

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Cholestase und Gallensäuren stören
die Nebennierenrindenfunktion**

Zaufel A, Fickert P, Zollner G

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2016; 14 (1), 6-8

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Cholestase und Gallensäuren stören die Nebennierenrindenfunktion

A. Zaufel, P. Fickert, G. Zollner

Kurzfassung: Nebennierenrindenfunktionsstörungen finden sich gehäuft bei kritisch-kranken Patienten wie auch bei Patienten mit einer Leberzirrhose. Diese Dysfunktion ist gekennzeichnet durch eine verminderte Produktion von Kortisol, bezogen auf die Schwere der Grundkrankheit, und wird deshalb auch als relative adrenale Insuffizienz (RAI) bezeichnet. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind nur unzureichend bekannt. Basierend auf der Hypothese, dass Gallensäuren eine Rolle in der Pathogenese der Nebennierenfunktionsstörung spielen, untersuchten wir systematisch die Effekte von mechanischer Cholestase und Gallensäurenfütterung auf die Nebennierenfunktion im Tiermodell.

Wir fanden erhöhte Glukokortikoidkonzentrationen im Serum gallengangligierter und bei Gallensäuren-gefütterten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren. mRNA-Konzentrationen der Enzyme für Aufnahme und Produktion von Cholesterin, dem Substrat für die Glukokortikoidsynthese, waren in den Nebennieren der Tiere mit hohen

Serumgallensäuren deutlich erhöht. Zusätzlich fanden wir eine verminderte Expression des Cholesterin-Exportsystems in den Nebennieren. Aus diesen experimentellen Ergebnissen folgern wir, dass Cholestase und Gallensäuren die Funktion der Nebenniere deutlich beeinflussen.

Schlüsselwörter: Hepato-adrenales Syndrom, relative adrenale Insuffizienz, Cholestase, Gallensäuren

Abstract: Cholestasis and bile acids impair adrenal glands function. Critically ill patients and patients with liver cirrhosis frequently suffer from impaired adrenal function. Impaired adrenal function in these patients is defined as inadequate production of cortisol regarding the severity of the underlying disease. Therefore, this condition is often referred to as relative adrenal insufficiency (RAI). The underlying mechanisms remain to be fully elucidated. We hypothesized,

that cholestasis and bile acids play a crucial role in the development of relative adrenal insufficiency. In an effort to clarify the pathogenesis, we systematically analysed the effects of obstructive cholestasis and bile acids in a mouse model of obstructive cholestasis and bile acid treatment.

We found increased concentrations of glucocorticoids in the serum after bile duct ligation as well as bile acid administration. mRNA levels of enzymes involved in uptake and synthesis of cholesterol, the substrate for glucocorticoid synthesis, were increased while expression of a cholesterol efflux pump was decreased in adrenal glands during obstructive cholestasis or bile acid treatment. Based on our findings, we conclude, that cholestasis and bile acids severely impair adrenal gland function. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2016; 14 (6–8).**

Keywords: Hepato-adrenal syndrome, relative adrenal insufficiency, cholestasis, bile acids

■ Einleitung

Krankheit und Stress aktivieren die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, so dass adrenokortikotropes Hormon (ACTH) aus der Hypophyse ausgeschüttet und in weiterer Folge Kortisol in der Nebenniere produziert und sezerniert wird. Dieser Mechanismus ist eine wichtige Adaptierung des Körpers, um Krankheit und Stress bewältigen zu können. Ein Mangel an Kortisol führt zu Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Gewichtsverlust und Hypotonie und ist je nach Ausprägungsgrad mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Kritisch Kranke und Patienten mit Leberzirrhose können eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse entwickeln.

Dieses Phänomen wird als relative adrenale Insuffizienz (RAI) bezeichnet und ist als eine inadäquate Produktion von Kortisol in Bezug auf die Schwere der Erkrankung definiert. Diese Dysfunktion wird bei kritisch kranken Patienten als „critical illness related corticosteroid insufficiency (CIRCI)“ [1] und bei Patienten mit Leberzirrhose auch als hepato-adrenales Syndrom [2, 3] bezeichnet. Eine Dysfunktion der Nebenniere bei Patienten mit Leberzirrhose wurde bereits vor mehr als 50 Jahren beschrieben, geriet aber bis vor kurzem weitgehend in Vergessenheit [4].

