

Andrea Tandara

Dr. med.

Tenascin-C als Parameter der Entzündungsaktivität bei Colitis ulcerosa

Geboren am 30.07.1970 in Berlin-Charlottenburg

Reifeprüfung am 26.05.1989 in Berlin-Charlottenburg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989/90 bis WS 1995/96

Physikum am 05.09.1991 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und Barcelona, Spanien

Staatsexamen am 15.11.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. S. Riedl

Ziel dieser Doktorarbeit war es, das extrazelluläre Matrixprotein Tenascin-C in seiner Aussagekraft als Entzündungsaktivitätsparameter bei der chronisch entzündlichen Darmerkrankung Colitis ulcerosa zu untersuchen. Hierbei sollte insbesondere die klinischen Aussagefähigkeit der Tenascin-C-Serumkonzentration bei Colitis ulcerosa überprüft werden.

58 Patienten mit Colitis ulcerosa, bei denen eine Proktocolektomie notwendig war, wurden erfaßt. Insgesamt 50 Proktocolektomiepräparate standen zur Verfügung. Von diesen wurde die Tenascin-C-Verteilung in der Schleimhaut mittels Immunhistologie und die Tenascin-C-Konzentration in der Mucosa mittels Westernblot im Vergleich zum Entzündungsaktivitätsgrad der jeweiligen Probe untersucht. Bei allen 58 Patienten wurde die Tenascin-C-Serumkonzentration mit einem monoklonalen ELISA im perioperativen Verlauf bestimmt.

In gesunder Dickdarmschleimhaut waren nur die lumennahen Abschnitte der Basalmembran und der Lamina propria Tenascin-C-positiv. Bei aktiver Colitis ulcerosa fand sich zusätzlich eine Tenascin-C-Reaktivität um Krypten bis zu ihrer Basis. In besonders entzündlich veränderten Schleimhautproben lag ein dichtes Tenascin-C-positives Band in der Lamina propria vor. Die Häufigkeit bzw. Ausprägung dieser Tenascin-C-positiven Areale korrelierte mit dem Grad der histologischen Entzündungsaktivität. Rundzellinfiltrate der Lamina propria wie Granulozyten- und Plasmazellinfiltrate sowie Gewebe im Bereich von Mikroabszessen waren Te-

nascin-C-negativ oder nur schwach positiv. Granulationsgewebe hatte eine sehr starke Tenascin-C-Reaktivität.

Aufgrund ihrer morphologischen Zuordnung wurden die Tenascin-C-positiven Mehrbildungen bei Colitis ulcerosa als Ausdruck einer Geweberegeneration und nicht einer entzündlich bedingten Gewebedestruktion gesehen.

Die durchschnittliche Tenascin-C-Konzentration gesunder Dickdarmschleimhaut beträgt 2,6 µg/mg Gesamtprotein. Mit Colitis ulcerosa befallene Schleimhautproben zeigten signifikant höhere Tenascin-C-Gewebekonzentrationen mit einem Mittelwert von 7,5 µg/mg Gesamtprotein. Sie korrelierten mit dem jeweiligen Grad der histologischen Entzündungsaktivität der Probe. Die immunhistologischen vermehrte Tenascin-C-Nachweise in der Mucosa korrelierten mit erhöhten Tenascin-C-Gewebespiegeln.

Präoperative Tenascin-C-Serumwerte der Patienten mit Colitis ulcerosa ($17,2 \pm 4,6$ µg/ml, $x \pm s$) waren signifikant erhöht im Vergleich zum gesunden Patientenkollektiv ($3,2 \pm 1,7$ µg/ml, $x \pm s$). Die Tenascin-C-Serumkonzentration korrelierte mit dem klinischen Aktivitätsindex nach Rachmilewitz (CAI) und mit dem histologischen Entzündungsaktivitätsgrad. Eine signifikante Korrelation zeigte sich bei Hämoglobinmangel, Hypoproteinämie, Hypoalbuminämie, einer erniedrigten Cholinesteraseaktivität, der Thrombozytenzahl, der Entzündungsausdehnung im Dickdarm und der systemischen Cortisonmedikation. Obwohl die Tenascin-C-Serumkonzentration die Entzündungsaktivität der Colitis ulcerosa widerspiegelte, zeigte sie keine Korrelation zu den klassischen Entzündungsparametern wie der Leukozytenzahl oder der Blutsenkungsgeschwindigkeit. Die Korrelation zum C-reaktiven Protein war nur schwach positiv.

Die Tenascin-C-Serumkonzentration korreliert in hohem Maße mit Parametern der histologischen und klinischen Entzündungsaktivität der Colitis ulcerosa. Die Tenascin-C-Induktion im Gewebe war mit regenerativen Veränderungen und nicht mit den entzündlich destruktiven Prozessen assoziiert. Daher lassen die Ergebnisse vermuten, daß der Tenascin-C-Serumspiegel eine klinische Bedeutung als Entzündungsaktivitätsparameter der Colitis ulcerosa besitzen könnte. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob sich dieser auch zum Therapiemonitoring medikamentöser Behandlungen eignet.