

Doktorandenpreis 2018

Im Rahmen des 59. Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin in Dresden wurde am 15. März 2018 der mit insgesamt 6000 Euro dotierte Doktorandenpreis der Deutschen Lungenstiftung verliehen. Dr. phil. Katrin Müller wurde ausgezeichnet für die beste klinische Arbeit mit dem Titel „Physische und psychische Determinanten des Krankheitsmanagements von Patienten mit chronischen Lungen- und Atemwegserkrankungen“ und Dr. med. Rebecca Jurisch für die beste experimentelle Arbeit zum Thema „Die Expression und entzündungsabhängige Regulation von Fibroblast Growth Factor-Rezeptoren in bronchopulmonalen C-Faser-Neuronen und der Rezeptor-Liganden in der Mauslunge“. Der Doktorandenpreis der Deutschen Lungenstiftung wird von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG gesponsort. Beide Preisträgerinnen stellen im Folgenden ihre ausgezeichneten Arbeiten kurz vor.

Physische und psychische Determinanten des Krankheitsmanagements

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zählt weltweit zu den häufigsten Todesursachen und ist unter anderem durch die Inhalation von Tabakrauch bedingt (GOLD, 2016). Die Inhalation berufsbedingter Noxen wie Stäube im Bergbau unter Tage (BK 4111) bzw. chemisch-irritativer oder toxisch-wirkender Stoffe (BK 4302) kann ebenfalls eine COPD verursachen (Nowak & Angerer, 2011). Aufgrund der Hauptsymptome Dyspnoe bei Belastung oder in Ruhe sowie Husten mit oder ohne Auswurf befinden sich die Patienten häufig in einer sog. Dekonditionierungsspirale (Troosters et al., 2013). Diese ist durch eine Reduzierung der körperlichen Belastbarkeit aufgrund der Dekonditionierung des Herz-Kreislaufsystems und einer Muskelatrophie, verursacht durch eine zuneh-



► Prof. Dr. G. W. Sybrecht (Vorsitzender des Kuratoriums), Prof. Dr. med. Klaus F. Rabe (DGP-Präsident), die Preisträgerinnen Dr. med. Rebecca Jurisch und Dr. phil. Katrin Müller und die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG vertreten durch Dr. Anke Kondla und Rolf Kaiser (v.l.n.r.)

mende körperliche Inaktivität, gekennzeichnet. Außerdem können im Krankheitsverlauf psychische Symptome wie Angst und Depression als Komorbidität auftreten (Troosters et al., 2013; Waschki et al., 2015). Der chronische, progrediente Krankheitsverlauf ist mit hohen sozioökonomischen Belastungen für das Gesundheitssystem verbunden (Wacker et al., 2016) und bedarf eines nachhaltigen Krankheitsmanagements, welches am biopsychosozialen Gesundheitsverständnis und an einer langfristigen Aufrechterhaltung der körperlichen Aktivität orientiert ist. Schließlich belegen Untersuchungen, dass das Ausmaß der körperlichen Aktivität einer der stärksten Prädiktoren für die Mortalität von Patienten mit COPD ist (Waschki et al., 2015).

Im Folgenden werden die Ergebnisse von 3 empirischen Untersuchungen mit Patienten mit (berufsbedingten) pneumologischen Erkrankungen zusammengefasst, die im Rahmen der kumulativen Dissertationsschrift (Müller, 2017) ausführlich dargestellt und diskutiert werden.

Untersuchung 1 (Müller et al., 2013)

In einer prospektiven Längsschnittstudie (N=165) an der BG Klinik Falkenstein, Klinik für Berufskrankheiten, wurden sowohl das Auftreten psychischer Symptome bei Patienten mit pneumologischen Berufskrankheiten (BK 4101, BK 4111) erfasst, als auch die Zusammenhänge von Depressivität, Angst und körperlicher Leistungsfähigkeit überprüft. Weiterhin wurde die Wirkung einer 4-wöchigen stationären Rehabilitation auf die genannten Parameter untersucht. Die Prävalenz für das Auftreten einer leichten bis schweren Depression liegt bei dieser Patientengruppe bei 34% und für eine klinisch auffällige Angstsymptomatik bei 12,9%. Zu Beginn der Rehabilitation ergeben sich geringe bis mittlere negative signifikante Korrelationen zwischen Depressivität, Angst und körperlicher Leistungsfähigkeit. Demzufolge zeigen Patienten mit einer geringen körperlichen Leistungsfähigkeit (gemessen anhand der 6-Minuten-Gehstrecke) signifikant höhere Werte bei psychischen Symptomen als besser belastbare Patienten. Sowohl die psychischen Symptome als auch die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten verbessern sich zum Ende der stationären Rehabilitation sig-

nifikant ($p < 0,01$) mit geringen bis mittleren Effektstärken.

