Auszeichnung

# Doktorandenpreis 2013 der Deutschen Lungenstiftung

Im Rahmen des 54. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin wurde im März der mit 6000 € dotierte Doktorandenpreis der Deutschen Lungenstiftung verliehen. Der Preis für die beste klinische Arbeit wurde geteilt. Ausgezeichnet wurden Dr. Elena Matrosovich, Nürnberg, für ihre Dissertation mit dem Titel „Einfluss der Zielvolumenfunktion bei der nichtinvasiven Positivdruck-Beatmung auf die Schlafqualität" und Dr. Benjamin Waschki, Großhansdorf. Der Preis für die beste experimentelle Arbeit ging an Dr. Helen Meyer-Martin, Mainz. Den Inhalt ihrer Doktorarbeiten haben B. Waschki und H. Meyer-Martin kurz zusammengefasst.

## Körperliche Inaktivität ist der stärkste Prädiktor für die Mortalität von Patienten mit COPD: Eine prospektive Kohortenstudie [1–2]

*Dr. Benjamin Waschki*

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine bedeutsame und in ihrer Häufigkeit zunehmende Ursache für Morbidität und Mortalität weltweit. Zusätzlich zur persistierenden und fortschreitenden Atemwegsobstruktion ist die COPD charakterisiert durch Komorbiditäten, wie z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Muskelabbau und Depressionen [3]. Klinische Parameter wie der Ernährungszustand, der Schweregrad der Dyspnoe und die körperliche Belastbarkeit sind neben der Atemwegsobstruktion als relevante Prädiktoren der Mortalität etabliert worden.

Patienten mit COPD weisen – unabhängig vom Nikotinkonsum – eine deutlich erhöhte Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen auf, bis zu einem Drittel aller Patienten verstirbt daran [4]. Bisher wurde jedoch keine nichtinvasive Methode zur kardiovaskulären Prognoseabschätzung von ambulanten COPD-Patienten untersucht. Auch die prognostische Aussagekraft von Fettgewebshormonen wie dem Adiponektin, welches bei Patienten mit COPD erhöht ist [5] und eine prognostische Bedeutung bei Gesunden hat [6], ist bei der COPD bislang unbekannt. Die körperliche Aktivität, definiert als jeglicher durch Muskeltätigkeit hervorgerufener Energieverbrauch [7], ist ab dem mittleren Stadium der COPD deutlich reduziert [8] und ein bedeutsamer Prädiktor der Mortalität von Gesunden [9]. Bisher war die prognostische Aussagekraft der objektiv gemessenen körperlichen Aktivität zur Vorhersage der Sterblichkeit bei Patienten mit COPD noch nicht untersucht worden.

Die Ziele dieser Dissertation lauteten:

1. den prognostischen Wert von objektiv gemessener körperlicher Aktivität von Patienten mit COPD zu bestimmen und mit einem breiten Spektrum von etablierten Prädiktoren der Mortalität zu vergleichen,
2. die prognostische Bedeutung von nichtinvasiven Parametern des kardiovaskulären Status, inflammatorischer Blutparameter und Fettgewebshormonen zu evaluieren und
3. das beste Vorhersagemodell unabhängiger Risikofaktoren für die Mortalität von COPD-Patienten zu identifizieren.

