

Aus der Medizinischen Klinik V
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
Direktor: Prof. Jürgen Behr

**Molekulare und klinische Marker zur Diagnose und Ergebnisvorhersage
chronischer Lungenerkrankungen**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Innere Medizin

Vorgelegt von
Dr. med. Katrin Milger-Kneidinger
2018

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	3
1.1 ASTHMA BRONCHIALE	4
1.2 PULMONALE HYPERTONIE.....	5
1.3 LUNGENTRANSPLANTATION UND CHRONISCHE ABSTOßUNG.....	7
2. ERGEBNISSE	9
2.1 IDENTIFIZIERUNG EINER MICRORNA BASIERTEN BIOMARKER-SIGNATUR FÜR ALLERGISCHES ASTHMA	9
2.2 IDENTIFIZIERUNG VON PROGNOSEFAKTOREN BEI PULMONALER HYPERTONIE.....	11
2.2.1 Ätiologische Subgruppen als Prognosefaktor der pulmonalen Hypertonie	11
2.2.2 Hämodynamik und Vasoreagibilitätstestung als Prognosefaktoren bei IPAH	13
2.2.3 Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung beim 6-min-Gehtest als Prognosefaktoren bei CTEPH.....	16
2.2.4 Glykiertes Hämoglobin A1c als Prognosefaktor bei CTEPH.....	18
2.2.5 Chronisch intermittierende hypobare Hypoxie als möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer PH.....	20
2.3. GRÖßE DER LUNGENVOLUMINA PROGNOSEFAKTOR BEI LUNGENTRANSPLANTIERTEN PATIENTEN MIT CLAD.....	22
ZUSAMMENFASSUNG	24
LITERATURVERZEICHNIS.....	26
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	28
ANHANG.....	30

1. Einleitung

Die exakte Diagnose einer chronischen Lungenerkrankung erfordert z.T. schwierige Abgrenzungen, wie beispielsweise die Differenzialdiagnose der obstruktiven Lungenerkrankungen Asthma und COPD deutlich macht. Daher besteht ein großer klinischer Bedarf neue diagnostische Biomarker zu etablieren. Die korrekte Diagnose der Lungenerkrankung erlaubt jedoch häufig noch keine Aussage über deren individuellen Verlauf und die Prognose des Patienten. Diese kann stark variieren von längerfristig stabilen bis hin zu rasch fatalen Verläufen. Aus diesem Grund ist es wichtig prädiktive Marker zu etablieren, um gefährdete Patienten rechtzeitig zu erkennen und weiterführenden Therapien zuführen zu können.

Daher kommen in diesem Habilitationsprojekt einerseits translationale Ansätze zur Entdeckung neuer molekularer Biomarker zum Einsatz andererseits werden etablierte klinische Parameter auf ihre Eignung und prognostische Vorhersagekraft untersucht.

Chronische Lungenerkrankungen sind weltweit aufgrund hoher Prävalenz und Mortalität von großer Bedeutung. Global sind 1 Milliarde Menschen betroffen und 7% der jährlichen Todesfälle (4.2mio) sind durch chronische Lungenerkrankungen verursacht (1). Aufgrund ihrer hohen Prävalenz und/oder ungünstigen Prognose zählen zu den wichtigsten chronischen Lungenerkrankungen u.a. das Asthma bronchiale, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) und die pulmonale Hypertonie. Es besteht ein großer Bedarf das Verständnis krankheitsspezifischer und möglicher gemeinsamer Mechanismen dieser Erkrankungen zu verbessern, um gezielte Interventionen mit effektiveren Medikamenten zu entwickeln. Zu den wichtigsten zukünftigen Arbeitsbereichen gehören neue diagnostische Technologien und sowie neue Therapien, welche Präzisionsmedizin ermöglichen (2).

Chronische Lungenerkrankungen sind komplexe Erkrankungen. Daher bedarf es der Integration verschiedener Informationen (biologisch, klinisch, radiologisch, Umwelt, etc.), um eine korrekte Diagnose zu stellen und die bestmögliche Behandlungsoption für den individuellen Patienten zu finden (2).