Untersuchung 2 (Müller et al., 2017)

Im Rahmen des Krankheitsmanagements von Patienten mit chronischen pneumologischen Erkrankungen ist das individuelle Gesundheitsverhalten bedeutend. Nach Becker (2006) wird das Gesundheitsverhalten u. a. durch personale und psychische Ressourcen beeinflusst. Aktuelle Studien untersuchen den Einfluss der krankheitsspezifischen Selbstwirksamkeit als eine personale Ressource im Krankheitsmanagement von Patienten mit COPD (Reddel et al., 2014). Unter der krankheitsspezifischen Selbstwirksamkeit ist die Überzeugung, individuelle Atembeschwerden in verschiedenen Situationen mithilfe eigener Ressourcen bewältigen zu können, zu verstehen (Wigal et al., 1991). Untersuchungen zeigen, dass die krankheitsspezifische Selbstwirksamkeit von COPD-Patienten reduziert ist (Khoshkesht et al., 2015) und dass dieser Umstand mit einer reduzierten Lungenfunktion, reduzierter Lebensqualität, reduzierter körperlicher Belastbarkeit sowie mit erhöhten psychischen Symptomen in Zusammenhang steht (Jackson et al., 2014; Liu et al., 2015).

Bisher existierte im deutschsprachigen Raum kein Erfassungsinstrument zur Operationalisierung der krankheitsspezifischen Selbstwirksamkeit von COPD-Patienten. Deshalb wurde die international am häufigsten angewandte, englischsprachige *COPD Self-Efficacy Scale* von Wigal et al. (1991) mit 34 Items ins Deutsche (*CSES-D*) übersetzt und anschließend deren psychometrische Eigenschaften mithilfe einer Stichprobe von 199 COPD-Patienten im stationären und ambulanten Setting überprüft. Explorative und konfirmatorische Faktorenanalysen belegen die Faktorenstruktur der Originalversion für die *CSES-D* nicht. Jedoch erweist sich die mittels weiterer statistischer Analysen abgeleitete Kurzversion *CSES-D_{kurz}* mit 14 Items mit den Subskalen *Psychische Beanspruchung* und *Physische Beanspruchung* als valide und reliabel (Cronbach's $\alpha = .95$). Die Befunde sollten jedoch an einer weiteren unabhängigen Stichprobe kreuzvalidiert werden.

Untersuchung 3 (Müller et al., 2016)

In der Querschnittsuntersuchung in der BG Klinik Falkenstein, Klinik für Berufskrankheiten, wurden von 197 Patienten mit anerkannten pneumologischen Berufskrankheiten wie Asbestose und Silikose die Zusammenhänge der Erkrankungsschwere, psychischer Symptome, krankheitsspezifischer Selbstwirksamkeit sowie körperlicher Leistungsfähigkeit mittels Strukturgleichungsmodellen überprüft. Die Ergebnisse belegen, dass die mittels Lungenfunktionsanalyse erfasste Erkrankungsschwere direkt mit dem Ausmaß der krankheitsspezifischen Selbstwirksamkeit ($\beta = 0,154$, 95% CI [0,022, 0,284], $p < 0,05$) und der körperlichen Leistungsfähigkeit ($\beta = 0,307$, 95% CI [0,147, 0,422], $p < 0,01$) assoziiert ist, jedoch nicht mit dem Auftreten psychischer Symptome wie Angst und Depression ($\beta = -0,126$, 95% CI [0,277, 0,050], $p = 0,17$). Schließlich hängt das Vorhandensein psychischer Symptome negativ mit der krankheitsspezifischen Selbstwirksamkeit zusammen ($\beta = -0,553$, 95% CI [0,669, -0,413], $p < 0,01$). Außerdem mediierte die krankheitsspezifische Selbstwirksamkeit ($\beta = -0,120$, 95% CI [-0,212, -0,035], $p < 0,01$) den Zusammenhang der psychischen Symptome mit der körperlichen Leistungsfähigkeit. Das vorliegende Modell zeigt einen guten Modellfit ($\chi^2 = 74,75$, $df = 39$, $p < 0,001$, CFI = 0,97, SRMR = 0,04, RMSEA = 0,07).

