

Philip Kahl
Dr. med.

Über die Ductalplatten-Mißbildung der Leber, am Beispiel des Meckel Gruber Syndroms.

Geboren am 02.11.1974 in Niebüll
Reifeprüfung am 10.06.1994 in Bergisch Gladbach
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995 bis WS 2002
Physikum am 08.09.1997 an der Universität Greifswald
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Sinsheim und Heidelberg
Staatsexamen am 06.12.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. H.F. Otto

Das Meckel-Gruber-Syndrom ist ein autosomal-rezessiv vererbter Fehbildungskomplex mit bekanntem Gendefekt auf Chromosom 17q21-q24, 11q13 und 8q24, welcher charakterisiert ist, durch eine okzipitale Enzephalozele, eine postaxiale Polydaktylie, eine diffuse renale Dysplasie und eine Malformation der Duktalplatte der Leber. In unserer Studie untersuchten wir 52 Lebern von Feten mit Meckel-Gruber-Syndrom und 24 normale Kontrollfeten, um herauszufinden, ob die Mißbildung der Duktalplatte durch eine Störung der Apoptoseregulation durch die Proteine Fas bzw. Bcl-2 verursacht ist.

Die Apoptose korrelierten Proteine Fas und Bcl-2 wurden mit der CSA Methode (DAKO, Hamburg) nachgewiesen.

Die Immunhistochemie der Proteine Bcl-2 und Fas wurde anhand der Ausdehnung (0 = keine, 1 = 1-25 %, 2 = 26-50 %, 3 = 51-75 %, 4 = 76-100 % der Duktalplattenzellen) und der Intensität (0 = negativ, 1 = schwach, 2 = mittel, 3 = stark) beurteilt bzw. ausgewertet. Hiernach wurde für jeden Fall ein immunhistochemischer Score berechnet, indem wir die Prozentzahl der positiven Zellen mit der Intensität multiplizierten.

Bei der Auswertung zeigte sich bei allen Feten eine Malformation der Duktalplatte mit einem variablen Grad an zystischer Dilatation der Gallengänge und einer portalen Fibrose. Eine zystische Dilatation der primitiven biliären Strukturen mit einer geringen Portalfeldfibrose wurde in 39 Fällen beobachtet. Die Fibrose zeigte sich vor allem an der epithelial-mesenchymalen Grenze in der Peripherie der Portalfelder. Diese Duktalplattenmißbildung

zeigte sich im Hilum der Leber genauso wie in der Peripherie. In 13 Fällen wurde eine nur geringe Dilatation der primitiven Gallengangsstrukturen aber eine größere Menge an Bindegewebe in den Portalfeldern beobachtet.

Bei der Auswertung der Immunhistochemie fanden wir, daß die Expression von Fas und Bcl-2 während der Entwicklung stieg und sank. Die Duktalplatten mit Malformation, also die Feten mit Meckel-Gruber-Syndrom, zeigten eine deutliche Verminderung der Fas Expression und eine gesteigerte Bcl-2 Expression im Vergleich zu den Kontrollfeten.

Hieraus schließen wir, daß es in der Pathogenese der Duktalplattenmißbildung des Meckel-Gruber-Syndroms zu einer signifikanten Störung der Zellzahlkontrolle kommt. Hierdurch lassen sich unter Umständen auch die anderen Mißbildungen des Meckel-Gruber-Syndroms erklären, aber es erfordert noch weitere Untersuchungen um die genaue Ursache (z.B. Fas Rezeptordefekte oder Defekte der weiteren Reaktionskette in der Zelle) der Störung herauszufinden.