



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Untersuchungen zum Knochenstoffwechsel und zu zellulären  
Fibronektinisoformen bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose und  
primär sklerosierender Cholangitis**

Autor: Anne Elena Stephanie Geursen  
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik  
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. I. Nakchbandi

Chronische Lebererkrankungen gehen mit der Entwicklung einer Osteoporose durch verringerte Knochenneubildung einher, die die Morbidität der betroffenen Patienten maßgeblich mitbestimmt. Ein Parameter zur Messung der verminderten Knochenneubildung ist Osteocalcin. Drei unabhängige Beobachtungen sind die Grundlage für diese Arbeit: Erstens ist bei cholestatischen Lebererkrankungen der Knochendichteverlust hauptsächlich auf die verminderte Neubildung des Knochens zurückzuführen. Zweitens ist Fibronektin notwendig für das Überleben und die Differenzierung von Osteoblasten *in vitro*. Drittens produzieren Hepatozyten und die sogenannten Itozellen der Leber normalerweise Fibronektin. Wenn diese Zellen Tetrachlorkohlenstoff ausgesetzt sind, produzieren sie mehr Fibronektinisoformen, die durch drei Domänen definiert sind: EDA-, EDB- und die IIIICS-Domäne, das onkofötale FN. Diese Domänen sind in der Nähe der Sequenz lokalisiert, die für die Interaktion zwischen FN und den Osteoblasten notwendig ist. Die Vermutung war, dass die Lebererkrankung der Patienten zu einer erhöhten Bildung von zellulären Fibronektinen führt, welche wiederum die Knochenbildung vermindert und zur Entwicklung einer Osteoporose beiträgt. In der vorliegenden Arbeit wird der Zusammenhang von Leber- und Knochenerkrankung bei einer Stichprobe von 19 Patienten mit primär biliärer Zirrhose und primär sklerosierender Cholangitis im Vergleich zu 19 gesunden Kontrollpersonen untersucht. Die beiden Gruppen waren nach Alter, Geschlecht, Body Mass Index und Hormonstatus in Übereinstimmung gebracht. Wir untersuchten die Parameter der Leberfunktion, der Immunologie, des Knochenstoffwechsels und das Vorkommen von Fibronektin und seinen Isoformen, EDA-, EDB- sowie onkofötale Fibronektin und verglichen zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Für die Parameter der Leberfunktion fanden sich hochpathologische Ergebnisse für die Patientengruppe, wie aufgrund der Lebererkrankung zu erwarten. Die Ergebnisse der Untersuchungen des Knochenstoffwechsels der Patienten fanden verminderte Spiegel des PINP und des Osteocalcins. Dies weist möglicherweise auf einen verminderten Knochenanbau hin. Der Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ergaben sich für die Ergebnisse von zellulärem Fibronektin EDA und EDB bei gleichzeitigen statistisch nicht signifikant niedrigeren pFN- und höheren oFN- Ergebnissen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Für die Untergruppe der PBC-Patienten fanden sich für oFN signifikant höhere Resultate im Vergleich zu den Kontrollen, pFN lag höher, EDA- und EDB-FN zeigten niedrigere Ergebnisse. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Für die Untergruppe der postmenopausalen Patientinnen ergaben sich signifikant höhere EDA-FN-Werte. Interessant waren signifikante Korrelationen zum einen zwischen dem Knochenbildungsparameter OC und den Leberenzymen AP und  $\gamma$ -GT. Diese liefern Hinweise für einen Zusammenhang von Leberschaden, daraus resultierender zellulärer FN-Bildung und konsekutivem Schaden der Knochenneubildung durch Osteoblasten. Zum anderen fanden sich signifikante Korrelationen zwischen den zellulären Fibronektinen EDA und oFN sowie OC, weitere Anhaltspunkte für den Zusammenhang der Bildung zellulärer Fibronektine mit einer verminderten Knochenneubildung. Aufgrund dieser Daten vermuten wir bei Patienten mit chronischen cholestatischen Lebererkrankungen einen Zusammenhang zwischen vermehrt auftretenden zellulären Fibronektinen und der verminderten Knochenneubildung, die mit diesem Krankheitsbild assoziiert ist. Ob onkofötale FN oder EDA-FN als ein Parameter der Knochendichteveränderung bei Patienten mit chronisch-cholestatischen Lebererkrankungen dienen kann, muss in einer longitudinalen prospektiven Studie weiter untersucht werden.