Biomarker sind charakteristische biologische Merkmale, die objektiv gemessen werden können, um sie als Indikator für normale biologische Prozesse, pathogene Veränderungen oder pharmakologische Antworten auf eine therapeutische Intervention heranzuziehen (3).

Im ursprünglichen Sinne sind auch physiologische Kenngrößen wie Körpertemperatur, Blutdruck oder Herzfrequenz als Biomarker anzusehen. Im heutigen Sprachgebrauch wird jedoch der Begriff Biomarker meistens für Moleküle verwendet, die aus Blut oder anderen Körperflüssigkeiten bestimmt werden. Daher wird im Folgenden bzgl. physiologischer Kenngrößen von klinischen Markern gesprochen, wohingegen der Begriff Biomarker für molekulare Marker verwendet wird. Zudem wird unterschieden zwischen diagnostischen Markern, welche helfen die Diagnose einer Erkrankung zu stellen und prognostischen Markern, welche Aussagen über den zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf erlauben.

Prognostische klinische Marker sind wichtig um eine Phänotypisierung verschiedener Verlaufsformen der Erkrankung vorzunehmen und bestehende Therapieoptionen optimal einzusetzen. Beispielsweise sollten Patienten mit aggressiver, rasch fortschreitender Lungenerkrankung rechtzeitig zur Transplantation gelistet werden. Solche Marker können jedoch auch für die Entwicklung neuer Therapien bedeutsam sein, da sie als Surrogat-Endpunkt für Morbidität und Mortalität in Studien eingesetzt werden können.

Molekulare Marker sind in der heutigen Medizin von großem Interesse, da sie Erkrankungsprozesse auf molekularer Ebene repräsentieren und so eine genauere Typisierung der Erkrankung erlauben als dies durch phänotypische Merkmale allein erreichbar ist. Dies ist die Voraussetzung für eine individuelle, gezielte Behandlung des Patienten im Sinne der Präzisionsmedizin wie sie heute bereits im Bereich des Lungenkarzinoms möglich ist und auch bei o.g. chronischen Lungenerkrankungen vielversprechend erscheint. Ziel ist die frühe Vorhersage der Medikamenteneffektivität und Sicherheit, sodass ineffiziente Behandlungen und Toxizität verhindert sowie die Kosten reduziert werden.

1.1 Asthma bronchiale

Das Asthma bronchiale ist ein Syndrom mit vielfältigen Facetten, die in ihrer Gesamtheit eine der häufigsten chronischen Erkrankungen überhaupt darstellen, mit steigender Prävalenz. In Deutschland erkranken 10% der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens an Asthma (2). Die Erkrankung ist charakterisiert durch die chronische Entzündung der Atemwege, welche mit einer Atemwegshyperreagibilität und einer variablen, meist reversiblen Atemwegsobstruktion einhergeht. Die Diagnose kann insbesondere bei Kindern wegen

fehlender Mitarbeitsmöglichkeit und älteren Patienten wegen Häufigkeit der COPD als Differenzialdiagnose schwierig sein. Des Weiteren wird Asthma heutzutage als eine heterogene Erkrankung anerkannt, welche verschiedene Erkrankungsphänotypen umfasst, die anhand klinischer und molekularer Charakteristika definiert werden können und unterschiedlich auf Therapien ansprechen. Beispielsweise spricht das klassische frühauftretende allergische Asthma gut auf eine Steroidtherapie an, während andere Phänotypen wie das neutrophile oder das Adipositas-assoziierte Asthma nicht auf diese Therapie ansprechen. Daher besteht eine große Notwendigkeit molekulare Krankheitsmarker zu erforschen, die bei der Diagnose der Erkrankung und der Differenzierung verschiedener Phänotypen helfen können.

1.2 Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie ist eine progressive Erkrankung heterogener Ätiologie, welche definiert ist durch einen erhöhten mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP) von ≥ 25 mmHg. Sie wird in fünf ätiologische Gruppen unterteilt (siehe Tabelle 1), wobei die Gruppe-1, die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) darstellt, welche zudem durch Erhöhung pulmonal-vaskulären Widerstands (PVR) von > 3 Wood Einheiten (WU) gekennzeichnet ist.