Eingelangt am 02.04.2015, angenommen nach Review am 10.10.2015, Pre-Publishing Online am 11.01.2016

Aus der Klinischen Abteilung f. Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: PD. Dr. Gernot Zollner, Klin. Abt. f. Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz, E-mail: gernot.zollner@medunigraz.at

Hepato-adrenales Syndrom und relative adrenale Insuffizienz bei Zirrhose

Der Begriff „hepato-adrenales Syndrom“ beschreibt eine, für die Schwere der Grundkrankheit, inadäquate Produktion von Kortisol bei Patienten mit Leberzirrhose [5]. Dies entspricht der Definition der RAI (bzw. CIRCI) beim kritisch-kranken Patienten. Die Nebennierenrinden- (NNR-) Insuffizienz findet sich allerdings nicht nur bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose, sondern auch, wenngleich seltener, bei Patienten mit stabiler Leberzirrhose. Die Daten zur Prävalenz schwanken in der Literatur zwischen 10 % und 87 % bei kritisch-kranken zirrhotischen Patienten und zwischen 7 % und 83 % bei Patienten mit stabiler Zirrhose [2, 3].

Grund für diese Schwankungsbreite ist ein mangelnder Konsens zu den Diagnosekriterien [2, 3]. Aktuell besteht kein klarer Konsens, mit welchen Stimulations- oder Stresstests die Funktion der Nebenniere gemessen werden soll (Synacthen®-Test), wo die Grenzwerte für Kortisol angesetzt werden sollen, noch welche Form von Kortisol (freies oder Protein gebundenes) gemessen werden soll [2, 3]. Das Vorliegen eines hepato-adrenalen Syndroms ist mit einer erhöhten Mortalität und einer gesteigerten Wahrscheinlichkeit für Komplikationen wie Infektionen oder Kreislaufdysfunktion verbunden. Eine Therapie mit Steroiden wurde in mehreren Studien untersucht. Dosierung und Dauer einer Steroidtherapie sind unklar.

Die dem hepato-adrenalen Syndrom zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht geklärt. Vermutete Mechanismen der RAI bei Leberzirrhose sind verminderte Spiegel von zirkulierendem Cholesterin, High-density-Lipoprotein (HDL) und Low-density-Lipoprotein (LDL), da Kortisol aus diesem pro-

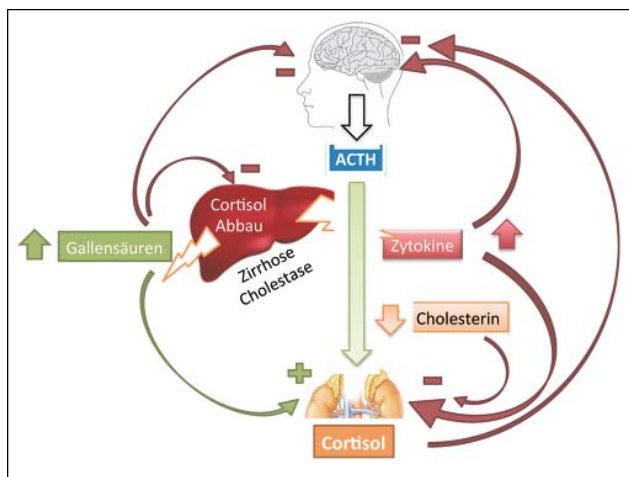


Abbildung 1: Hypothesen zur Pathogenese der RAI bei Leberzirrhose und Cholestase: Hypothalamus/Hypophyse steuern die Kortisolproduktion in der Nebenniere über die Ausschüttung von ACTH. Erhöhte Zytokinspiegel kritisch kranker Patienten mit Leberzirrhose könnten die Kortisolproduktion auf allen Ebenen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse beeinflussen. Ein bei Leberzirrhose verminderter Serum-Cholesterinspiegel führt zu Substratmangel in der Nebenniere. Erhöhte Konzentrationen von Gallensäuren bei Cholestase könnten sowohl die zentrale Regulation über Hypophyse und Hypothalamus als auch die Kortisolproduktion in der Nebenniere und den Kortisolabbau in der Leber direkt beeinflussen (rote Pfeile: Hemmung, grüne Pfeile: Stimulation).

duziert wird. Weiters könnten proinflammatorische Zytokine [3] an der Entwicklung der RAI beteiligt sein. Proinflammatorische Mediatoren stimulieren oder hemmen die Synthese und Wirkung von Kortisol, indem sie an allen Ebenen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und auch im Bereich des Glukokortikoid-Rezeptors eingreifen [1].

Cholestase, Gallensäuren und RAI

Eine rezente Studie implizierte erstmals die Rolle von Gallensäuren bei RAI bei kritisch-kranken Patienten [6]. Die Patienten mit RAI hatten zwar höhere basale Kortisol-Spiegel bedingt durch vermehrte Produktion und einen geringeren Abbau, zeigten aber eine verminderte Kortisol-Ausschüttung auf ACTH-Stimulation, was definitionsgemäß eine (relative) adrenale Insuffizienz darstellt. Als mögliche Ursache wurden erhöhte Spiegel an Gallensäuren bei diesen Patienten diskutiert, die den Kortisol-Metabolismus über eine Suppression Kortisol-metabolisierender Enzyme inhibieren könnten [6].