Die im Rahmen der Dissertationsschrift dargestellten Ergebnisse dienen dem Erkenntnisgewinn über das Zusammenwirken von psychischen und physischen Determinanten des Krankheitsmanagements von Patienten mit chronischen Lungen- und Atemwegserkrankungen. Gleichzeitig bilden diese Ergebnisse eine Grundlage für die Entwicklung und Implementierung zukünftiger Interventionen im stationären und ambulanten Setting. Beispielsweise könnte über die theoriegeleitete Stärkung individueller Ressourcen (wie die Selbstwirksamkeit) und der Reduzierung individueller Anforderungen (wie das Vorliegen psychischer Symptome) ein Beitrag zur langfristigen Aufrechterhaltung der körperlichen Aktivität sowie Leistungsfähigkeit und somit für ein nachhaltiges Krankheitsmanage-

ment geleistet werden. Zukünftig sollten weitere Untersuchungen im randomisierten, kontrollierten Längsschnittdesign unter Anwendung objektiver Methoden zur Erfassung der körperlichen Aktivität erfolgen, um Kausalzusammenhänge zwischen physischen und psychischen Determinanten abzubilden (Müller et al., 2018). Weiterhin könnten andere Ressourcen wie die soziale Unterstützung oder Einflussfaktoren der physischen und natürlichen Umwelt auf das Aktivitätsverhalten der Patienten entsprechend des sozial-ökologischen Ansatzes (Sallis et al., 2006) in den Fokus zukünftiger Untersuchungen genommen werden.

Dr. Katrin Müller

TU Chemnitz, Fakultät für Human- und Sozialwissenschaften, Institut für Angewandte Bewegungswissenschaften, Professur Sportpsychologie (mit Schwerpunkt Prävention und Rehabilitation)

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Prof. Dr. Petra Wagner der Universität Leipzig für die wissenschaftliche Betreuung meiner Doktorarbeit und bei allen an den Untersuchungen beteiligten Kooperationspartnern im stationären und ambulanten Setting.

Literatur

- Becker P. Gesundheit und Gesundheitsmodelle. In: K. Bös & W. Brehm (Hrsg.), Handbuch Gesundheitssport, 2. Aufl. Schorndorf: Hofmann; 2016. 31–41
- GOLD (2016). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2016 [Stand am 30.1.2016]
- Jackson BE et al. Domain-Specific Self-Efficacy Is Associated with Measures of Functional Capacity and Quality of Life among Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 310–315
- Khoshkesht S et al. The effect of home-based pulmonary rehabilitation on self-efficacy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Pak Med Assoc* 2015; 65: 1041–1046

Liu L et al. Effective resources for improving mental health among Chinese underground coal miners: Perceived organizational support and psychological capital. *Rehabil Nurs* 2015; 57: 58 – 68

Müller K et al. Körperliche Leistungsfähigkeit und psychische Komorbidität bei Patienten mit berufsbedingten Atemwegserkrankungen in der stationären Rehabilitation. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2013; 48: 748 – 753

Müller K et al. Bedeutung von Angst und Depression im Krankheitsmanagement von pneumologischen Berufskrankheiten. *Trauma und Berufskrankheit* 2015; 17: 219 – 226

Müller K et al. Self-efficacy as a mediator between physical and psychological factors in the disease management of patients with occupational respiratory diseases: A structural equation model. *Europ J Person Centered Healthcare* 2016; 4: 497 – 508

Müller K et al. Deutsche Übersetzung der COPD Self-Efficacy Scale: Entwicklung und Validierung einer Kurzform. *PPmP* 2017; 67: 185 – 194

Müller K. Physische und psychische Determinanten des Krankheitsmanagements von Patienten mit chronischen Lungen- und Atemwegserkrankungen. Dissertation: Universität Leipzig; 2017

Müller K et al. Körperliche Aktivitäten bei Patienten mit pneumologischen Berufskrankheiten – Erste Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Längsschnittstudie. *Pneumologie* 2018; 72: P60

Nowak D und Angerer P. BK 4111: Chronisch-obstruktive Bronchitis oder Emphysem von Bergleuten unter Tage im Steinkohlenbergbau bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von in der Regel 100 Feinstaubjahren. In: G. Triebig, M. Kentner & R. Schiele, R (Hrsg.), *Arbeitsmedizin. Handbuch für Theorie und Praxis*; Stuttgart: Gentner Verlag; 2011

