

Taotao Zhou

Dr. med

Biliäre Stenosen als inflammatorischer Prozess: eine immunologische Charakterisierung in Gallen

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. (apl.) Dr. med. Daniel Gotthardt

Gallengangstenosen stellen trotz verbesserter Operationstechniken und Nachsorgeverfahren ein klinisch relevantes Problem nach Lebertransplantation dar. Insbesondere die Entstehung diffuser intrahepatischer Stenosen limitiert, im Gegensatz zu den Anastomosenstenosen, das Überleben oder die Zeit bis zur Retransplantation deutlich. Auch primär cholestatische Erkrankungen wie die primär sklerosierende Cholangitis verlaufen chronisch progredient. Das klinische Erscheinungsbild der Nicht-Anastomosenstenosen und der primär sklerosierenden Cholangitis kann sich ähnlich manifestieren. Immunologische Ätiologien wurden für beide Stenoseformen diskutiert. Zytokine wiederum vermitteln als Signalmediatoren des Immunsystems beinahe sämtliche Effektorfunktionen der Immunzellen und ermöglichen zusätzlich die Kommunikation zu Nicht-Immunzellen. Galle als direktes Sekretionsprodukt des hepatobiliären Systems eignet sich hervorragend zur Untersuchung von Pathologien des Gallentraktes und kann im Rahmen einer endoskopischen retrograden Cholangiographie risikoarm und kostengünstig gewonnen werden. Als Analysematerial spiegelt es lokale immunologische Prozesse des Gallentraktes womöglich besser wider als Vollblut, welches vermutlich stärkeren systemischen Einflüssen unterliegt. Bisher haben sich nur wenige Studien mit der Zytokinbestimmung in Gallen beschäftigt. Zur Charakterisierung der immunologischen Profile unterschiedlicher Gallengangstenosen wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit Zytokine der angeborenen und adaptiven Immunabwehr sowie Chemokine bzw. Wachstumsfaktoren in nativen Gallen mittels Bead-basierten Immunoassays untersucht. Anhand der gewonnenen immunologischen Erkenntnisse schlossen sich weitere In-vitro-Versuche zu den Effekten der Zytokine auf H69 und Lx-2-Zellen an. Ebenso erfolgte zur weiteren Charakterisierung der Gallen die photometrische Analyse der Zusammensetzung aus Gallensäuren, Cholesterinen, Phospholipiden und Proteinen.

Gallen der diffusen Nicht-Anastomosenstenosen waren durch eine ausgeprägte, nahezu isolierte Interleukin-6-Erhöhung gekennzeichnet, die in keiner anderen Gruppe in vergleichbarem Ausmaß beobachtet werden konnte. Vor allem die isolierten NAS und die AS unterschieden sich in ihren IL-6-Konzentrationen kaum von den Kontrollen. Persistierend

erhöhte Interleukin-6-Level gehen häufig mit chronisch-inflammatorischen Pathomechanismen der Cholangiozyten einher, ungeachtet der initialen Ätiologie. Für die Patienten mit den höchsten biliären Interleukin-6-Konzentrationen konnte ein signifikant schlechteres Überleben oder transplantatfreies Überleben gezeigt werden. Interleukin-6 eignete sich in diesem Patientenkollektiv als zuverlässiger biliärer Marker für das Outcome nach erfolgter Lebertransplantation. Da Interleukin-6 häufig mit fibrotischen Umbauprozessen assoziiert ist und möglicherweise zu einer Rezirrhose nach Transplantation führen kann, wurden die Fibrosemarker Chemokin Monocyte Chemoattractant Protein-1 und Fibroblast Growth Factor2 bestimmt. Hier zeigte sich, dass es zu signifikanten und starken Korrelationen zwischen den erhobenen Interleukin-6-Konzentrationen und den Fibrosemarkern, vor allem Chemokin Monocyte Chemoattractant Protein-1, kam. Patienten mit hohem biliären Interleukin-6 wiesen signifikant höhere Chemokin Monocyte Chemoattractant Protein-1- und Fibroblast Growth Factor2-Konzentrationen auf. Insbesondere in der Pathologie der kleinen intrahepatischen Gallengänge bestehen funktionelle Zusammenhänge zwischen Interleukin-6 und Chemokin Monocyte Chemoattractant Protein-1, die für die Interaktion zwischen Cholangiozyten, Fibroblasten und Monozyten essenziell sind. In Kombination weisen sie auf eine starke fibrotische Krankheitskomponente mit duktilärer Reaktion der intrahepatischen Stenosen hin. Patienten mit einer PSC hingegen zeigten ein sehr unterschiedliches biliäres Zytokinprofil mit Erhöhungen der T-Helferzell17-Zytokine und nur moderat eleviertem Interleukin-6-Level. Die Interleukin-10-Konzentration war gleichzeitig niedrig. Im Gegensatz zu den diffusen NAS könnte somit eine Dysregulation zwischen regulatorischen T-Zellen und T Helferzell17-Zellen vordergründiger Pathomechanismus sein. Ein Überwiegen von T Helferzell17-Zellen konnte in den letzten Jahren zunehmend der Entwicklung immunologischer Erkrankungen zugeordnet werden. Zudem war in diesem Patientenkollektiv Interferon- $\gamma$  in hohen Konzentrationen vorhanden und könnte auf eine durch Endotoxine oder bakterielle Antigene getriggerte und eventuell überschießende Immunreaktion hinweisen.

In der biochemischen Analyse der Gallen zeigten sich für die Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis auch deutlich niedrigere Phospholipid-Konzentrationen. Die hierdurch verminderte Epithelprotektion trägt vermutlich zu dem Bild der primär sklerosierenden Cholangitis bei. Auch diffuse Nicht-Anastomosenstenosen wiesen niedrige Phospholipid-Konzentrationen auf. Ein analoger Pathomechanismus scheint denkbar.

Zusammenfassend ist es in dieser Arbeit gelungen, distinkte Zytokinprofile in Abhängigkeit des Cholangiogramms bei primären biliären Stenosen und biliären Stenosen nach Lebertransplantation zu identifizieren. Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse bezüglich immunologischer Pathomechanismen könnten bei den derzeit limitierten medikamentösen und endoskopischen Therapieoptionen der PSC und der diffusen Nicht-Anastomosenstenosen zur Entwicklung neuer Therapiestrategien beitragen. Während die Terminierung einer chronisch inflammatorisch getriggerten Fibrosereaktion nach Lebertransplantation für das Patienten- oder Graft-Überleben im Vordergrund stehen könnte, scheint die Th17/Treg-Achse ein vielversprechender therapeutischer Ansatzpunkt bei der PSC zu sein.