

Dominik Heuberger

Dr. med.

## **Untersuchungen zu primär und sekundär sklerosierender Cholangitis**

Geboren am 15.08.1982 in Worms

Examen am 19.11.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hasan Kulaksiz

Im experimentellen ersten Teil dieser Arbeit wurden die Expression, zelluläre Lokalisation und Funktion des antimikrobiellen Peptidhormons Hepcidin im biliären System des Menschen, insbesondere im Kontext der primär sklerosierenden Cholangitis, untersucht.

Das antimikrobielle Peptid Hepcidin stellt eine Komponente der angeborenen Immunabwehr dar, indem es zum einen eine direkte antibiotische und antimykotische Wirkung besitzt und zum anderen als zentrales Eisenregulationshormon den Mikroorganismen das für ihr Wachstum benötigte Eisen entzieht. Es übt seine antimikrobielle Wirkung somit auf zweifache Weise aus. Die Leber ist das Organ der systemischen Hepcidinsynthese.

Hepcidin konnte in dieser Arbeit durch molekularbiologische, biochemische und immunhistochemische Methoden im biliären System und der Gallenflüssigkeit des Menschen nachgewiesen werden. Es wird nicht nur in der Leber synthetisiert, es ist auch ein intrinsisches biliäres Peptid. Hepcidin wird in sekretorischen Epithelzellen der Gallenblase und der Gallengänge gebildet und apikal in die Gallenflüssigkeit sezerniert. In den Zellstimulationsversuchen mit den humanen cholangiozellulären Karzinomzelllinien Mz-Cha-1 und RPMI-7451 zeigte sich, dass *in vitro* die Hepcidinexpression durch Zugabe des Entzündungsmediators Interleukin-6 gesteigert werden kann. Dieser Befund ließ sich *in vivo* durch den Vergleich der Hepcidinexpression mittels quantitativer RT-PCR in entzündeten und nicht entzündeten Gallenblasen bestätigen.

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Gallenwege, die zu Fibrosierungen und Sklerosierungen des Gallengangsystems und im Endstadium zur Leberzirrhose führt. Im Verlauf können sowohl bakterielle Infektionen, als auch Infektionen durch Pilze als Komplikation auftreten und zur Progression der Erkrankung beitragen. Die durchgeführte ELISA-Analyse der Gallenflüssigkeit von PSC-Patienten mit bakterieller Infektion zeigte eine erhöhte Konzentration des Pro-Hepcidins im Vergleich zu sterilen Kontrollen.

Die vorliegenden Befunde sprechen für eine lokale, durch Infektionen induzierbare antimikrobielle Funktion von Hepcidin im biliären System des Menschen. Ob die durch Inflammation ausgelöste Steigerung der Hepcidinexpression in Cholangiozyten auch systemische Auswirkungen auf den Eisenmetabolismus hat, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch ungeklärt.

Der zweite Teil dieser Dissertation besteht aus einer retrospektiven Studie, die sich mit einer neuen Entität einer sekundär sklerosierenden Cholangitis befasst: der ‚progressiv sklerosierenden Cholangitis nach septischem Schock‘. Diese zeigt in der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) ein ähnliches morphologische Erscheinungsbild wie die primär sklerosierende Cholangitis. Besonders berücksichtigt werden sollen Langzeitverlauf und Prognose dieser in der Literatur noch wenig beschriebenen Erkrankung.

Die Progressiv sklerosierende Cholangitis nach septischem Schock ist eine neue Entität sekundär sklerosierender Cholangitiden, die zunehmend diagnostiziert wird. In der vorliegenden Arbeit werden die Langzeitverläufe von 29 Patienten vorgestellt, die zwischen 1995 und 2007 an der Medizinischen Klinik der Universität Heidelberg aufgrund dieses Krankheitsbildes behandelt wurden. Die Patienten wurden mit Zeichen einer schweren Cholestase aufgenommen, ohne dass eine vorbestehende Erkrankung des hepatobiliären Systems bekannt war. Alle waren zuvor aufgrund eines septischen Schocks über einen längeren Zeitraum intensivmedizinisch behandelt worden. Der Sepsis gingen voraus: schweres Trauma, Herz- und Aortenaneurysmaoperation, bakterieller Fokus und Sigmoidektomie.

Bei allen Patienten zeigten sich in der ERCP multiple Stenosen, prästenotische Dilatationen und Rarefizierungen der intrahepatischen Gallengänge. Die Gallenwege waren teilweise mit schwarz pigmentiertem thrombotisch-nekrotischem Material ausgefüllt. Dominante Stenosen wurden endoskopisch dilatiert und/oder mit einem Stent versorgt. Schwarzes thrombotisch-nekrotisches Material wurde mittels Dormia-Körbchen oder Ballondurchzug entfernt. Ein Teil der Patienten wurde zusätzlich medikamentös mit Ursodesoxycholsäure behandelt. Bei 18 der 29 Patienten wurde eine Leberpunktion durchgeführt. Das histologische Ergebnis zeigte eine fibrosierende Cholangitis.

Während der Nachbeobachtungszeit verstarben 19 von 29 Patienten. Bei drei Patienten wurde eine orthotope Lebertransplantation erfolgreich durchgeführt. Vier Patienten wurden aufgrund des raschen Fortschreitens zur Transplantation gelistet und die verbliebenen 3 Patienten zeigten klinische Zeichen der schweren Cholestase. In der Schätzung der statistischen Überlebenszeit ohne Lebertransplantation nach der Kaplan-Meier-Methode ergab sich ein Wert von nur 55 Prozent Überlebenden nach einem Jahr und nur 14 Prozent nach 6 Jahren. Die mittlere Überlebenszeit betrug nur 1.38 Jahre.

Die progressiv sklerosierende Cholangitis nach septischem Schock ist eine vor Kurzem erstmals beschriebene Krankheit, die durch ein rasches Fortschreiten der Gallengangsdestruktion und eine extrem kurze Überlebenszeit ohne Lebertransplantation charakterisiert ist. Als vermutete Pathomechanismen der Gallengangsschädigung sind Ischämie des hepatobiliären Systems und bakterielle Toxine im Rahmen des septischen Schocks und der durchgeführten intensivmedizinischen Therapie zu nennen. Der progressive Krankheitsverlauf lässt sich weder durch endoskopische Intervention, noch durch Medikation mit Ursodesoxycholsäure aufhalten. Bei Patienten mit unerklärbarer Cholestase ohne vorbeschriebene Leber- oder Gallenwegserkrankung, die aufgrund eines septischen Schocks intensivmedizinisch behandelt wurden, sollte die Diagnose der progressiv sklerosierenden Cholangitis in Betracht gezogen werden. Die orthotope Lebertansplantation ist momentan die einzige kurative Therapiemöglichkeit dieser schweren Erkrankung des hepatobiliären Systems.