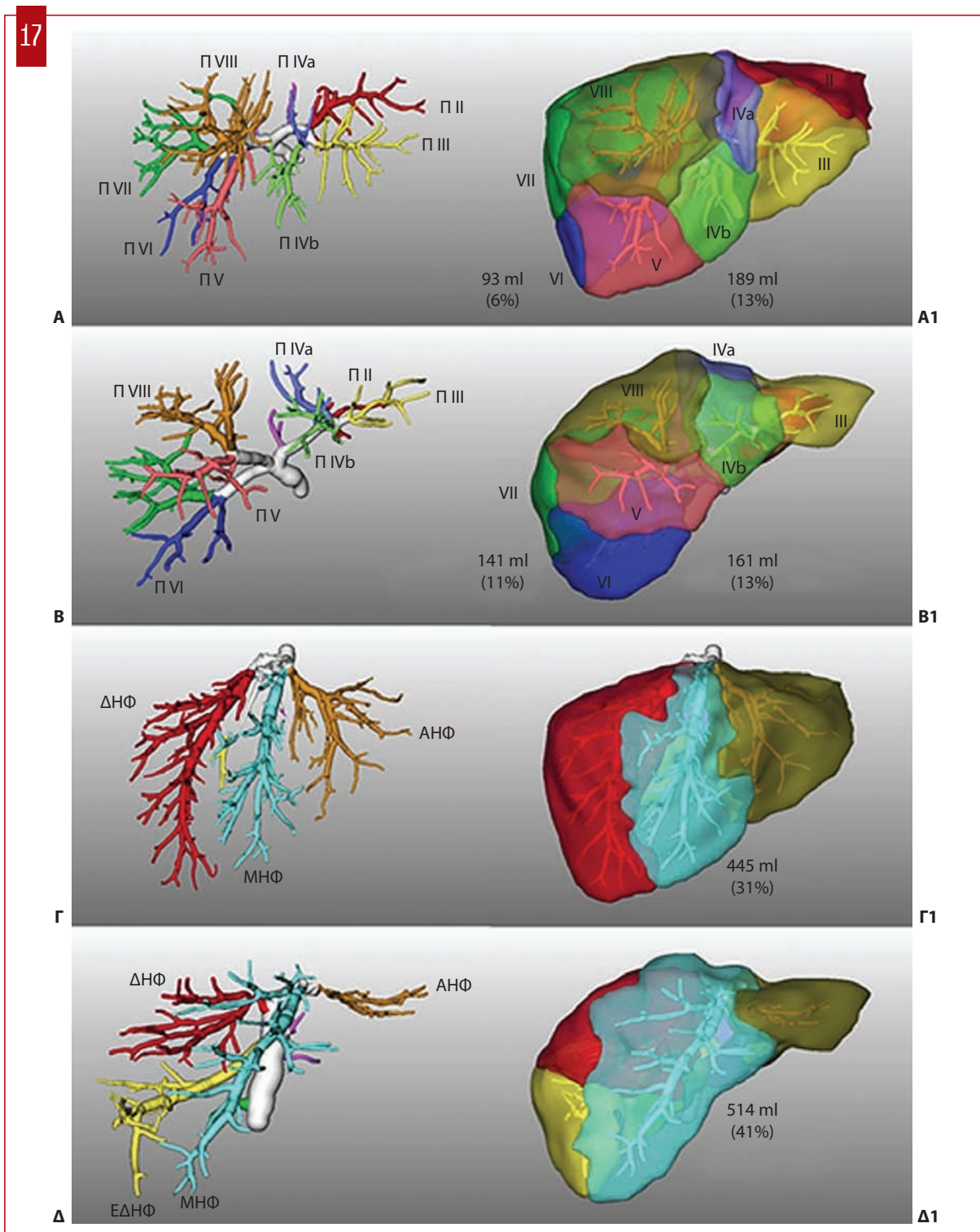
Σχηματική απεικόνιση της λειτουργικής διαίρεσης του ήπατος, κατά Couinaud, σε τομείς (sectors) (A) και τμήματα (segments) (B).



Το μεγαλύτερο μέρος του τμήματος I ή κερκοφόρου λοβού του ήπατος (οκτασμένη περιοχή) βρίσκεται στον ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο και περιβάλλει από τα αριστερά την κάτω κοίλη φλέβα (ΚΚΦ). Η κερκοφόρος απόφυση (ΚΑ) του τμήματος I παρεμβάλλεται μεταξύ της ΚΚΦ και της αριστερού κλάδου της πυλαίας φλέβας (ΑΠΦ) και συμφύεται με το τμήμα VII του δεξιού ήπατος. ΜΗΦ: μέση ηπατική φλέβα.



Η κρίση του Glisson εισέρχεται στις πύλες του ήπατος περιβάλλοντας τις πυλαίες τριάδες ή γλισσόνιους πυλαίους μίσχους (κλάδοι της πυλαίας φλέβας, της ηπατικής αρτηρίας και του χοληδόχου πόρου) των τομέων και των τμημάτων του ηπατικού παρεγχύματος.



Υπολογισμός των αγγειακών περιοχών (vascular territories) σε δύο ασθενείς με βάση τα στοιχεία από μελέτη με τρισδιάστατη πολυτομική αξονική τομογραφία και ειδικό λειτουργικό σύστημα (HepaVision, MeViS). Α και Β: οι κλάδοι της πυλαίας φλέβας προς τα τμήματα του ήπατος (Π I – Π VIII) και Α1, Β1: οι πυλαίες αγγειακές περιοχές (με τα αντίστοιχα χρώματα). Εμφαίνεται ότι ο όγκος των τμημάτων V και VI διαφέρει σημαντικά στους δύο ασθενείς (σε ml και ως ποσοστό % του συνολικού όγκου του ήπατος). Γ και Δ: οι ηπατικές φλέβες και Γ1, Δ1: οι αγγειακές περιοχές των ηπατικών φλεβών (με τα αντίστοιχα χρώματα, ΑΗΦ: αριστερή ηπατική φλέβα, ΜΗΦ: μέση ηπατική φλέβα, ΔΗΦ: δεξιά ηπατική φλέβα, ΕΔΗΦ: επικουρική δεξιά ηπατική φλέβα). Εμφαίνεται ότι και ο όγκος του ηπατικού παρεγχύματος που παροχετεύεται από τη μέση ηπατική φλέβα διαφέρει σημαντικά στους δύο ασθενείς (σε ml και ως ποσοστό % του συνολικού όγκου του ήπατος)⁵⁰.