

Chronischer Husten: Assoziationen zwischen Klinik und nervalen Einflüssen

D. A. Groneberg

Chronic cough: Associations between clinical symptoms and the nervous system



Dr. med. David A. Groneberg

Hintergrund

Husten ist das häufigste Symptom, das Patienten zur Konsultation eines Arztes führt [1]. Allein nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel („over the counter medicines“) im Wert von über 320 Mio. £ in Großbritannien und über 2,3 Mrd. US-\$ in den USA werden zur Behandlung des Symptomenkomplexes „cough/cold“ jährlich ausgegeben [1]. Im Gegensatz zu diesen extrem hohen sozioökonomischen Kosten [1] und der potenziellen Verschlechterung der Health-Related Quality of Life (HRQoL) von Patienten mit chronischen Hustenformen [2], gibt es vergleichsweise wenige fundierte pathophysiologische Daten [3], die eine gezielte Erfassung und Therapie verschiedener Hustenformen möglich machen. Aus diesem Grunde wurde im Oktober 2001

anlässlich des zweiten, von der European Respiratory Society und GSK (US) am National Heart and Lung Institute in London ausgerichteten internationalen „Cough“-Symposium (Vorsitzende: John Widdicombe, K. Fan Chung) eine European Task Force on „Chronic Cough“ gegründet (Vorsitz: Alyn H. Morice, Yorkshire, UK) sowie eine Review-Serie von der Zeitschrift „Thorax“ ins Leben gerufen, die in den kommenden Jahren über die die Hintergründe und potenzielle zukünftige Strategien zur Behandlung des Hustens berichten wird.

Im Rahmen des GSK-Stipendiums Pneumologie sollen basierend auf den Anregungen des zweiten internationalen „Cough“-Symposiums bronchialbiopsische Parameter von Patientengruppen mit unterschiedlichen chronischen Hustenformen erhoben werden.

Vorarbeiten

Die Studie basiert auf den Grundlagen früherer, an der Justus-Liebig-Universität in Gießen durchgeführter Arbeiten, welche die Innervation der Atemwege unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen charakterisieren konnten. Neben Studien zur Lungeninnervation verschiedener Spezies unter physiologischen Bedingungen wurde dabei ein Schwerpunkt auf Veränderungen unter pathologischen Bedingungen im Tiermodell gesetzt [4–6]. Dabei konnte erstmals der Begriff der „neuronalen Plastizität“ für Atemwegsneurone postuliert werden, der sich auf eine Veränderung des neuronalen Phenotyps unter pathologischen Bedingungen bezog [7–9].

Institutsangaben

¹Klinische Forschergruppe Allergologie, Charité, Humboldt-Universität zu Berlin

Anmerkung

Preisträger des GSK-Forschungsstipendiums Atemwegserkrankungen 2003 der Deutschen Atemwegsliga

Korrespondenzadresse

Dr. med. David A. Groneberg · Klinische Forschergruppe Allergologie, Charité Campus Virchow · Humboldt-Universität zu Berlin · CVK OR-3 · Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin · E-mail: david.groneberg@charite.de

Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 473–474 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Aufgrund der allgemein anerkannten Bedeutung der Atemwegsinnervation bei der Entstehung des Hustenreflexes sollen im geplanten Projekt erstmals klinische Daten erhoben und in Bezug zu Veränderungen der Lungeninnervation gesetzt werden. Dabei liegt der Schwerpunkt auf der Identifikation verschiedener Patientengruppen und deren Phenotyp bezüglich der Expression des postulierten Husten („Cough“)-Rezeptors VR-1.

Die dem Projekt zugrunde liegenden Techniken wurden in Vorarbeiten über Kohlendioxid in der Atemluft und Hämoxigenaseexpression bei Patienten mit Asthma bronchiale [10–12], Peptidtransportermechanismen [13,14], Mucinexpression bei Asthma bronchiale und Mukoviszidose [15,16] sowie über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren [17] etabliert.

Forschungsprogramm

Im Gegensatz zu früheren, rein grundlagenorientierten Arbeiten, die sich mit den Mechanismen des Hustenreflexes in Tiermodellen beschäftigen, soll im geplanten Forschungsprogramm eine Charakterisierung von Patientengruppen mit chronischem Husten erfolgen. Dabei soll im Besonderen eine Differenzierung der Patienten mit chronischem Husten in verschiedene Subgruppen erfolgen. Bei der Einordnung in die einzelnen Kategorien werden die gängigen Krankheitsdefinitionen verwendet (z. B. GINA-Kriterien der WHO zur Charakterisierung des Asthma bronchiale).