Tabelle 1: Ätiologische Einteilung der pulmonalen Hypertonie

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie
1.1 Idiopathisch
1.2 Hereditär
1.2.1 BMPR2 Mutationen
1.2.2 Andere Mutationen
1.3 Medikamenten- und Toxin-induziert
1.4 Assoziiert mit
1.4.1 Kollagenose
1.4.2 HIV Infektion
1.4.3 Portale Hypertonie
1.4.4 Angeborener Herzfehler
1.4.5 Schistosomiasis
1'. Pulmonal veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonal-kapilläre Hämangiomatose
1''. Persistierende Pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung
3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/ oder Hypoxie
4. Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie und andere pulmonal-arterielle Obstruktionen
4.1 Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie
4.2 Andere pulmonal-arterielle Obstruktionen
5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus

Tabelle 1: Adaptiert aus (4).

Die vorliegenden Untersuchungen beschäftigen mit dem prognostischen Vergleich aller fünf Gruppen. Zudem werden einzelne Prognosefaktoren bei der PAH (Gruppe-1), sowie der chronischen thromboembolischen PH (CTEPH, Gruppe-4), welche durch wiederholte Embolisierung der Lungenstrombahn bei fehlender Thrombusauflösung und nachfolgenden Umbauprozessen der Lungenstrombahn entsteht, genauer untersucht.

Um die Diagnose einer PAH oder CTEPH zu stellen, ist eine invasive Messung der Hämodynamik mittels Rechtsherzkatheter essenziell. Bei Patienten mit idiopathischer, hereditärer oder Medikamenten-induzierter PAH sollte zudem während des Rechtsherzkatheters eine Vasoreagibilitätstestung durchgeführt werden, welche das langfristige Ansprechen auf eine Therapie mit Kalziumantagonisten vorhersagt. Liegt eine signifikante Ansprache in der akuten Testung vor, so ist ein Therapieversuch mit hochdosierten Kalziumantagonisten indiziert. Die Vasoreagibilitätstestung ist daher ein klassischer klinischer Marker, der ein personalisiertes therapeutisches Vorgehen erlaubt. Aufgrund der nötigen technischen Ausstattung, des Zeitaufwandes und der nötigen Expertise ist die Vasoreagibilitätstestung mit iNO aktuell nur an spezialisierten Zentren in Industrieländern durchführbar und die Entwicklung einfacherer Testverfahren ist wünschenswert.

Die CTEPH stellt eine wichtige Differenzialdiagnose der PAH dar. Therapeutisch liegt, sofern chirurgisch erreichbar, mit der pulmonalen Endarteriektomie (PEA) eine möglicherweise kurative Behandlungsoption der CTEPH vor. Operierte Patienten weisen eine hohe Überlebensrate und sehr gutes Langzeitüberleben auf. Jedoch kommt es vor, dass trotz Operation eine residuelle pulmonale Hypertonie verbleibt (post-PEA-PH) und diese stellt den wesentlichen Risikofaktor für Mortalität und Belastungseinschränkung dieser Patienten dar. Prädiktoren des funktionellen Ergebnisses nach PEA sind in der klinischen Praxis wichtig. Daher ist es von großem Interesse klinisch relevante klinische Marker und Biomarker zu identifizieren, die das funktionelle Ergebnis nach PEA vorhersagen können.

Eine chronische Hypoxie wie sie bei langfristigem Aufenthalt in großer Höhe auftritt, stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie dar. Neben der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion, welche bereits bei akuter Hypoxie auftritt, kommt es bei chronischer Hypoxie zu Umbauprozessen in den Pulmonalarterien mit Verdickung der Adventitia und Media sowie Neumuskularisierung von zuvor nicht-muskularisierten präkapillären Gefäßen. Dies bedingt einen bleibenden Anstieg des PAP

auch nach Rückkehr in die Normoxie. Im Rahmen der touristischen und wirtschaftlichen Erschließung der Alpen und anderer Berge ist eine zunehmende Anzahl von Menschen einer chronisch intermittierenden hypobaren Hypoxie ausgesetzt, da sie in großer Höhe arbeiten, jedoch im Flachland leben. Während die Auswirkung einer akuten und chronischen Hypoxie auf den Lungengefäßkreislauf bereits gut untersucht sind, so ist der Einfluss einer chronisch intermittierenden hypobaren Hypoxie auf den PAP bislang kaum untersucht worden und es ist nicht klar ob diese Exposition einen Risikofaktor für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie darstellt.

