

Uli-Rüdiger Jahn
Dr. med.

Enzymhistochemische Charakterisierung präneoplastischer und neoplastischer Läsionen in zirrhotischen, glykogenotischen und tumortragenden menschlichen Lebern

Geboren am 18.12.1963
Reifeprüfung am 30.05.1983 in Karlsruhe
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1986 bis SS 1993
Physikum am 16.03.1988 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Bruchsal
Staatsexamen am 27.05.1993 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Prof. Dr. med. P. Bannasch

In der experimentellen Hepatokarzinogenese gehen herdförmige präneoplastische Läsionen dem Auftreten von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen lange voraus. Diese Veränderungen können bei verschiedenen Spezies vom Nager bis hin zum Primaten, ausgelöst durch chemische Substanzen, onkogene Viren oder physikalische Noxen, mit bemerkenswerter Regelmäßigkeit beobachtet werden.

Die ersten phänotypisch erfassbaren Veränderungen sind umschriebene kleine Gewebsbezirke mit exzessiver Glykogenspeicherung (foci of altered hepatocytes, FAH). Im Verlaufe sequentieller Veränderungen dieser präneoplastischen Läsionen bis zur Neoplasie treten charakteristische Enzymmuster auf, die als Ausdruck eines veränderten metabolischen Verhaltens und des allmählichen Umschaltens auf alternative Wege des Kohlenhydratstoffwechsels aufgefaßt werden.

Mit enzymhistochemischen Methoden wurden präneoplastische und neoplastische Läsionen in 70 explantierten und resezierten menschlichen Lebern untersucht. In den Lebern aller Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (14), in 1 von 2 cholangiozellulären Karzinomen, in 21 von 42 Leberzirrhosen, in einem Casus von hepatischer Glykogenose und in einer Resektat-Leber (Metastasenresektion) wurden FAH gefunden. In 2 Lebern mit fokaler nodulärer Hyperplasie wurden ähnliche Veränderungen in den hyperplastischen Knoten selbst beobachtet. In 4 untersuchten Donorlebern, einer Zystinose- und einer Oxalose-Leber sowie einer akut abgestoßenen Leber kamen keine FAH vor.

Es wurden insgesamt 225 FAH gefunden. Von diesen waren 192 dem Typus des glykogenotischen (klarzelligen) bis gemischtzelligen Herdes zuzuordnen. Die Glykogen-Phosphorylase (PHO) war in 95%, die Glucose-6-Phosphatase (G6Pase) in 92%, die membrangebundene ATPase (mATPase) in 42% und die γ -Glutamyl-Transpeptidase in 48% der Herde reduziert. Des weiteren wurden 33 enzymatisch hyperaktive Herde mit meistens singulären Erhöhungen von Enzymaktivitäten, aber ohne weitere phänotypische Veränderung gefunden. Die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, die typischerweise in den präneoplastischen Läsionen bei der Ratte hochaktiv ist, war in allen Typen von FAH des Menschen unverändert.

Das Durchschnittsalter von Patienten ohne FAH lag unter dem von Patienten mit FAH. Tumorpatienten hatten ein noch höheres Durchschnittsalter.

Die hepatozellulären Karzinome bestanden zum Teil aus Formationen unterschiedlichen Glykogengehaltes. Tumoren mit erhöhtem Glykogengehalt waren überwiegend höher differenziert als Karzinome mit reduziertem Glykogengehalt oder ohne Glykogen.

Mit Ausnahme des fibrolamellären Karzinoms war die Glycerin-3-Phosphat-Dehydrogenase in allen Tumoren aktiv und markierte somit hepatozelluläre und cholangiozelluläre Neoplasien.

Die Ergebnisse dieser Studie an menschlichem Lebergewebe decken sich im wesentlichen mit Befunden aus der experimentellen Hepatokarzinogenese, auch wenn nicht alle Subtypen von FAH, die aus dem Tierexperiment bekannt sind, beobachtet wurden. Vorherrschende Herdtypen sind glykogenotische und gemischtzellige Herde mit charakteristischem Enzymaktivitätsmuster.

Es konnte somit gezeigt werden, daß FAH auch beim Menschen mit bemerkenswerter Regelmäßigkeit auftreten. Gefunden wurden sie häufig in Zirrhoselebern, die zur Entwicklung eines Leberzellkarzinomes prädisponieren. In tumortragenden Lebern waren FAH im Restparenchym immer nachweisbar. Ihr Auftreten scheint unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung zu sein und wird als frühes Erkennungszeichen der Leberkrebsentstehung gewertet.

Der Vorgang der Hepatokarzinogenese ist bei verschiedenen Spezies von Laboratoriumstieren und beim Menschen phänotypisch und biochemisch im wesentlichen identisch. Die fokale Glykogenspeicherung stellt vermutlich auch beim Menschen eine initiale Läsion dar, die eine grundlegende Änderung im Energiemetabolismus anzeigt.

Die der erworbenen (fokalen) und der hereditären (diffusen) Glykogenose von Leberzellen zugrundeliegenden Veränderungen auf molekularer Ebene stehen möglicherweise in einem kausalen Zusammenhang mit der neoplastischen Transformation.

Auch beim Menschen bestehen charakteristische Latenzzeiten bis zum ersten Auftreten präneoplastischer Leberzellpopulationen und bis zum endgültigen Auftreten hepatozellulärer Neoplasien.

Die mannigfache Existenz präneoplastischer Herde und ihre Koexistenz mit neoplastischen Läsionen erhärtet die Theorie einer multizentrischen Genese hepatozellulärer Karzinome.