

Mihael Heinold

Dr. med.

Kondensat aus dem Exalat von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis, interstitiellen Lungenerkrankungen und chronischer Bronchitis ohne Obstruktion. Gelingt der Nachweis der Makrophagenmarker „Marophagen Related Protein,, im Exhalat?

Geboren am 29.03.1970 in Karlsruhe

Reifeprüfung am 26.04.1989 in Stutensee

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/92 bis WS 1998/99

Physikum am 26.08.1993

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr im Kreiskrankenhaus Schwetzingen

Staatsexamen am 28.04.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. med. John. H. Clorius

Zur Diagnostik und Therapiekontrolle chronischer Lungenerkrankungen steht bis dato keine nicht-invasive und laborchemische Methode zur Verfügung. Hauptsächlich kommen die Lungenfunktionstests und die radiologischen Methoden zum Einsatz unter Berücksichtigung des klinischen Erscheinungsbildes und der Anamnese. In dieser Arbeit wurden Patienten mit chronischer Bronchitis, chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD) und interstitiellen Lungenerkrankungen (ISLD) eingeschlossen. Besonders bei Patienten mit ISLD kommt auch die Bronchusskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) und gegebenenfalls Biopsie mit histologischer Begutachtung zur Anwendung. Durch die Invasivität sind dieser Methode Grenzen gesetzt. Die radiologischen Methoden und die Lungenfunktionstests verifizieren die Veränderungen, welche durch die patho.-physiologischen Vorgänge hervorgerufen werden, erlauben aber keine direkten Aussagen über die Intensität derselbigen.

Mittels der Exhalatgewinnung durch Ausatmen über eine Kühlfalle kann Material direkt von der Lungenoberfläche auf eine nicht-invasive Weise gewonnen werden. Durch Ausatmen des Patienten während normaler Atemzüge wird die in der Ausatemluft vorhandene, von der Lungenoberfläche stammende Feuchtigkeit ausgefroren. Die so gewonnene Flüssigkeit kann anschließend laborchemisch analysiert werden. Es konnte bereits gezeigt werden, dass sich darin Zytokine, also nicht-flüchtige Proteine nachweisen lassen. In dieser Arbeit wurde das Exhalat auf „Marophagen-Related-Proteins,, hin untersucht. Sie werden vor allem von Makrophagen und neutrophile Granulozyten, aber auch von Epithelzellen und Lymphozyten exprimiert. Durch Auftrennung in die Untergruppen MRP-8, MRP-8/14 und MRP-14 können Aussagen über den Entzündungsstatus der immunkompetenten Zellen getroffen werden. So steht MRP-8 (auch p-8, L1-light-chain und

calgranulin A genannt) für einen chronischen Entzündungsstatus, das MRP-8/14 (auch p-8/14, Proteinkomplex und Calgranulin A/B genannt) für einen akuten Entzündungsstatus. Dem MRP-14 (auch p-14, L1-heavy-chain und Calgranulin B genannt) wird ein immunmodulierender Charakter zugewiesen.

In allen drei Krankheitsgruppen war das MRP-8 Molekül in signifikant höheren Konzentrationen, denn in der Kontrollgruppe aus lungengesunden Personen nachweisbar. Aufgrund einer fehlenden Normalverteilung kam der U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon zur Anwendung. In der COPD-Gruppe war, bei jedoch auf dem 90%-Niveau nicht signifikanten Kruskal-Wallis-Test, im U-Test höhere Konzentrationen an MRP-8/14 im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisbar. Signifikante Korrelationen der drei Marker innerhalb der Gruppen fanden sich in der Gruppe mit chronisch obstruktiven Bronchitiden (MRP-8 zu MRP-14 : $Kr=0,47$; MRP-8 zu MRP-8/14: $Kr= 0,48$) und bei den chronischen Bronchitiden ohne Obstruktion (MRP-8/14 zu MRP1-4: $Kr= 0,884$). Die bisherigen, zum Teil noch lückenhaften, Erkenntnisse über die Pathophysiologie lassen vor allem bei der COPD und der ISLD eine starke Beteiligung des Immunsystems annehmen. Diese pathophysiologischen Vorgänge werden durch aktivierte, immunkompetente Zellen hervorgerufen. Diese aktivierten Makrophagen und neutrophile Granulozyten, aber auch Epithelzellen sezernieren auch MRP-Moleküle. Diese Zellen sind wesentlich an den pathophysiologischen Vorgängen beteiligt, und auch an der Lungenoberfläche aktiv. Man kann somit davon ausgehen, dass die nachgewiesenen MRP-Moleküle von immunkompetenten Zellen stammen die an der Lungenoberfläche aktiv sind. Es eröffnet sich die Möglichkeit auf ein neues Diagnosekriterium und/oder einen Verlaufparameter. Das Exhalat läßt sich auch auf andere prognostisch oder diagnostisch relevante Parameter untersuchen.