1.3 Lungentransplantation und chronische Abstoßung

Weil aktuell regenerative Therapieansätze für Lungenerkrankungen nicht zur Verfügung stehen, ist die Lungentransplantation die letzte Therapieoption für eine Vielzahl von chronischen Lungenerkrankungen im Endstadium.

Obgleich die Lungentransplantation aufgrund des Organmangels vergleichsweise selten durchgeführt wird, stellt dies medizinisch und wissenschaftlich sowie ökonomisch ein bedeutendes Gebiet dar. Einerseits muss aufgrund der Organknappheit und der hohen Kosten der Behandlung, ein optimales Ergebnis erzielt werden; andererseits begrenzen Folgeerkrankungen den Langzeiterfolg, deren Entstehung jedoch im Gegensatz zu anderen chronischen Lungenerkrankungen, von Beginn an der ärztlichen Beobachtung zugänglich ist und so Modellcharakter für andere Erkrankungen haben könnte.

Obwohl die Lungentransplantation kurz- und mittelfristig gute Therapieerfolge zeigt, bleiben die Ergebnisse langfristig jedoch deutlich hinter denen anderer Organtransplantationen zurück. So wird nach Lungentransplantation aktuell ein 5-Jahres-Überleben von nur ungefähr 55% erreicht (5). Grund hierfür ist die chronische Dysfunktion der transplantierten Lunge (chronic lung allograft dysfunction, CLAD), welche der wichtigste Faktor für das eingeschränkte Langzeitüberleben ist. Ursächlich werden hierfür frühe Organschäden, akute zelluläre, humorale und chronische Abstoßungsreaktionen sowie Infektionen diskutiert. Auch bezüglich der CLAD wurde in den letzten Jahren klar, dass es sich um eine heterogene Erkrankung handelt und die Differenzierung verschiedener Erkrankungsphänotypen wichtig ist, um erfolgreiche Behandlungsstrategien im Sinne der Präzisionsmedizin entwickeln zu können.

Abbildung 1 gibt eine Übersicht über verschiedenen Arten von Biomarkern bei chronischen Lungenerkrankungen sowie eine Einordnung der in vorliegenden Arbeit untersuchten Parameter.