Putcha N et al. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 575 – 591

Reddel HK et al. Self-management support and other alternatives to reduce the burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 1396 – 1406

Sallis JF et al. An ecological approach to creating active living communities. *Annu Rev Public Health* 2006; 27: 297 – 322

Troosters T et al. Improving physical activity in COPD: towards a new paradigm. *Respiratory research* 2013; 14: 115

Wacker ME et al. Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: results from the German COSYCONET study. *Respir Med* 2016; 111: 39 – 46

Waschki B et al. Disease progression and changes in physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 295 – 306

Wigal K et al. The COPD Self-Efficacy Scale. *Chest* 1991; 99: 1193 – 1196

Expression und Regulation von FGF-Rezeptoren

Das allergische Asthma ist eine global verbreitete, chronisch-entzündliche Funktionsstörung der Atemwege mit steigender Inzidenz in den Industrienationen. Klinisch präsentiert sich das Krankheitsbild durch immer wiederkehrende, anfallsartig auftretende Atemnot mit Giemen, Husten und Engegefühl im Brustbereich, was durch eine Bronchoobstruktion bedingt wird. Bislang existiert ein breites Spektrum an symptomverbessernden Therapieansätzen, deren pharmakologische Wirkung insbesondere auf die Unterdrückung der Entzündung bzw. die Bronchospasmyse abzielen. Jedoch bestehen bis dato keine kausalspezifischen Interventionsmöglichkeiten, welche die Entwicklung der beiden wesentlichen Charakteristika des Asthma bronchiale – das Airway Remodeling und die Atemwegshyperreagibilität (AHR) – unterbinden. Letztere ist gekennzeichnet durch eine bei nahezu allen Asthmatikern nachweisliche Überempfindlichkeit der Atemwege gegenüber unspezifischer Reize wie Ozon, kalter Luft oder Zigarettenrauch. Der Pathomechanismus der AHR ist bis heute nicht abschließend geklärt. Jedoch ist dessen Verständnis, besonders aufgrund des hohen individuellen Leidensdrucks der Betroffenen durch die daraus resultierenden Atemnotattacken, von hoher Notwendigkeit, um neuartige Therapiekonzepte aufstellen zu können. Zweifelsfrei liegt beim Asthma bronchiale eine inflammatorische Fehlsteuerung der Atemwege vor, in der aktivierte Mastzellen und Eosinophile durch die Freisetzung entzündlicher Mediatoren als Hauptprotagonisten fungieren [1]. In der Vergangenheit konnte beobachtet werden, dass die Entwicklung der AHR mit der Präsenz einer Atemwegsentszündung assoziiert ist, wobei die Entzündungsmediatoren ursächlich bei deren Entstehung verantwortlich zu sein schei-

nen [2, 3]. Aufgrund der limitierten Effekte einer rein antiinflammatorischen Therapie durch bspw. inhalative Glukokortikoide ist anzunehmen, dass es im Verlauf der Erkrankung langfristig zu einer Entkopplung von allergeninduzierter Entzündung und AHR kommt [4]. In diesem Zusammenhang ist bez. der Genese der AHR zunehmend eine neuronale Dysregulation der bronchopulmonalen sensorischen C-Faser-Neurone in den Fokus der Forschung gerückt [5, 6]. Diese Nervenzellen sind mit einem Rezeptorsystem (*Transient Receptor Potential* (TRP)-Kanäle) ausgestattet, welches durch die oben beschriebenen Umweltirritanzen stimuliert wird [7]. Außerdem stellen sie die Zellpopulation dar, deren Aktivierung die Symptome der bronchialen Hyperreagibilität, wie anfallsartig einsetzende Luftnot mit Husten und expiratorischem Stridor durch die Verschaltung zentraler Reflexe via Parasympathikus [5], aber auch durch lokale axonale Reflexe mit Neuropeptidausschüttung beeinflussen kann [8, 9]. Es ist anzunehmen, dass diese strukturellen und funktionellen Veränderungen als langfristige Anpassung aus der Interaktion mit bestimmten, in Folge der Inflammation vermehrt anfallenden, Mediatoren resultieren [5, 10].

Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob die Familie der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (FGFs) als neue Kandidaten für die Regulation sensorischer C-Faser-Neurone in den Atemwegen der Maus infrage kommen. Hinweise auf deren Bedeutung in der Pathogenese des Asthma bronchiale geben bereits vorangegangene Studien, in denen einzelne FGFs – so bspw. FGF2 – in erhöhter Konzentration in der BAL und im Sputum von Patienten mit allergischem Asthma nachweisbar waren [11, 12].

