

Hannah Caroline Silberer  
Dr. med.

## **Vergleich von Leukozytenmarkern (Laktoferrin, Calprotectin, PMN-Elastase, Lysozym) im Stuhl bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen**

Geboren am 09.11.1977

Reifeprüfung am 23.06.1997 in Heidelberg

Studiengang der Medizin vom SS 1998 bis SS 2004

Physikum am 22.03.2000 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium: Mannheim (SS 2000 bis SS 2002); Aachen (SS 2002 bis WS 2004/05)

Praktisches Jahr im Luisenhospital (Lehrkrankenhaus der RWTH Aachen)

Staatsexamen am 03.11.2004 an der Universität RWTH Aachen

Promotionsfach: Labormedizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Schmidt-Gayk

Der Vorteil der fäkalen Leukozytenmarker liegt in der einfachen, nicht-invasiven Probegewinnung und in ihrer vergleichsweise kostengünstigen Bestimmung. Nach endoskopisch und histologisch gesicherter Diagnose einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) erlaubt ihre Bestimmung, neben anderen Parametern, die Einstufung der Krankheitsaktivität. Möglicherweise eignen sich diese Parameter auch zu einem Monitoring des Therapieerfolges von CED-Patienten. In dieser Funktion können sie eventuell einen Beitrag leisten, endoskopische Kontrolluntersuchungen ersetzen. Besonders bei hoher Krankheitsaktivität von CED-Patienten besteht im Rahmen der endoskopischen Untersuchung ggf. eine erhöhte Perforationsgefahr; auch bei pädiatrischen Patienten ist der Einsatz der endoskopischen Diagnostik begrenzt. In diesen Fällen kann die Bestimmung der Konzentrationen der fäkalen Parameter ein hilfreiches Diagnostikum sein, um ergänzende Hinweise auf die Schwere der intestinalen Entzündung zu erhalten.

Ziel dieser Arbeit ist die diagnostische Relevanz und die differentialdiagnostische Brauchbarkeit der Leukozytenproteine PMN-Elastase, Calprotectin, Laktoferrin und Lysozym im Stuhl zu prüfen, verbunden mit der Fragestellung, welcher Marker am eindeutigsten das Vorliegen und den Schweregrad einer CED anzeigt. Dazu wird die Spezifität und Sensitivität ihrer Unterscheidungsfähigkeit zwischen einer Gruppe von Patienten mit CED (21 Morbus-Crohn-Patienten, 19 Colitis-ulcerosa-Patienten) und einer gesunden Kontrollgruppe (40 Patienten) und einer Gruppe von Colon-irritabile-Patienten (40 Patienten) verglichen. In die Betrachtung wird neben dem Vergleich und der Berechnung der Korrelation der Leukozytenproteine untereinander auch der Vergleich und die Berechnung der Korrelation mit weiteren Stuhlparametern, als auch mit Entzündungsparametern im Blut, einbezogen. Dazu zählen  $\alpha_1$ -Antitrypsin, Hämoglobin und der Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex im Stuhl, sowie BKS, CRP, Leukozytenzahl, neutrophile Granulozyten und Lymphozyten im Blut. Die Ergebnisse der ROC-Kurven-Analyse (PMN-Elastase AUC: 0,916; Calprotectin AUC: 0,872; Lysozym AUC: 0,726; Laktoferrin AUC: 0,693), des ROC-Kurven-Vergleichs (PMN-Elastase zu Calprotectin  $p=0,327$ ; PMN-Elastase zu Laktoferrin  $p=0,000$ ; PMN-Elastase zu Lysozym  $p=0,001$ ), des Wilcoxon-Tests (PMN-Elastase: CED-Patienten zu Kontrollgruppe  $p=0,0000$ ; Calprotectin: CED-Patienten zu Kontrollgruppe  $p=0,0000$ ; Lysozym: CED-Patienten zu Kontrollgruppe  $p=0,0013$ ; Laktoferrin: CED-Patienten zu Kontrollgruppe  $p=0,0032$ ), der Perzentilen und des Box-and-Whisker-Plots zeigen eine signifikante Überlegenheit der PMN-Elastase und des Calprotectins gegenüber Laktoferrin und Lysozym. Dabei korreliert die PMN-Elastase signifikant  $p=0,01$  bis  $< 0,0001$  mit allen

Stuhlparametern. Obwohl die PMN-Elastase in allen statistischen Tests die besten Ergebnisse vorweist, hebt sie sich jedoch nicht signifikant vom Calprotectin ab. Differentialdiagnostisch ist von Bedeutung, dass die Leukozytenmarker im Stuhl von Patienten mit Colon irritabile und bei der gesunden Kontrollgruppe, im Gegensatz zu den Werten der CED-Patienten im Normbereich liegen. Bei der Untersuchung der Lagerungsstabilität zeigen sich PMN-Elastase, Laktoferrin und Calprotectin bei Raumtemperatur über 4 Tage stabil, während Lysozym bei einigen Patienten instabil ist.

Die PMN-Elastase ist, dicht gefolgt von Calprotectin, der aussagekräftigste fäkale Leukozytenmarker der vier untersuchten Proteine für die intestinale Entzündungsaktivität bei Morbus-Crohn-Patienten und Colitis-ulcerosa-Patienten.