Christiana Patricia Graf

Dr. med.

Quantitative Bestimmung von nicht-Transferrin-gebundenem Eisen (NTBI) im Serum – Etablierung der Methode und Anwendung in Seren von Leberzirrhotikern

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktormutter: Prof. Dr. med. Uta Merle

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob in Seren von Leberzirrhosepatienten erhöhte NTBI-Konzentrationen nachweisbar sind. Hintergrund dieser Fragestellung ist die Vermutung, dass NTBI aufgrund seines außerordentlichen Potenzials der Induktion von oxidativem Stress an der Pathogenese zahlreicher Krankheiten beteiligt ist. Da die Leber eine zentrale Rolle im Eisenstoffwechsel spielt und das größte Eisenspeicherorgan darstellt, ist denkbar, dass erhöhte NTBI-Konzentrationen auch hepatozelluläre Schäden und die Entstehung einer Leberzirrhose verursachen können.

Um dieser Frage nachzugehen, wurde zunächst eine Methode etabliert und standardisiert, um NTBI zuverlässig und sensitiv messen zu können. Die Methode basiert auf dem intrinsisch fluoreszierenden Chromophor Azotobactin, welches von dem gram-negativen Bakterienstamm Azotobacter vinelandii unter Eisenmangelbedingungen sezerniert wird und in der Lage ist Fe^{3+} zu binden. Die Besonderheit besteht darin, dass die intrinsische Fluoreszenz der Siderophore durch die Komplexierung von Fe^{3+} verloren geht. Diese Tatsache wurde in der Methode genutzt, indem NTBI in Seren durch die gemessene Fluoreszenzabnahme bestimmt wurde. Mithilfe dieses etablierten Assays wurden 47 Kontrollseren und 33 Leberzirrhoseseren bzgl. ihrer jeweiligen NTBI-Konzentration in einer randomisierten, retrospektiven Studie untersucht. Parallel wurden 71 der 80 eingeschlossenen Seren durch eine weitere Methode basierend auf Durchflusszytometrie durch die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Robert Hider am King's College in London bzgl. ihrer NTBI-Konzentrationen untersucht, um die ermittelten Werte miteinander vergleichen zu können und die etablierte Methode bzgl. ihrer Reliabilität und Validität zu beurteilen.

Die Untersuchungen ergaben, dass die NTBI-Konzentrationen im Serum des

Leberzirrhosekollektivs im Mittel bei 7,8 µM liegen und damit signifikant höher sind als die NTBI-Konzentrationen im Serum der Kontrollprobanden mit einem Mittelwert von 2,2 µM. Eine positive und signifikante Korrelation (vgl. $r = 0,95$; $p < 0,01$) zwischen den durch Durchflusszytometrie ermittelten NTBI-Werten und den fluoreszenzspektroskopisch gemessenen Werten konnte zudem erfasst werden.

Darüber hinaus wurden weitere Eisenparameter wie Ferritin, Transferrin, TFSG und Serumeisen bestimmt. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen ergaben sich dabei für die TFSG und Ferritin. Eine signifikante Korrelation zu den ermittelten NTBI-Werten konnte für Serumeisen und für die TFSG festgestellt werden.

Die Ergebnisse bestätigen damit die Hypothese, dass erhöhte NTBI-Konzentrationen im Serum von Leberzirrhosepatienten verzeichnet werden können. Ein pathophysiologischer Zusammenhang ist aufgrund dieser Feststellung möglich. Um jedoch detailliertere Aussagen über den pathophysiologischen Prozess und die klinische Konsequenzen machen zu können, müssen weitere Untersuchungen dazu erfolgen.

Von besonderem Interesse wäre, ob es andere Krankheitsbilder gibt, deren Schwere lediglich mit der NTBI-Konzentration nicht aber mit Gesamteisen oder der TFSG korreliert. Die hier beschriebene Methode zur sensitiven Messung von NTBI bietet die Möglichkeit, diesen Fragen nachzugehen.