

COPD

Größe der Pulmonalarterie korreliert mit Exazerbationen

Bei Patienten mit COPD ist eine schwere pulmonalarterielle Hypertonie ein Prädiktor von Exazerbationen. Das Forscherteam um J. M. Wells stellte nun die Hypothese auf, dass dies für eine computertomografisch gemessene Vergrößerung der Arteria pulmonalis ebenfalls gelten könnte.

N Engl J Med 2012; 367: 913–921

Die Autoren rekrutierten Personen im Alter zwischen 45 und 80 Jahren, die zum Studienzeitpunkt rauchten oder früher geraucht hatten und mindestens 10 Packungsjahre aufwiesen. Alle Teilnehmer unterzogen sich einer Spirometrie, einem 6-minütigen Gehstest sowie einem Thorax-CT und füllten zudem einen Fragebogen zu ihren Symptomen aus. In die Analyse gingen letztlich Patienten mit einer COPD im GOLD-Stadium II–IV ein, die dann im Median über 2,1 Jahre bezüglich ihres klinischen Verlaufs einschließlich der Exazerbationen beobachtet wurden. In den CT-Aufnahmen bestimmten die Autoren das

Verhältnis der Durchmesser von Pulmonalarterie und Aorta (PA/A) und überprüften, ob ein Verhältnis von mehr als 1 mit schweren Exazerbationen assoziiert war, die eine Hospitalisierung erforderlich machten. Die gleiche Analyse führten sie an einer externen Validierungskohorte aus Teilnehmern einer anderen Studie durch.

In die Auswertung gingen 3464 Patienten ein, die anhand des Verhältnisses PA/A in 2 Gruppe unterteilt wurden (PA/A \leq 1; n=2645 und PA/A > 1; n=819). Die multivariate Regressionsanalyse zeigte, dass bei Teilnehmern mit einem Verhältnis PA/A

von mehr als 1 zum Zeitpunkt des Studienbeginns eine deutliche Korrelation mit schweren Exazerbationen mit einer Odds Ratio von 4,78 bestand. Auch im Studienverlauf war ein Verhältnis PA/A > 1 mit einem erhöhten Risiko für zukünftige schwere Exazerbationen assoziiert. Dies galt sowohl für die Studienkohorte als auch für die externe Validierungskohorte mit Odds Ratios von 3,44 bzw. 2,80.

In beiden Kohorten zeigte von allen analysierten Variablen ein PA/A-Verhältnis von mehr als 1 die stärkste Assoziation mit schweren Exazerbationen. Auch für jegliche Formen von Exazerbationen fand sich eine Korrelation mit dem PA/A-Verhältnis mit Odds Ratios von 1,86 in der Studienkohorte und 2,17 (1 Jahr) bzw. 6,68 (3 Jahre) in der Validierungskohorte.

Fazit

Eine im CT bestimmte Vergrößerung der Pulmonalarterie, ausgedrückt als ein Verhältnis der Durchmesser von Arteria pulmonalis und Aorta größer 1, war bei Patienten mit COPD mit schweren Exazerbationen assoziiert, so die Autoren.

Dr. Johannes Weiß, Bad Kissingen

Tuberkulose

Wirkstoffe im MycPermCheck testen

Die Suche nach neuen Medikamenten gegen Tuberkulose dürfte künftig einfacher werden – dank des neuen Modells MycPermCheck, das an der Universität Würzburg entwickelt wurde. Mycobacterium tuberculosis unterscheidet sich von vielen anderen Bakterien dadurch, dass es eine besonders dicke Zellwand besitzt. „An der dicken Zellwand der Mykobakterien scheitern viele Wirkstoffe, die eigentlich hoch effektiv sein könnten“, erklärt Prof. Christoph Sotriffer, Würzburg. Wegen dieser Barriere erreichen die Arzneistoffe ihr Ziel – das Innere der Bakterien – entweder gar nicht oder nur in so geringer Konzentration, dass sie nicht mehr wirken. Welche Voraussetzungen muss ein Wirkstoff erfüllen, damit er durch die Zellwand des Tuberkulose-Erregers hindurchkommt? Pharmazeuten und Bioinformatiker aus Würzburg lieferten nun erstmals Antworten und publizierten die Ergebnisse Anfang 2013 in der Fachzeitschrift „Bioinformatics“.

Die Forscher haben für ihre Studie 3815 Substanzen, die gegen Mykobakterien wirksam sind, mit zahlreichen nicht wirksamen oder zufällig ausgewählten Substanzen verglichen. Durch ihre Analysen identifizierten sie einige physikalisch-chemische Eigenschaften, mit denen sich gut prognostizieren lässt, ob ein Molekül die Zellwand des Krankheitserregers durchdringen kann oder nicht. Das sind zum Beispiel Eigenschaften wie die Größe der wasserabweisenden Oberfläche oder die Anzahl der Stellen, an denen Wasserstoffbrücken entstehen können.

Aus ihren Erkenntnissen haben die Forscher das statistische Modell „MycPermCheck“ entwickelt. Mit diesem lässt sich abschätzen, mit welcher Wahrscheinlichkeit organische Moleküle bis zu einer relativen Molekülmasse von etwa 500 die Zellwand von Mykobakterien überwinden und ihre Wirkung im Bakterium entfalten können.

„Mit MycPermCheck ist es möglich, die Suche nach Wirkstoffen gegen Mykobakterien auf genau die chemischen Verbindungen zu fokussieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in das Bakterium eindringen können“, sagt Sotriffer. Damit ließen sich virtuelle und experimentelle Screenings effizienter und zielgerichteter durchführen. Mit dem Modell kann man auch prüfen, ob neu entworfene Substanzen die gewünschten Eigenschaften besitzen. „Ist das nicht der Fall, kann versucht werden, dies durch ein gezieltes molekulares Design zu erreichen“, so Sotriffer. Jedoch ist MycPermCheck kein Verfahren, mit dem sich die Durchlässigkeit der bakteriellen Zellwand exakt berechnen lässt.

MycPermCheck lässt sich als kostenloser Webservice auf der Homepage der Arbeitsgruppe Sotriffer frei nutzen: www.mycpermcheck.aksotriffer.pharmazie.uni-wuerzburg.de

Nach einer Pressemitteilung der Julius-Maximilians-Universität Würzburg