

Dana Schumann

Dr. med.

Die Bedeutung der Cysteinproteasen Cathepsin L, S und H in der Pleuraergussflüssigkeit. Ihre Beziehung zu Malignität und benignen Entzündungsprozessen.

Geboren am 01.03.1979 in Apolda

Reifeprüfung am 09.07.1998 in Apolda

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1999/2000 bis WS 2005/2006

Physikum am 17.09.2001 an der Friedrich- Schiller- Universität Jena

Klinisches Studium in Heidelberg und Jena

Praktisches Jahr in Jena

Staatsexamen am 10.11.2005 an der Friedrich- Schiller- Universität Jena

Promotionsfach: Labormedizin

Doktorvater: Herr Professor Dr. med. Werner Ebert

Die Cysteinproteasen Cathepsin L, S und H sind neben weiteren zellulären Proteasen an der Tumorinvasion und Metastasierung beteiligt. Daneben spielen sie auch für andere pathologische Prozesse, wie Arteriosklerose, Muskeldystrophie, neurodegenerative Störungen oder Entzündungsvorgänge eine bedeutende Rolle. Außerdem sind Cathepsin L und S direkt am Prozess der Antigenpräsentation durch MHC- Klasse II- Moleküle beteiligt.

Die 224 gewonnenen Pleuraergüsse wurden entsprechend den zytopathologischen Befunden gruppiert. Die Konzentrationen von Cathepsin L, S und H wurden mit Enzymimmunoassays (ELISA) bestimmt. Der Cathepsin B/ Cystatin C- Komplex wurde ebenfalls mit Hilfe der ELISA- Technik quantifiziert.

Die in 139 Ergüssen gemessene mediane Cathepsin L- Konzentration betrug 37 ng/ml (5%/ 95%- Perzentilen: 13,1/ 126,6 ng/ml). Dabei machte das Enzym keinen Unterschied zwischen benignen (Median: 38,3 ng/ml) und malignen Ergüssen (Median: 36,4 ng/ml; n.s.). Innerhalb der benignen Ergüsse war die Diagnose Tuberkulose deutlich abgrenzbar gegenüber den restlichen benignen Ergüssen durch einen erhöhten Cathepsin L- Spiegel (Median: 111,65

ng/ml). Kennzeichnend für diese exsudative Flüssigkeit ist eine Dominanz der T-Lymphozyten. Cathepsin L korrelierte allerdings nicht mit der Anzahl der Lymphozyten. Für die Gruppe der malignen Erkrankungen infolge sekundärer Pleuratumoren konnte gezeigt werden, dass eine schwache, positive Korrelation der Cathepsin L- Konzentration mit der Tumorzellzahl besteht ($r= 0,41$; $p= 0,0042$).

In 189 Pleuraergüssen wurden die Cathepsin S- Konzentrationen bestimmt. Der Median lag bei 26,1 ng/ml (5%/ 95%- Perzentilen: 14,0/ 63,0 ng/ml). Auch Cathepsin S unterschied nicht zwischen benigner (Median: 25,5 ng/ml) und maligner Genese (Median: 26,3 ng/ml; n.s.). Ein signifikant erhöhter Enzymspiegel konnte im parapneumonischen Erguss/ Empyem nachgewiesen werden (Median: 38,2 ng/ml; $p= 0,0007$).

Zu diesem Ergebnis passte die Korrelation der Cathepsin S- Konzentration mit der Zahl neutrophiler Granulozyten, welche ein Kriterium für den eitrig- entzündlichen Erguss darstellt.

Auch Cathepsin H differenzierte nicht zwischen Ergüssen benigner (Median: 25,2 ng/ml) und maligner Genese (Median: 23,1 ng/ml; n.s.). In 127 Ergüssen lag der gemessene Enzymspiegel im Mittel bei 28,95 ng/ml (5%/ 95%- Perzentilen: 8,1/ 81,8 ng/ml). Die Cathepsin H- Konzentration korrelierte mit der Anzahl der Lymphozyten im Pleuraerguss benigner Ätiologie ($r= 0,74$; $p= 0,0020$).

Die Messung des Cathepsin B/ Cystatin C- Komplexes ergab für 45 von 203 Patienten Ergebnisse zwischen 220 und 2000 nmol/l, d.h. Messwerte, die innerhalb des Gültigkeitsbereiches der Eichkurve lagen. Jedoch wiesen 144 Messungen Werte kleiner 220 nmol/l auf und 14 Messungen mit Werten größer 2000 nmol/l lagen oberhalb des Gültigkeitsbereiches. Ein möglicher Zusammenhang zur Genese der Ergüsse kann nur durch die Verbesserung des Testverfahrens aufgedeckt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde deshalb von einer weiteren statistischen Auswertung abgesehen.

Fazit

Als Ergebnis der Arbeit ist festzuhalten, dass die Konzentrationen der Cathepsine L, S und H keine Unterschiede zwischen benignen und malignen Pleuraergüssen machen. Es existieren außerdem keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der Cathepsin- Konzentrationen im Pleuraerguss.

Die Cathepsin S- Konzentration war in parapneumonischen Ergüssen erhöht. Sie korrelierte mit der Anzahl der neutrophilen Granulozyten. Cathepsin H korrelierte in den benignen Ergüssen mit der Anzahl der Lymphozyten. Die Konzentrationen der Proteasen scheinen sich tendenziell dem Entzündungsgeschehen anzupassen. Diese Ergebnisse stimmen mit den in der Einleitung erwähnten Funktionen der Enzyme überein.