Die Rolle von Gallensäuren in der Pathogenese von RAI bei kritisch-kranken Patienten legt die Annahme nahe, dass Gallensäuren auch bei Lebererkrankungen einen wesentlichen Einfluss auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse haben können. Verschiedene cholestatische Lebererkrankungen wie die primäre sklerosierende Cholangitis (PSC) oder die primäre biliäre Zirrhose (PBC) sind durch die Akkumulation von Gallensäuren, die nicht mehr hepatisch eliminiert werden können, gekennzeichnet.

Diese Hypothese wird auch durch einige Tiermodelle unterstützt. Ergebnisse aus Experimenten bei Ratten mit mechanischer Cholestase weisen auf eine Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse durch die mechanische Cholestase hin [7, 8]. Ein gestörter Metabolismus von Glukokortikoiden in der Leber bedingt durch Gallensäuren scheint hier ebenso eine Rolle zu spielen [9].

Beim Menschen wurde der Einfluss von Cholestase auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und somit Nebennierenfunktion allerdings noch nie systematisch untersucht. Die ersten und beinahe letzten klinischen Untersuchungen zu Cholestase und Ikterus stammen vom Beginn bis Mitte des 20. Jahrhunderts. Damals brachte der amerikanische Arzt Philipp Hench seine äußerst interessanten Beobachtungen zu Papier. Er erkannte, dass Patienten, die an rheumatoider Arthritis litten, spontan aber für einen beschränkten Zeitraum eine Besserung ihrer Symptome erfuhren, wenn sie zur selben Zeit an einer schweren Cholestase litten. Ähnliche Effekte beobachtete er etwa, wenn die Patienten hungerten oder sich einer Operation unterzogen. Seine jahrelange Suche nach einem gemeinsamen Nenner dieser Phänomene führte schließlich zur Entdeckung der klinischen Relevanz des Hormons Kortisol, wofür er 1951 gemeinsam mit Kendall und Reichstein den Nobelpreis erhielt [10–12].

Ziel unserer Experimente war es daher, systematisch die Effekte von Gallensäuren und mechanischer Cholestase mit Fokus auf die Nebennieren im Tiermodell zu untersuchen.

Methoden

Um die Effekte von mechanischer Cholestase auf die Nebennierenfunktion von Mäusen zu evaluieren, wurden die Gallengänge der Tiere für eine bis drei Wochen ligiert. In einer weiteren Versuchsreihe wurde durch Fütterung von Gallensäuren über mehrere Tage spezifischer auf deren Effekte auf die Nebennieren eingegangen.

Analysiert wurden die Konzentrationen von Kortikosteron (das Maus-Homolog zum humanen Kortisol) im Serum, sowie die Expression von Schlüsselenzymen für die Produktion von Kortikosteron in den Nebennieren mittels quantitativer PCR.

Ergebnisse

Sowohl das Füttern von Gallensäuren als auch eine mechanische Cholestase durch Ligatur des Gallengangs bewirkte einen deutlichen Anstieg des Kortikosteronspiegels. In der Nebenniere waren Enzyme für die Aufnahme und Neusynthese von Cholesterin, dem Ausgangsprodukt der Steroidhormone, bei Cholestase oder Gallensäure-Fütterung überexprimiert, während das Transportsystem für Cholesterin-Efflux aus der Nebenniere vermindert war. In der Leber, die Steroidhormone abbaut, zeigte sich eine verminderte Transkription der Kortikosteron-metabolisierenden Enzyme bei Cholestase.

Präliminäre Daten bei Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen scheinen die Ergebnisse der Tierexperimente zu bestätigen.

Zusammenfassung

Lebererkrankungen gehen gehäuft mit einer Störung der NNR-Funktion einher, die sich auf Morbidität und Mortalität der Patienten auswirkt. Der zugrunde liegende Mechanismus ist noch weitgehend unerforscht. Im Speziellen ist wenig über den adrenalen Status cholestatischer Patienten bekannt.

Die Ergebnisse unserer Experimente zeigen, dass Gallensäuren in der Lage sind, die regelrechte Funktion der Nebennieren zu stören.