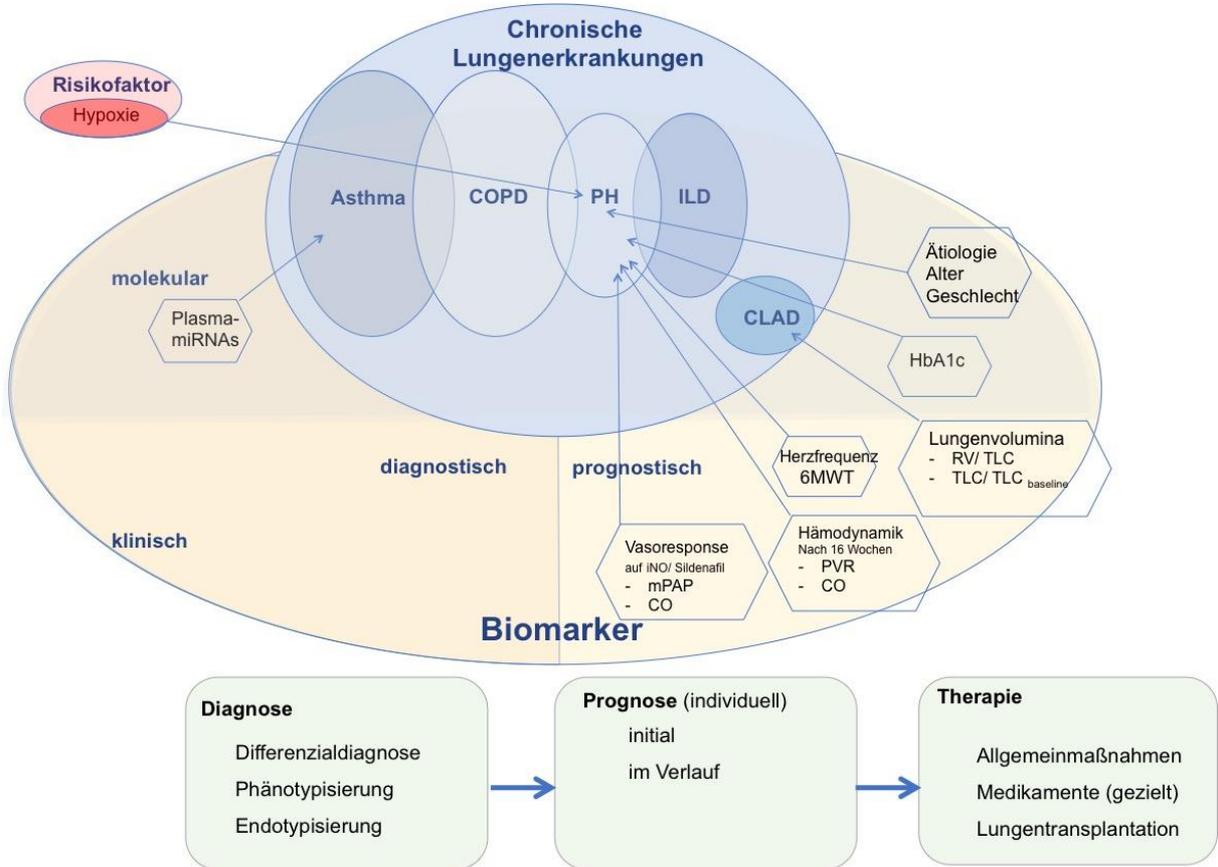


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Bedeutung von Biomarkern bei chronischen Lungenerkrankungen mit Einordnung der hier untersuchten Parameter. COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease = Chronische Obstruktive Lungenerkrankung, PH: Pulmonale Hypertonie, ILD: Interstitial Lung disease = Interstitielle Lungenerkrankung, CLAD: Chronische Lungenallograftdysfunktion, miRNA – microRNA, mPAP: mean pulmonary artery pressure= mittlerer pulmonalarterieller Druck, CO: Cardiac Output= Herzzeitvolumen, PVR: Pulmonary Vascular Resistance= Pulmonaler Gefäßwiderstand, 6MWT: 6-min-Gehtest, TLC: Totale Lungenkapazität, HbA1: Glykohämoglobin.

2. Ergebnisse

2.1 Identifizierung einer microRNA basierten Biomarker-Signatur für allergisches Asthma

MicroRNAs regulieren die Genexpression auf der posttranslationalen Ebene. Studien haben gezeigt, dass die Expression von microRNAs beim Asthma sowohl in experimentellen Studien als auch bei Patienten verändert ist. Weil im Blut zirkulierende microRNAs sehr stabil sind, stellen sie attraktive Kandidaten für die Entwicklung eines Biomarkers dar. Da microRNAs von Tieren zu Menschen stark konserviert sind, wurde ein translationaler Ansatz gewählt um im Plasma einen microRNA-basierten Biomarker für Asthma zu identifizieren. Hierzu wurden Plasmaproben von zwei verschiedenen Mausmodellen des allergischen Asthmas, dem Ovalbumin-Modell und dem Hausstaubmilben-Modell (HDM), untersucht.

Das Ovalbumin-Modell, welches verwendet wurde besteht aus zwei Phasen, einer systemischen Sensibilisierung mittels intraperitonealer Allergengabe und einer Aerosolprovokation. Dieses Modell ermöglicht daher eine Kontrollgruppe mit allergischer Sensibilisierung aber ohne Asthmasymptome. Dagegen hat das HDM-Modell den Vorteil, dass es sich um ein beim Asthma relevantes Aeroallergen handelt, welches ausschließlich über die natürliche nasale Route zugeführt wird. Daher wird das HDM-Modell als realistischeres Modell eingestuft, jedoch erlaubt es nicht für die Sensibilisierung zu kontrollieren, da Sensibilisierung und Provokation gleichzeitig inhalativ erfolgen. Daher wurden beide Modelle eingesetzt um die Vorteile beider Charakteristika zu nutzen.

