

Christopher Neuhaus

Dr.med.

Regulation des Peptidhormons Heparin durch Hypoxie, Alkohol und Hepatitis C Infektion

Geboren am 04. Januar 1983 in Ulm/Donau

Staatsexamen am 22. Oktober 2010 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hasan Kulaksiz

Vorangegangene Studien zur Rolle des kürzlich entdeckten Peptidhormons Heparin haben dessen entscheidende Funktion als zentraler Eisenregulator gezeigt. Das hauptsächlich in der Leber produzierte Heparin reguliert sowohl die gastrointestinale Aufnahme als auch die retikuloendotheliale Freisetzung von Eisen. Es ist für die physiologische Balance zwischen Speichereisen und den zirkulierenden Formen von Eisen verantwortlich und schützt den Organismus vor Pathologien, die mit zu hohen oder zu niedrigen Eisenspiegeln assoziiert sind.

Ziel dieser Arbeit war es, einzelne Teilbereiche der Regulation von Heparin genauer zu untersuchen. Im Speziellen wurden die folgenden Fragestellungen genauer betrachtet:

Erstens: Da Hypoxie im Tiermodell zu einer verminderten Expression von Heparin-mRNA und einer Reduktion des zirkulierenden Heparins führt, wurde untersucht, ob eine mäßige Hypoxieexposition auch beim Menschen zu signifikanten Änderungen des Heparinspiegels führt. Hierbei wurde für die Messung ein diagnostisch leicht anwendbarer Heparin ELISA verwendet. Dies geschah in Zusammenarbeit mit der Abteilung Innere VII / Sportmedizin des Universitätsklinikums Heidelberg.

Zweitens: Bei Untersuchungen von Patienten mit alkoholischen Lebererkrankungen (ALD) und gesunden Probanden wurden mit Hilfe eines Proheparin-ELISA signifikante Unterschiede im Serum-Proheparinspiegel zwischen den beiden Gruppen gefunden. Wir haben mit einem Heparin-ELISA den Serum-Heparinspiegel bei gesunden Probanden auf kurzfristig messbare Veränderungen unter Alkoholeinfluss untersucht.

Drittens: Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) werden regelmäßig erhöhte Ferritinspiegel gemessen. Gleichmaßen wurden bei diesen Patienten erniedrigte Heparin-mRNA Spiegel gemessen. Aufgrund des Stellenwertes von Heparin im Eisenstoffwechsel wurde untersucht, ob das Hormon ursächlich für die Ferritinerhöhung bei CHC ist.

Die Untersuchungen zur Regulation von Heparin durch kurzfristige Hypoxieexposition konnten keine signifikanten Änderungen der Hormonspiegel zeigen, liefern aber Hinweise darauf, dass Heparin wie viele andere Hormone einer zirkadianen Rhythmik unterliegt.

Die Studie zum Einfluss des Alkohols auf den Hepcidinspiegel im Serum zeigte keine signifikanten Änderungen der Hormonkonzentration, obwohl anhand verschiedener Parameter des Eisenhaushaltes ein deutlicher Effekt des Alkohols auf den Organismus nachweisbar war.

Die Expositionsdauer der Probanden war bei diesen beiden Studien erheblich kürzer als bei vergleichbaren Tier- oder Zellversuchen. Da die zeitliche Latenz der posttranslationalen Veränderungen von Hepcidin noch weitestgehend unbekannt und der Zusammenhang der verschiedenen zirkulierenden Isoformen nicht abschließend geklärt ist, verdeutlichen diese Ergebnisse die Notwendigkeit einer genaueren Untersuchung dieser Zusammenhänge.

Die Hepcidinmessungen in der dritten Studie bei Patienten mit CHC konnten signifikant niedrigere Serumkonzentrationen gegenüber gesunden Kontrollen aufzeigen. Der niedrige Hepcidinspiegel ist offensichtlich die Ursache für die erhöhten Ferritinspiegel dieser Patienten. Die Untersuchungen geben Hinweise auf eine Fehlregulation der Eisenhomöostase durch Hepcidin als zentralen Eisenregulator bei chronischer Hepatitis C.

Zusammengenommen verdeutlichen die Ergebnisse die Relevanz von Hepcidin in verschiedensten pathophysiologischen Zusammenhängen des Eisenstoffwechsels. Die weitere Untersuchung von Physiologie und Pathophysiologie des Hormons kann daher von entscheidender Bedeutung für die künftige Diagnostik und Therapie von Störungen der Eisenhomöostase sein.