Mechanische Cholestase und auch Fütterung von Gallensäuren im Tiermodell führte zu basal erhöhten Glukokortikoidspiegeln. Die basal erhöhte Aktivität der Nebenniere könnte unter anderem über die Erschöpfung ihrer Reserven in einer relativen adrenalen Insuffizienz münden [13]. Die genauen Mechanismen für diese Veränderungen sind Gegenstand laufender Untersuchungen in unserem Labor. Die gestörte Funktion der Nebenniere und eine inadäquate Stressantwort könnte partiell u.a. die für verschiedene cholestatische Lebererkrankungen typische Müdigkeit und Leistungsschwäche erklären [14]. Möglicherweise sind Gallensäuren auch für das hepato-adrenale Syndrom bei Leberzirrhose verantwortlich.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

■ Relevanz für die Praxis

- Das hepato-adrenale Syndrom (relative adrenale Insuffizienz, RAI), definiert durch inadäquat niedrige Kortisolspiegel bezogen auf die Schwere der zugrunde liegenden Lebererkrankung, ist eine klinisch relevante Komplikation der Leberzirrhose.
- Das Auftreten eines hepato-adrenale Syndroms oder RAI ist mit Komplikationen der Zirrhose wie Infektionen und erhöhter Mortalität assoziiert.
- Ein klinischer Konsens betreffend die Diagnosekriterien existiert nicht.
- Es ist derzeit noch unklar, ob eine Substitution von Steroiden bei RAI einen Einfluss auf das Überleben hat.
- Im Tierversuch findet sich bei Cholestase eine gestörte Funktion der Nebenniere mit einer deutlichen Erhöhung von Kortikosteron, dem Mausäquivalent zum humanen Kortisol.

Cand. Med. Alex Zaufel

Geboren 1991. Seit 2011 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz. Seit 2014 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe für Experimentelle und Molekulare Hepatologie unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Peter Fickert. Forschungsschwerpunkte: Systemische Aspekte cholestatischer Lebererkrankungen.



Literatur:

1. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2008; 36: 1937-49.
2. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, et al. Adrenocortical dysfunction in liver disease: a systematic review. Hepatol 2012; 55: 1282-91.
3. Trifan A, Chiriac S, Stanciu C. Update on adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis. World J Gastroenterol 2013; 19: 445-56.
4. Peterson RE. Adrenocortical steroid metabolism and adrenal cortical function in liver disease. J Clin Invest 1960; 39: 320-31.
5. Marik PE, Gayowski T, Starzl TE; Hepatic Cortisol Research and Adrenal Pathophysiology Study Group. The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. Crit Care Med 2005; 33: 1254-9.
6. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. N Engl J Med 2013; 368: 1477-88.
7. Swain MG, Patchev V, Vergalla J, Chrousos G, Jones EA. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness to stress in a rat model of acute cholestasis. J Clin Invest 1993; 91: 1903-8.
8. Swain MG, Maric M. Defective corticotropin-releasing hormone mediated neuroendocrine and behavioral responses in cholestatic rats: implications for cholestatic liver disease-related sickness behaviors. Hepatol 1995; 22: 1560-4.
9. McNeilly AD, Macfarlane DP, O'Flaherty E, et al. Bile acids modulate glucocorticoid metabolism and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obstructive jaundice. J Hepatol 2010; 52: 705-11.
10. Mills PR, Sturrock RD. Clinical associations between arthritis and liver disease. Ann Rheum Dis 1982; 41: 295-307.
11. Hench PS. Potential Reversibility of Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis 1949; 8: 90-6.
12. Hench PS. Effect of Jaundice on Rheumatoid Arthritis. Br Med J 1938; 2: 394-8.
13. Marik PE. Adrenal-exhaustion syndrome in patients with liver disease. Intensive Care Med 2006; 32: 275-80.
14. Kalaitzakis E. Is fatigue related to suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity by bile acids in chronic liver disease? Med Hypotheses 2011; 77: 464-5.

■ Fragen zum Text

- 1. Relative adrenale Insuffizienz ist definiert durch:**
 - a) die klinische Symptomatik einer Nebennierenrindeninsuffizienz in Kombination mit paradoxerweise erhöhten Kortisolkonzentrationen.
 - b) eine ungenügende Produktion und Ausschüttung von Kortisol auf einen Stressor (Krankheit) hin.
 - c) eine basal erniedrigte Konzentration von Aldosteron.
 - d) genaue, in einem allgemeinen Konsens festgelegte und im Klinikalltag bereits angewandte Diagnosekriterien.
- 2. An der Pathogenese des hepato-adrenalen Syndroms scheinen folgende Faktoren beteiligt zu sein:**
 - a) Proinflammatorische Zytokine
 - b) Gallensäuren
 - c) Veränderungen des Cholesterinstoffwechsels
 - d) Veränderungen der Bilirubin-Ausscheidung
- 3. Im Tiermodell zeigten sich nach Gallengangsligatur und Gallensäurenfütterung:**
 - a) basal erhöhte Glukokortikoidkonzentrationen
 - b) basal erniedrigte Glukokortikoidkonzentrationen
 - c) ein deutlich veränderter Cholesterinmetabolismus in den Nebennieren
 - d) keinerlei Veränderungen in den Nebennieren

Lösung

Richtige Lösungen: 1b, 2a bis c, 3a und c

[← Zurück](#)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)