

## **Zusammenfassung**

Julia Sander  
Dr. med.

### **Der Einfluss proinflammatorischer Moleküle bei primär sklerosierender Cholangitis**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. (apl.) Dr. med. Christian Rupp

Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine chronische hepatologische Erkrankung, die sich mit entzündlichen Veränderungen der intra- und extrahepatischen Gallengänge äußert und mit Fortschreiten der Erkrankung in Leberzirrhose und Versterben durch Leberversagen endet. Bei der Pathogenese dieser Erkrankung scheinen sowohl genetische, autoimmune als auch Umweltfaktoren eine Rolle zu spielen. Verschiedene endo- und exogene Strukturen und deren genetische Veränderungen wurden in Bezug auf Inflammation bereits untersucht. Zu diesen Strukturen gehören auch das High mobility group box protein 1 sowie sein favorisierter Rezeptor „Receptor of Advanced Glycation end products“, die gemeinsam über proinflammatorische Signalwege bei mehreren Erkrankungen beschrieben wurden. Über einen Einzelnukleotidpolymorphismus im Gen dieses Rezeptors, der zu einem Austausch einer Base führt, kommt es zu einer verstärkten Ligandenbindung.

Bei 69 Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis und 32 Kontrollen wurde die biliäre Konzentration des High mobility group box protein 1 bestimmt. Ebenfalls wurde die biliäre Gallensäurekonzentration sowie Konzentration des High mobility group box protein 1 in einigen Serumproben von Patienten bestimmt. Zusätzlich erfolgte die Genotypisierung von 324 Patienten und 316 Kontrollen in Bezug auf den Einzelnukleotidpolymorphismus G82S.

Es zeigten sich signifikant höhere biliäre Konzentrationen des High mobility group box protein 1 bei erkrankten Patienten im Vergleich zu den Kontrollen. Die biliäre Konzentration der Gallensäuren zeigten einen entgegengesetzten Trend. Die biliäre Konzentration des Proteins war bei den Patienten außerdem signifikant höher als die Konzentration im Serum. Bei der Bestimmung des G82S-Einzelnukleotidpolymorphismus zeigten heterozygot mutierte Patienten ein signifikant schlechteres Überleben und entwickelten häufiger eine Dominante Stenose der Gallengänge, eine typische Komplikation der primär sklerosierenden Cholangitis.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen negativen Effekt auf das Überleben bei der primär sklerosierenden Cholangitis sowie das Auftreten von komplikativen Verläufen bei erhöhter Aktivität des Rezeptors „Receptor of Advanced Glycation end products“ auf genetischer Ebene sowie ein erhöhtes biliäres High mobility group box protein 1 bei Patienten mit dieser Erkrankung.