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurden 170 ambulante Patienten mit COPD aller Schweregrade umfassend untersucht. Die körperliche Aktivität im häuslichen Alltag wurde mit einem gut validierten Multisensor-Armband, welches Aktivitätsparameter wie den Energieumsatz und die Schrittzahl bestimmen kann, für die Dauer von 5–6 Tagen gemessen. Der Energieumsatz wurde korrigiert für den Ruheumsatz als Physical Activity Level (PAL; der gesamte tägliche Energie geteilt durch den Ruheumsatz) angegeben. Zusätzlich wurde ein breites Spektrum an etablierten und potenziellen Prädiktoren der Mortalität gemessen: Lungenfunktion ($FEV_1$ und IC/TLC), körperliche Belastbarkeit (6-Minuten-Gehtest), globale Herzfunktion (NT-proBNP im Serum), echokardiografische Rechtsherzfunktion (Tei-Index), systolische Linksherzfunktion (Ejektionsfraktion) und diastolische Linksherzfunktion (Verhältnis der transmitralen E- zur A-Welle), allgemeine Arteriosklerose (Knöchel-Arm-Index mittels Dopplersonografie), Body-Mass-Index, Muskelstatus (fettfreie Masse in der Bioimpedanzmessung), systemische Inflammation (hs-CRP, Interleukin-6, Fibrinogen), Adipokine (Adiponektin und Leptin) sowie die Lebensqualität, Dyspnoe und depressive Symptome (St. George Respiratory Questionnaire, modifizierte Dyspnoeskala des Medical Research Council und Beck'sches Depressionsinventar). Zudem wurden etablierte prognostische Indices, wie z.B. der BODE- und ADO-Index, berechnet.

Während einem medianen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten verstarben 26 Patienten (15,4%). Verglichen mit den Überlebenden wiesen die Verstorbenen zu Studienbeginn eine schlechtere Lungenfunktion, reduzierte körperliche Aktivität, geringere körperliche Belastbarkeit, einen schlechteren Ernährungs- und Muskelstatus, beeinträchtigte Rechtsherzfunktion, höhere NT-pro-BNP-Werte, einen niedrigeren Knöchel-Arm-Index, höhere Adiponektin-Spiegel, höhergradigere Dyspnoe, schlechtere Lebensqualität und höhere Mortalitäts-Risiko-Indices auf. Anhand der WHO-Kategorisierung des PAL in eine aktive, wenig aktive und sehr inaktive Lebensweise zeigten sich Unterschiede in der 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Cox-Regressionsanalysen zeigten einen linearen Zusammenhang sowohl des PAL als auch der täglichen Schrittzahl mit der Überlebenswahrscheinlichkeit. So war jeder Abfall um 1845 Schritte pro Tag assoziiert mit einer Verdopplung des relativen Sterberisikos. Verglichen mit den etablierten Prädiktoren zeigten der PAL und die Schrittzahl die beste Möglichkeit, zwischen Überleben und Versterben zu diskriminieren.

Desweiteren waren ein verringerter Knöchel-Arm-Index, ein erhöhter rechtsventrikulärer Tei-Index, höhere Adiponektin-Spiegel und niedrigere Leptin-Spiegel mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Mit einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnte gezeigt werden,

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

dass der PAL, der Adiponektin-Spiegel und ein Knöchel-Arm-Index <1 zusammen das beste Modell unabhängiger Prädiktoren der Mortalität bilden. Dieses Modell erzielte eine bessere Diskriminierung zwischen Versterben und Überleben als die existierenden prognostischen Indices.

Diese Untersuchung konnte erstmals zeigen, dass objektiv gemessene körperliche Aktivität im Vergleich mit einem breiten Spektrum etablierter prognostischer Marker der stärkste Prädiktor für die Mortalität von Patienten mit COPD ist. Eine mögliche Erklärung für diese Überlegenheit könnte sein, dass die körperliche Aktivität eine Art Integral aus verschiedenen Organfunktionen bildet und somit auch andere prognostisch relevante Informationen enthält. Die biologischen Folgen körperlicher Inaktivität sind komplex. Auswirkungen auf verschiedene inflammatorische Prozesse im menschlichen Körper werden aktuell intensiv untersucht. Diese Arbeit ist eine Bestätigung der gegenwärtigen GOLD-Leitlinie, die regelmäßige körperliche Aktivität als elementare therapeutische Massnahme für Patienten mit COPD aller Schweregrade ansieht [3].

Zudem konnten weitere neue Mortalitätsprädiktoren bei COPD identifiziert werden. Adiponektin und Leptin sind Gewebshormone, die in inflammatorischen, diabetischen und atherogenen Prozessen eine Rolle spielen. Die vorliegende Untersuchung konnte zeigen, dass hohe Adiponektin-Spiegel mit der Gesamtmortalität von Patienten mit COPD assoziiert sind.

