

**Aus der Medizinischen Klinik für Kardiologie, Angiologie und  
Pneumologie  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin**

## **Dissertation**

**„Einfluss von Beclometason HFA - 134 auf die  
Lungenfunktion, die Lebensqualität und die Freisetzung pro-  
und antiinflammatorischer Zytokine bei Patienten mit  
chronisch obstruktiver Lungenerkrankung“**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

von  
**Susanne Bosse**  
aus Brandenburg

Gutachter:       1.   Priv.-Doz. Dr. med. M. John  
                      2.   Prof. Dr. med. D. Groneberg  
                      3.   Prof. Dr. Dr. S. Anker

Datum der Promotion:  15. Dezember 2006

***Meinen Eltern Barbara und Hans-Jürgen  
gewidmet***

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1. Definition	8
1.2. Epidemiologie	9
1.3. Risikofaktoren der COPD	10
1.3.1. Exogene Risikofaktoren	10
1.3.1.1. Inhalatives Rauchen	10
1.3.1.2. Passives Rauchen	11
1.3.1.3. Berufsbedingte Noxen	12
1.3.1.4. Luftverschmutzung	12
1.3.1.5. Sozioökonomische Faktoren und Lebensstandard	13
1.3.1.6. Ernährung	13
1.3.2. Endogene Risikofaktoren	14
1.3.2.1. Geschlecht und Lebensalter	14
1.3.2.2. Genetische Faktoren	14
1.3.2.3. Respiratorische Erkrankungen in der Kindheit und im Erwachsenenalter	15
1.4. Pathogenese der COPD	16
1.4.1. Humorale und zelluläre Elemente der pulmonalen Abwehr	18
1.4.1.1. Zytokine	18
1.4.1.2. Alveolarmakrophagen	22
1.4.1.3. Lymphozyten	23
1.5. Therapie der COPD	24
<b>2. Zielstellung</b>	<b>27</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>28</b>
3.1. Material	28
3.2. Studiendesign	28
3.3. Studienpopulation	30
3.3.1. COPD Patienten	30
3.3.2. Kontrollgruppe	30
3.4. Bronchoalveoläre Lavage (BAL)	33
3.4.1. Untersuchungsvorbereitende Maßnahmen	33
3.4.2. Bronchoskopie und Bronchoalveoläre Lavage (BAL)	33

3.5. Blutentnahme und Separation der Blutmonozyten	34
3.5.1. Blutentnahme am Patienten	34
3.5.2. Aufbereitung des Blutes im Labor	34
3.5.2.1. Zytologische Aufarbeitung	34
3.5.2.2. Kultur und Zytokinstimulation der Blutmonozyten	35
3.6. Zytokinbestimmung mit dem ELISA	36
3.7. Bestimmung des Serumcortisolspiegels	38
3.8. 6 - Minuten Gehtest	38
3.9. Der St. George Respiratory Questionnaire	38
3.10 . Statistische Methoden	39
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>40</b>
4.1. Lungenfunktionsbefunde	40
4.2. Serum Cortisol	43
4.3. 6 - Minuten Gehtest	43
4.4. Zytokinfreisetzung aus Blutmonozyten	44
4.4.1. GM-CSF, Mip-1 $\alpha$ , IFN- $\gamma$	44
4.4.2. Interleukin- 10 (IL-10)	45
4.5. BAL-Befunde	47
4.6. St. George Respiratory Questionnaire	48
<b>5. Diskussion</b>	<b>49</b>
5.1. Inhalative Steroide in der Therapie der COPD - Pro und Kontra	49
5.2. Applikationsform und Teilchengröße–Vorteile des HFA Beclometason	51
5.3. Die Ergebnisse der Studie	52
5.3.1. Effekt des Beclometason auf die Lungenfunktion und den Serumcortisolspiegel	52
5.3.2. Einfluss des Beclometason auf die Lebensqualität	53
5.3.3. Effekt des Beclometason auf die Zytokinfreisetzung	54
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>56</b>
<b>7. Literatur</b>	<b>57</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>72</b>
<b>9. Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>73</b>
<b>10. Lebenslauf</b>	<b>74</b>
<b>11. Schriftenverzeichnis</b>	<b>75</b>

## Abkürzungen

ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
EIA	Enzym Immuno Assay
ELISA	Enzym Linked Immunosorbent Assay
ERS	European Respiratory Society
FCKW	Fluorchlorkohlenwasserstoff
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität
FEV <sub>1</sub> /VC	Tiffeneauindex
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen Colony-stimulierender Faktor
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HBSS	Hank´s balanced Salt Solution
HDAC	Histon-Deacetylase
HFA	Hydrofluoralkan
ICAM	Intercellular adhesion molecule
IFN- $\gamma$	Interferon- gamma
IL-1 $\beta$	Interleukin-1- beta
IL-2	Interleukin-2
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-10	Interleukin-10
LPS	Lipopolysaccharid
MHC- Moleküle	Major Histocompatibility Moleküle
MIP-1 $\alpha$	Makrophage- Inflammatory- Protein 1 alpha
NIH	National Institute of Health
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PEF	Peak expiratory flow
PiZZ	Homozygoter Phänotyp des Proteinaseinhibitormangels

RANTES	Regulated on Activation Normal T Expressed and Secreted
rpm	Umdrehungen pro Minute
R tot	totaler Widerstand
RV	Residualvolumen
SEM	Standard error of the mean
T <sub>H</sub> -Zellen	T-Helferzellen
TIMP-1	Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases
TLC	Totale Lungenskapazität
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
TORCH- Studie	Towards a Revolution in COPD Health
VC	Vitalkapazität
WHO	World Health Organisation

## 8. Danksagung

Herrn Privatdozent Dr. med. Matthias John danke ich für Überlassung des Themas und für die großzügige Bereitstellung aller Mittel, die für die Durchführung der Arbeit notwendig waren. Ihm gilt auch mein besonderer Dank für die sehr gute Betreuung dieser Arbeit sowie die wertvollen Anregungen. Sein engagiertes Interesse und die intensive selbstverständliche Unterstützung zu jedem Zeitpunkt haben entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Weiterhin danke ich Frau Dr. med. Ute Oltmanns und Dr. Axel Schumacher für die freundliche und engagierte Hilfe bei der Einführung in die Methoden des wissenschaftlichen Arbeitens.

Mein innigster Dank gilt meinen Eltern, Barbara und Hans- Jürgen Bosse, die mir mein Studium ermöglichten und mich zu jedem Zeitpunkt unterstützten. Ebenso danke ich meinem Bruder Matthias für seine Aufmunterung und finanzielle Unterstützung.

## 9. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Susanne Bosse, an Eides statt, dass die Dissertation

**„Einfluss von Beclometason HFA - 134 auf die Lungenfunktion, die Lebensqualität und die Freisetzung pro- und antiinflammatorischer Zytokine bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung“**

von mir selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, dass die Arbeit auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die verwendete Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, 19. April 2006

Susanne Bosse

## **10. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## 11. Schriftenverzeichnis

M. John, S. Bosse, U. Oltmanns, A. Schumacher, C. Witt. Effects of inhaled HFA beclomethasone on pulmonary function and symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Med*, 2005; 99: 1418- 1424.