Die Untersuchungen in der Doktorarbeit erfolgten auf der Basis eines Mausmodells der akuten allergischen Atemwegsentszündung, welche durch die intraperitoneale Injektion von Ovalbumin (OVA) und Aluminiumhydroxid mit anschließender OVA-Aerosol-Exposition induziert wurde. Die entsprechende Kontrollgruppe erhielt, anstelle des OVA-Aerosols, ein PBS-Aerosol. Um die Zellkörper sensorischer atemwegsinnervierender

Neurone zu markieren, wurde ein fluoreszierender Farbstoff orotracheal verabreicht, der retrograd zum vagalen Ganglion gelangte. Fluoreszierende Neurone wurden nach Gewebedissoziation mit einer Glaskapillare geerntet und der single-cell RT-PCR zugeführt. Auf diesem Weg konnte anhand von single-cell-RT-PCR-Analysen, die Expression des FGF-Rezeptor1 IIIc in C-Faser-Neuronen des Ggl. nodosum von Mäusen mit und ohne Atemwegsinfektion beschrieben werden. Untersuchungen der mRNA-Expression der FGF-Rezeptor1-IIIc-Liganden mittels standard- und quantitativer RT-PCR demonstrieren, dass verschiedene FGFs in der Mauslunge exprimiert werden, und dass in vielen Fällen eine allergeninduzierte Regulation der mRNA-Expression stattfindet. Der Nachweis von FGF2, der in Bezug auf Asthma bronchiale am intensivsten diskutierte FGF, konnte mithilfe der Immunhistochemie und Western Blot-Analyse in der Mauslunge auf Proteinebene vervollständigt und das respiratorische Epithel als Synthesequelle dargestellt werden. Außerdem konnten anhand eines Neuriten-Auswachsassays funktionelle Hinweise auf einen neurotrophen Effekt von FGFs auf vagale sensorische Neurone erzielt werden. Zusammenfassend weisen unsere Daten darauf hin, dass das FGF-FGFR1-IIIc-System eine Kommunikation zwischen Lunge und sensorischem Nervensystem erlaubt und infolge der allergischen Entzündung einer Regulation unterliegt. Diese Erkenntnisse stellen die essenzielle Grundlage zukünftiger Untersuchungen dar, in denen geklärt werden soll, ob und auf welchem Weg die FGF-Familie die Exzitabilität der bronchopulmonalen C-Faser-Neurone unmittelbar oder nachhaltig beeinflusst sowie ferner ein Target für die zukünftige Asthmathe- rapie darstellt.

Dr. Rebecca Jurisch

Danksagung

Ich danke herzlichst Prof. Dr. Wolfgang Kummer und Dr. Christina Nassenstein sowie dem ganzen Team der Arbeitsgruppe Kardiopulmonale Neurobiologie der Anatomie und Zellbiologie Gießen für die Betreuung meiner Doktorarbeit.

Literatur

- [1] Kay AB. Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 893–910
- [2] Murphy KR et al. Inflammation and the late phase reaction in asthma: the effect of polymorphonuclear leukocyte depletion on airways obstruction and bronchial hyperreactivity in an animal model. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 48–53
- [3] Nassenstein C et al. Neuroimmune crosstalk in asthma: dual role of the neurotrophin receptor p75NTR. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1089–1096
- [4] Cockcroft DW et al. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 551–559
- [5] Udem B J et al. Airway nerves and dyspnea associated with inflammatory airway disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 167: 36–44
- [6] Verleden GM. Neural mechanisms and axon reflexes in asthma. Where are we? *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 1247–1257
- [7] Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature* 2003; 426: 517–524
- [8] Barnes PJ. Overview of neural mechanisms in asthma. *Pulm Pharmacol* 1995; 8: 151–159
- [9] Barnes P J. Asthma as an axon reflex. *Lancet* 1986; 1: 242–245
- [10] Barnes P J. Modulation of Neurotransmission in Airways. *Physiol Rev* 1992; 72: 699–729
- [11] Redington AE et al. Basic fibroblast growth factor in asthma: measurement in bronchoalveolar lavage fluid basally and following allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 384–387
- [12] Bissonnette ÉY et al. Fibroblast growth factor-2 is a sputum remodeling biomarker of severe asthma. *J Asthma* 2014; 51: 119–126