Der im klinischen Alltag einfach anzuwendende Knöchel-Arm-Index, berechnet als Quotient aus dem systolischem Blutdruck an den Sprunggelenken und dem der Arme, stellt einen Messwert der arteriellen Verschlusskrankheit und der generalisierten Atherosklerose dar. Zudem weist ein erniedrigter Wert auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in der Allgemeinbevölkerung hin [10]. Die eigene Untersuchung zeigt die prognostische Bedeutung des Knöchel-Arm-Index bei COPD-Patienten als Ausdruck des erhöhten kardiovaskulären Risikos.

Strukturelle Veränderungen des rechten Ventrikels bei schwergradiger COPD sind häufig und zudem mit erhöhter Mortalität verbunden [11–12]. Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass auch eine subklinische rechtsventrikuläre Dysfunktion mit dem Überleben von ambulanten Patienten mit COPD aller Schweregrade assoziiert ist. Zuletzt konnte gezeigt werden, dass ein Index bestehend aus körperlicher Aktivität, Adiponektin und Knöchel-Arm-Index das beste Modell unabhängiger Prädiktoren für Mortalität bildet und eine bessere prognostische Aussagekraft als etablierte Risiko-Indices, wie der BODE-Index, aufweist. Dieses Modell deckt unterschiedliche Aspekte der Erkrankung ab, welche durch die bisher existierenden Modelle nicht berücksichtigt werden. Allerdings muss dieser Index vor einer Empfehlung für den klinischen Gebrauch in einer externen Kohorte noch validiert werden.

### Literatur


1 Waschki B, Kirsten A, Holz O et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. Chest 2011; 140: 331–342
2 Waschki B. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. Dissertation. Universität Hamburg; 2013
3 Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med 2012; 187: 347–365
4 Decramer M and Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. The Lancet Respiratory Medicine 2013; 1: 73–83
5 Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T et al. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. Chest 2007; 132: 135–140
6 Poehls J, Wassel CL, Harris TB et al. Association of adiponectin with mortality in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. Diabetologia 2009; 52: 591–595
7 Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. Med Sci Sports Exerc 2009; 41: 1510–1530
8 Watz H, Waschki B, Meyer T et al. Physical activity in patients with COPD. Eur Respir J 2009; 33: 262–272
9 Manini TM, Everhart JE, Patel KV et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. JAMA 2006; 296: 171–179
10 Fowkes FG, Murray GD, Butcher I et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA 2008; 300: 197–208
11 Stuart-Harris CH, Hanley T. Chronic bronchitis, emphysema and cor pulmonale. Bristol: John Wright and Sons; 1957
12 Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. Am Rev Respir Dis 1979, 119: 895–902


## Evaluation eines humanisierten Mausmodells der allergischen Atemwegsentzündung

*Dr. Helen Meyer-Martin*

Aus der zunehmenden Prävalenz allergischer Erkrankungen ergibt sich ein erhöhter Bedarf an Grundlagenforschung im Bereich von Allergie und Asthma sowie der Entwicklung innovativer Therapiestrategien. In dieser Dissertation wurden die immundefizienten Mausstämme NOD-Scid und NOD-Scid-γc als vielversprechender translationaler Schritt zwischen dem reinen Tiermodell und der Erprobung neuer Therapieansätze in klinischen Studien beleuchtet. Im experimentellen Verlauf der Arbeit wurde ein humanisiertes Mausmodell der allergischen Atemwegsentzündung zunächst in immundefizienten NOD-Scid- und darauffolgend in NOD-Scid-γc-Mäusen etabliert. Diese Mausstämme zeichnen sich durch das Fehlen von B- und T-Zellen aus. Im NOD-Scid-γc-Stamm resultiert aus einer zusätzlichen Mutation des Gens für die γ-Kette des IL-2 Rezeptors der Verlust muriner NK-Zellen, was die Immunität in diesem Stamm weiter herabsetzt und eine Humanisierung erleichtert. Die Humanisierung der Mäuse erfolgte durch die intraperitoneale Injektion von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMCs), die unter Anwendung der Ficoll-Dichtezentrifugation aus dem Probandenblut isoliert wurden. Für die Gewinnung der PBMCs wurden Asthma-Patienten mit einer hochgradigen Sensibilisierung gegen Birkenpollen herangezogen. Während sich für den NOD-Scid-Stamm 80-mal 106 PBMCs als angemessene Transferzahl erwiesen, reichten für die Rekonstitution des NOD-Scid-γc-Stammes 5-mal 106 PBMCs aus. Eine Analyse der Tiere erfolgte 24 Tage nach Injektion der humanen Zellen im Anschluss an eine nasale Provokation der Atemwege mit Birkenallergen an den Tagen 20–22. Der Transfer der PBMCs allergischer Asthmatiker führte besonders nach additiver Applikation des Birkenallergens sowie des humanen rekombinanten Zytokins IL-4 und darauffolgender nasaler Provokation mit Allergenen zu einer starken pulmonalen Entzündung.

