

Hanno Gagel
Dr. med.

Einfluss der C282Y- und H63D-Mutationen im Hämochromatosegen HFE und des Rsa1-Polymorphismus im Cytochrom P450-2E1-Promotor auf die Ausbildung der ethyloxischen und kryptogenen Leberzirrhose

Geboren am 27.07.1970 in Lich
Reifeprüfung am 15.05.1990 in Wesel
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis WS 2001/2002
Physikum am 04.04.1997 an der Philipps Universität Marburg
Klinisches Studium in Marburg und Innsbruck
Praktisches Jahr in Minden
Staatsexamen am 07.05.2002 an der Universität Münster

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Stremmel

Lediglich eine Minderheit der Alkoholkonsumenten entwickelt eine klinisch manifeste Leberzirrhose. Dieser Umstand deutet auf die Existenz von Faktoren hin, die zu einer erhöhten Toxizität des Alkohols in der Leber führen und damit zu einer Leberzirrhose disponieren. Als wesentliche Ursache der alkoholischen Leberschädigung gilt die vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen mit nachfolgender oxidativer Schädigung der Lipidmembranen.

Durch die initiale Metabolisierung von Ethanol durch das Cytochrom P450 2E1, sowie die anschließende Katalyse durch intrazellulär ionisiertes Eisen entstehen potente Oxidantien, die zur Schädigung der Hepatozyten führen. Das Ausmaß der Leberzellschädigung scheint hierbei insbesondere von der Menge des freien, chelatierbaren, Eisenpools abhängig zu sein. Im Tierversuch konnte die orale Eisengabe die Toxizität des Alkohols in der Rattenleber erhöhen. Auch bei Patienten, die an der Eisenspeicherkrankheit Hämochromatose leiden, führt die Kombination aus Eisenüberladung der Leber und Alkoholkonsum zu einer vermehrten Hepatotoxizität.

Etwa die Hälfte der Patienten mit einem alkoholischen Leberschaden zeigt eine erhebliche Erhöhung der Eisenstoffwechselfparameter und der intrahepatischen Eisenkonzentration. Diese Beobachtungen lassen auf genetisch determinierte Eisenstoffwechselstörungen im Rahmen des Alkoholabusus schließen. Aufgrund der vorliegenden experimentellen Daten ist denkbar, dass diese Eisenstoffwechselstörungen zu einem alkoholischen Leberschaden disponieren. Welche Ursachen der alkoholinduzierten Eisenüberladung zugrunde liegen, ist bislang unbekannt. Vermutet wird ein Einfluss der C282Y- und H63D-Mutation im 1996 isolierten Hämochromatosegen HFE. Die homozygote C282Y-Mutation im HFE-Gen führt bei der Mehrzahl der Träger zu einer Hämochromatose und muss als deren Ursache angesehen werden. Etwa 5% der Hämochromatosepatienten sind zudem compound heterozygote Anlageträger (heterozygote Träger der C282Y- und H63D-Mutation). Patienten mit alkoholischer Leberschädigung sind einer ersten Untersuchung zufolge häufiger Träger der C282Y-Mutation.

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion und Restriktionsanalyse der Einfluss des *Rsa1*-Polymorphismus im Cytochrom P450 2E1-Promotor (c2-Allel) sowie der H63D und C282Y Mutation im HFE-Gen auf das Ausbilden einer ethyltoxischen und kryptogenen Leberzirrhose an einer Fallzahl von 172 Patienten untersucht.

Im Rahmen dieser Studie konnte für keine der untersuchten genetischen Polymorphismen eine signifikant erhöhte Prävalenz im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Somit erscheint ein alleiniger Einfluss der untersuchten genetischen Polymorphismen auf das Ausbilden einer alkoholischen oder kryptogenen Leberzirrhose als wenig wahrscheinlich. Es konnten nur mäßig und nicht signifikant erhöhte laborchemische Eisenstoffwechselfparameter bei den Patienten mit heterozygoter C282Y-Mutation gegenüber Patienten mit homozygotem Wildtyp-Allel nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich ein Korrelat zwischen Schweregrad der Leberzirrhose (eingeteilt nach der Child-Pugh-Klassifikation A-C) und Höhe der Eisenstoffwechselfparameter Ferritin, Transferrin und Transferrinsättigung mit Eisen. So wiesen Patienten mit Leberzirrhose im fortgeschrittenen Stadium Child C signifikant erniedrigte Werte für Transferrin und signifikant erhöhte Werte für Ferritin und Transferrinsättigung mit Eisen auf. Die bei Patienten im Child-Stadium C erniedrigten Transferrinwerte und erhöhten Werte für Transferrinsättigung mit Eisen könnten eine mögliche Erklärung für die bei dieser Patientengruppe oft beobachtete erhöhten hepatische Eisenkonzentrationen sein. Als Ursache könnte eine vermehrte Ablagerung nicht Transferrin gebundenen Eisens in Frage kommen.

Bei 12% der Patienten mit einer als kryptogen eingestuften Leberzirrhose wurde eine homozygote C282Y-Mutation nachgewiesen. Da Patienten mit hereditärer Hämochromatose in 80-100% homozygote Träger der C282Y-Mutation sind, scheint in diesen 4 Fällen eine Hämochromatose für die Zirrhoseentstehung ursächlich zu sein. Diese Beobachtung unterstreicht die Bedeutung der molekulargenetischen Diagnostik der Hämochromatose. Angesichts der vorliegenden Daten erscheint es notwendig, bei Patienten mit Leberzirrhose unklarer Ätiologie eine molekulargenetische Hämochromatosedagnostik zu veranlassen.