

Anja Zöllinger  
Dr. med.

## **Primär chronische Pouchitis: Häufigkeit, Identifikation und Therapie mit Glutamin**

Geboren am 29.07.1971 in Erlangen  
Reifeprüfung am 16.05.1990 in Ladenburg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990/91 bis SS 1998  
Physikum am 22.03.1993 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg und Montpellier/Frankreich  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 28.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. J. Stern

Eine der Hauptkomplikationen nach restaurativer Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage besteht in der Entzündung des Pouches (Pouchitis). Die Pouchitis ist bis jetzt ätiologisch keiner bestimmten Kategorie sicher zuzuordnen. Es bestehen Anhaltspunkte dafür, daß das Auftreten einer Pouchitis unter anderem auf eine Glutaminverarmung des Organismus zurückzuführen sein könnte, oder daß Glutamin, als das Hauptsubstrat der Enterozyten, zumindest zu einer Verbesserung der Symptomatik beiträgt. In zahlreichen Studien wurde die Bedeutung der nichtessentiellen Aminosäure Glutamin für die Mukosa des Gastrointestinaltraktes als Energiesubstrat sowie als Donor von Metaboliten zur Zellreplikation nachgewiesen. Eine Glutaminunterversorgung führt zu strukturellen Veränderungen der Schleimhaut.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde zunächst eine retrospektive Analyse an 308 Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) und Familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) durchgeführt. Alle hatten in der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg einen ileoanal Pouch erhalten. Ziel war es, Patienten mit klinisch relevanter primär chronischer Pouchitis zu identifizieren, deren Behandlungsmöglichkeiten sich bis dato als unbefriedigend erwiesen. Zur standardisierten Erfassung des Schweregrades einer Pouchitis entwickelten wir den Heidelberger (HD-) Pouchitis-Score, der die drei Beurteilungsfelder „Klinik“, „Endoskopie“ und „Histologie“ enthält. Mit Hilfe dieses Scores läßt sich die adaptive, leichte Entzündung ohne Krankheitswert von der mittelschweren und der schweren (d. h. klinisch relevanten) Pouchitis abgrenzen. Die Klärung der Ursache der Pouchitis (primär oder sekundär) erfolgte anhand einer obligaten (rektal-digitale Untersuchung sowie Pouchoskopie und Stufenbiopsien) und fakultativen Diagnostik (u. a. MRT/CT, Pouchographie und Endosonographie). Insgesamt wiesen 13 Patienten eine klinisch relevante primär chronische Pouchitis auf.

In der sich anschließenden Therapiestudie wurde bei 6 dieser Patienten Glutamin (in Dipeptidform) im Rahmen einer TPE über einen Zeitraum von 10 Tagen über einen zentralen Venenkatheter appliziert. Die Studienteilnehmer erhielten pro Tag 0,3 g Glutamin/kg Körpergewicht. Zur Überprüfung von Glutaminwirkungen auf die Pouchmukosa wurden unmittelbar vor und nach der Glutamin-Therapie (Tag 0 und Tag 12) sowie an den Tagen 21 und 80 folgende Parameter erhoben: Schweregrad der Pouchitis nach dem HD-Pouchitis-Score, Spiegel der Aminosäuren Glutamin, Glutamat und Glycin in der Pouchmukosa und im Plasma, laborchemische Entzündungsparameter und Ernährungsstatus. Einer der Patienten entwickelte während der Glutamin-Therapie eine Kathetersepsis. Die Ausbildung systemischer septischer Zeichen stellte per definitionem ein Ausschlußkriterium dar, so daß die Therapie nach 7 Tagen vorzeitig beendet werden mußte. Aus diesem Grunde wurden der genannte Patient sowie ein

zweiter Patient, bei dem am Ende der Glutamin-Therapie im Rahmen einer Pouchographie überraschend eine sekundäre Pouchitis (Pouchdachfistel) festgestellt worden war, in der vorliegenden Studie nur exemplarisch dargestellt.

Bezogen auf die Patienten, bei denen die Therapiestudie gemäß den Anforderungen des Studienprotokolls durchgeführt werden konnte, ergaben die Ergebnisse der genannten Untersuchungen, daß im Beurteilungsfeld „Klinik“ nach dem HD-Pouchitis-Score vom Tag 0 bis zum Tag 12 eine signifikante Besserung eintrat, die bis zum Tag 80 anhielt. Weitere überprüfte Parameter (pouchoskopische Makromorphologie, Histologie und Gesamtwertung nach dem HD-Pouchitis-Score) wiesen eine tendenzielle Verbesserung auf. Die Spiegel der Aminosäuren Glutamin, Glutamat und Glycin in der Pouchmukosa stiegen unter der Glutamin-Therapie tendenziell an.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden erstmals die Konzentrationen der Aminosäuren Glutamin, Glutamat und Glycin im Plasma und in der Pouchmukosa bei Patienten mit chronischer Pouchitis bestimmt. Wie der Vergleich mit den Werten von Patienten nach ileoanaler Pouchanlage ohne Pouchitis zeigte, waren die intrazellulären Glutamingehalte in der Pouchmukosa bei unseren Studienteilnehmern nicht erniedrigt.