

Christine Leowardi

Dr. med.

Die Expression von Toll-like Rezeptoren in Ileum-Pouchmucosa von Patienten mit Colitis ulcerosa

Geboren am 26.04.1976

Reifeprüfung am 27.06.1995

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis SS 2002

Physikum am 8.09.1997

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und London, GB

Staatsexamen am 19.06.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Udo A. Heuschen

Die Pouchitis als Hauptkomplikation im Langzeitverlauf nach ileoanaler Pouchanlage bei Colitis ulcerosa Patienten ist bis heute noch immer ein pathogenetisch ungeklärtes Krankheitsbild. Einen möglichen Mechanismus stellt die Initiation der Entzündung durch intraluminale Bakterien dar, die auf die Ileum-Pouchmucosa in unphysiologischen Konzentrationen und Zusammensetzungen einwirken. Einen wichtigen Verbindungspunkt zwischen bakteriellen Antigenen und der Darmmucosa bildet die Familie der Toll-like Rezeptoren. Diese können durch verschiedene bakterielle und virale Antigene aktiviert werden. Dadurch wird eine intrazelluläre Entzündungskaskade via NF κ B mit konsekutiver Initiation proinflammatorischer Reaktionen in Gang gesetzt.

In der vorliegenden Studie wird das Expressionsprofil der Toll-like Rezeptoren 2, 3, 4 und 5 in normaler Ileummucosa, entzündeter und nicht entzündeter Pouchmucosa auf mRNA-Ebene mittels semiquantitativer RT-PCR miteinander verglichen. Die Diagnose der Pouchitis wurde standardisiert anhand des validierten Heidelberg *Pouchitis Activity Scores* gestellt, der die histologische, endoskopische und klinische Symptomatik berücksichtigt.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine differentielle Expression von TLR 3 und 5 in Ileumpouchmucosa im Vergleich zu normaler Ileummucosa. So konnte eine signifikant

erniedrigte Expression von TLR 3 in nicht entzündeter Pouchmucosa, sowie eine signifikant erhöhte Expression von TLR 5 in entzündeter Pouchmucosa im Vergleich zu normaler Ileummucosa nachgewiesen werden. Diese Veränderungen wurden in einer immunhistochemischen Untersuchung bestätigt.

Die Ergebnisse dieser Studie bieten erstmals einen Anhalt dafür, dass eine Dysregulation von Toll-like Rezeptoren in der Pouchmucosa, aktiviert durch intraluminale Pathogene, eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Pouchitis spielen.

Diese Erkenntnisse stellen eine Grundlage für weitere Analysen der Bedeutung der Toll-like Rezeptoren bei Pouchitis dar. Ziel sollte hierbei die Entwicklung neuer Therapiestrategien sein.