



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Hepatische Fibrose bei Patienten mit chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen: *in vivo* Analyse mit transien-ter Elastografie
und Labor-basierten Markern - *in vitro* Analyse der Hepatotoxizität
von Purinanaloga**

Autor: Johannes Edmund Brühl
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. U. Böcker

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind systemische Erkrankungen. Während die Hauptmanifestation der Erkrankungen im Gastrointestinaltrakt anzutreffen ist, leiden 50-60% der Patienten an extraintestinalen Manifestationen. Deren Pathogenese als assoziierte Organerkrankungen außerhalb des Gastrointestinaltraktes ist ebenso wie die der Grundkrankheit nicht vollständig verstanden. Wesentliche Ursachen für die Entstehung dieser Entitäten scheinen alterierte immunologische Reaktionen zu sein. Hepatobiliäre Manifestationen zählen zu den häufig beobachteten extraintestinalen Manifestationen. Als Erklärung ihrer Häufung wird dabei die Medikamenten-induzierte Hepatotoxizität diskutiert. Dabei spielen Immunsuppressiva wie Azathioprin und 6-Mercaptopurin eine besondere Rolle.

Der Schwerpunkt der vorliegenden Studie war die Untersuchung hepatischer Fibrose bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Dabei wurde neben demographischen Daten und dem Krankheitsverlauf vor allem ein möglicher Einfluss der applizierten Medikation auf Vorliegen und Ausmaß der Leberparenchymschädigung analysiert. Im klinischen Teil der prospektiven Querschnittsstudie untersuchten wir das Potential Serum-basierter Fibrosetests und der transienten Elastografie zur Beurteilung von Leberschäden bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Im experimentellen Teil sollte zudem die Wirkung der Purinanaloga auf verschiedene hepatische Zellreihen untersucht werden. Der Schwerpunkt lag bei der Analyse der Hepatotoxizität der Purinanaloga und assoziierter Apoptose.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der nichtinvasiven Verfahren, welche in unserer Studie zum Einsatz kamen, kann die signifikante oder schwere Fibrose bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen als selten angesehen werden. Basierend auf dieser geringen Prävalenz der Leberfibrose scheinen gerade die nichtinvasiven Verfahren geeignet zu sein, um Patienten mit erhöhtem Risiko zu untersuchen und zu überwachen. Statistisch konnte trotz zahlreicher Korrelationsanalysen weder ein Einfluss einzelner Medikamente noch der Einnahmedauer und Anzahl der Medikamente auf eine Leberschädigung gezeigt werden. Herausragender Befund war die gute Korrelation nichtinvasiver Verfahren mit der Elastografie.

Im experimentellen Teil der Studie konnte erstmals eine durch Azathioprin induzierte Beteiligung der apoptotischen Signalkaskade bei primären Mäusehepatozyten gezeigt werden. Für hepatische Sternzellen konnte *in vitro* zudem neu eine deutliche Dosis- und Stimulationsdauerabhängigkeit bezüglich der hepatotoxischen Effekte der Purinanaloga Azathioprin und 6-Thioguanin gezeigt werden. Bedeutend war der Nachweis Azathioprin-vermittelter Induktion der apoptotischen Signalkaskade bei hepatischen Sternzellen.

Die klinischen Daten eröffnen das Potential für eine sichere und verlässliche Leber-bezogene Surveillance von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die experimentellen Ergebnisse ein besseres Verständnis der Toxizität von Immunsuppressiva und die Option der Entwicklung präventiver Maßnahmen.