Nach der Erstellung der Patientenkollektive werden sodann die einzelnen Gruppen auf die Expression des potenziellen Hustenrezeptors VR1 untersucht. Dabei soll so mittels klassischer klinischer (Lungenfunktion, Bronchialbiopsie) sowie morphologischer Methoden und neuer Diagnosestrategien (induziertes Sputum, Hustenprovokation, Hustenzählungen) ein Bezug zwischen möglichen ursächlichen Mechanismen und der jeweiligen Klinik der einzelnen chronischen Hustenformen (z. B. Cough variant Asthma) hergestellt werden.

Die Erfassung von Veränderungen des VR-1-Phenotyps könnte letztlich von grundlegender Bedeutung für das Verständnis pathogenetischer Entstehungsmechanismen des chronischen Husten sein. In diesem Sinne könnten die Daten auch von wesentlicher Bedeutung für eine spätere Entwicklung neuromodulierender aerosolischer Therapeutika sein. Im Hinblick auf die Tatsache, dass der chronische Husten zu den wesentlichen klinischen

Symptomen vieler Atemwegserkrankungen des entzündlichen, allergischen und auch infektiologischen Formenkreises gehört, erscheint ein zukünftiges Bemühen um die Entwicklung spezieller hier ansetzender Therapeutika sehr sinnvoll.

Literatur

- ¹ Morice AH. Epidemiology of Cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 253–259
- ² Irwin RS, French CT, Fletcher KE. Quality of life in coughers. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 283–286
- ³ Fuller RW. Cough provocation tests. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 273–276
- ⁴ Groneberg DA, Hartmann P, Dinh QT et al. Expression and distribution of vasoactive intestinal polypeptide receptor VPAC₂ mRNA in human airways. *Lab Invest* 2001; 81: 749–755
- ⁵ Dinh QT, Groneberg DA, Frossard N et al. Extrinsische Innervation der Atemwege der Maus. *Pneumologie* 2002; 56: S29
- ⁶ Dinh QT, Becker C, Groneberg DA et al. Intrinsic innervation of the murine lung. *Allergy* 2001; 56 (Suppl. 68): 373
- ⁷ Groneberg DA, Springer J, Fischer A. Vasoactive intestinal polypeptide as mediators of asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14 (5): 91–401
- ⁸ Groneberg DA, Fischer A. Opioids as mediators of Asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14 (5): 383–389
- ⁹ Fischer A, Folkerts G, Geppetti P et al. Nitric oxide as mediator of asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 73–81
- ¹⁰ Groneberg DA, Lim S, Barnes PJ et al. Heme-oxygenase isoenzyme I and II expression in bronchial biopsies of asthmatics before and after inhaled glucocorticoid treatment. *Allergy Clin Immunol Int* 2000; 12 (Suppl. 2): P796
- ¹¹ Lim S, Groneberg D, Fischer A et al. Expression of heme-oxygenase isoenzymes 1 and 2 in normal and asthmatic airways: effect of inhaled corticosteroids. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162: 1912–1918
- ¹² Groneberg DA, Lim S, Barnes PJ et al. Expression of Heme-oxygenase I and II airway biopsies of asthmatic patients. *Allergy* 2001; 56 (Suppl. 68): 371
- ¹³ Groneberg DA, Nickolaus M, Springer J et al. Localisation of the peptide transporter PEPT2 in the lung: implications for pulmonary oligopeptide uptake. *Am J Pathol* 2001; 158: 707–714
- ¹⁴ Groneberg DA, Eynott PR, Döring F et al. Distribution and functional aspects of the oligopeptide transporter PEPT2 in normal and cystic fibrosis human lung. *Thorax* 2002; 57: 55–60
- ¹⁵ Groneberg DA, Eynott PR, Oates T et al. Expression of MUC5 AC and MUC5 B mucins in normal and cystic fibrosis human lung. *Resp Med* 2002; 96: 81–86
- ¹⁶ Groneberg DA, Eynott PR, Oates T et al. Expression of respiratory mucins in fatal status asthmaticus and mild asthma. *Eur Resp J* 2001; 18 (33): 3675
- ¹⁷ Hänze J, Groneberg DA, Rose F et al. Genomic organization and regulation of a human 7-helix transmembrane receptor which is expressed in pulmonary epithelial cells and induced in hypoxia. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 1160–1165