Die nasale Provokation mit Birkenallergen nach PBMC-Transfer erwies sich für das Aufkommen der Entzündung als unbedingt erforderlich. Eine Provokation mit PBS (Phosphate buffered Saline) mündete in einer herabgesetzten Inflammation ohne Atemwegsüberempfindlichkeit (AHR), reduzierten Zellzahlen in der bron-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

choalveolären Lavage (BAL) sowie verminderten Frequenzen humaner Zellen in den Lungen von Versuchstieren, die mit PBMCs von Birkenpollenallergikern rekonstituiert wurden. Die Allergenabhängigkeit des etablierten Modells wurde anhand von Experimenten untermauert, die verdeutlichten, dass ein Transfer von PBMCs nichtallergischer Probanden trotz Zugabe des Allergens und humanem IL-4 keine Atemwegsinflammation auslöste. Bei den humanen Zellen, die an Tag 24 nach Rekonstitution in den Mäusen detektiert werden konnten, handelte es sich hauptsächlich um T-Zellen. Depletionsexperimente, in denen nach Gewinnung der PBMCs aus dem Blut der Probanden verschiedene T-Zellsubpopulationen ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) eliminiert wurden, führten zu dem Befund, dass die allergische Atemwegsentzündung in dem System von humanen $CD4^+$-T-Zellen ausgelöst wurde.

Nach der Etablierung des humanisierten Mausmodells der allergischen Atemwegsentzündung wurde das System zur Analyse des suppressionsfördernden Potenzials des HIV-1-Hüllproteins gp120 genutzt. Die Hypothese, dass gp120 regulatorische T-Zellen (Tregs) aktivieren und somit der Atemwegsinflammation entgegenwirken könnte, basierte auf einer 2009 veröffentlichten Studie (Becker et al. 2009; Blood 114: 1263–1269), in der die von humanen Treg vermittelten antiinflammatorischen Effekte des gp120 bereits nachgewiesen werden konnten. Die Applikation von gp120 führte in dem etablierten Testsystem zu einer Reduktion der Atemwegsinflammation. Dies äußerte sich in einer Aufhebung der AHR, verminderten Zellzahlen in der BAL sowie dem reduzierten Einstrom humaner T-Zellen in die Lungen der mit PBMCs von Birkenpollenallergikern rekonstituierten Tiere. Die antiinflammatorische Wirkung des gp120 war strikt von der Anwesenheit regulatorischer T-Zellen innerhalb der für die Humanisierung genutzten PBMCs abhängig. Eine Depletion der Tregs vor Transfer in die Mäuse führte zum Verlust der antiinflammatorischen Effekte des Proteins. Diese Ergebnisse sprechen für die Modulation regulatorischer T-Zellen als vielversprechende Maßnahme in der Therapie allergischer Erkrankungen. Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse eröffnen innovative Ansätze zur Analyse neuer Therapiestrategien in einem Testsystem, das die Erforschung humaner Zellinteraktionen sowie die Wirkung potenzieller Arzneistoffe auf humane Zellen unter In-vivo-Bedingungen erlaubt.