Die microRNA Profile der asthmatischen Tiere waren in beiden Modellen verändert. 10 microRNA-Ratios bestehend aus 13 microRNAs waren in den beiden Modellen ähnlich verändert und wurden daher in menschlichen Asthmakohorten, einer Trainingskohorte und einer Testkohorte, weiter untersucht. In der Trainingskohorte wurde aus diesen Kandidaten-microRNAs eine Biomarker-Signatur aus 5 microRNA-Ratios bestehend aus 7 microRNAs identifiziert. Diese Signatur zeigte eine gute Sensitivität und Spezifität in der Testkohorte wie anhand Grenzwertoptimierungskurve (Receiver Operating Characteristic, ROC-Kurve) deutlich wurde (Abbildung 2). Diese zeigte eine Fläche unter der Kurve (Area under the curve, AUC) von 0.92.

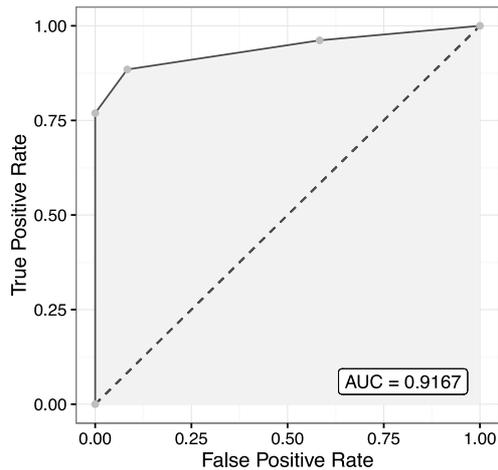


Abbildung 2: Receiver-Operating-Characteristics-Kurve (ROC-Kurve, Grenzwertoptimierungskurve) für die Testkohorte. AUC = Area under the ROC curve. Abbildung aus: (6)

Eine Korrelationsanalyse von klinischen Patientencharakteristika mit den microRNA-Ratios zeigte die Assoziationen bestimmter microRNA-Ratios mit der forcierten Vitalkapazität (Forced Vital Capacity, FVC % predicted, Abbildung 3) sowie mit der Einnahme von oralen Kortikosteroiden oder Antileukotrienen (nicht gezeigt). Dagegen zeigt das Vorliegen einer allergischen Rhinitis keinen Einfluss auf die gefundenen Marker. Letzteres ist wichtig, da eine Biomarker-Signatur spezifisch sein sollte für das Vorliegen eines allergischen Asthmas und nicht etwa eine Sensibilisierung oder anderer allergische Erkrankungen wie der allergischen Rhinitis anzeigen sollte.

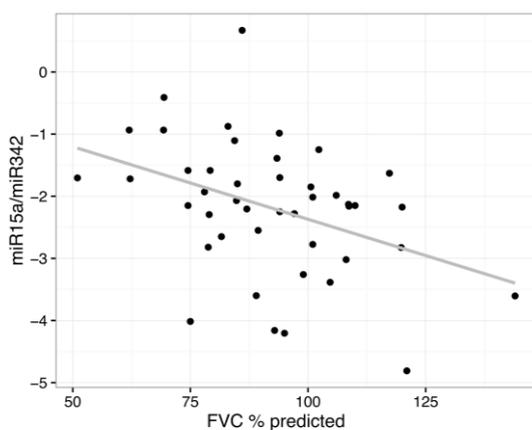


Abbildung 3: Korrelation von miR-15a/mir342-3p mit der forcierten Vitalkapazität (FVC) % predicted bei Patienten mit allergischem Asthma bronchiale ($r=0.402$; $P=.034$). Abbildung aus: (6)

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass die Expression bestimmter microRNAs sowohl in Mausmodellen des Asthmas als auch bei Patienten verändert ist. Diese könnten potenziell als diagnostischer Biomarker und/oder zur Subphänotypisierung geeignet sein und somit Ansätze der Präzisionsmedizin ermöglichen. Daher sollten die gefundenen Marker in weiteren Studien an größeren Kohorten untersucht werden.

Publikation:

Milger K, Götschke J, Krause L, Nathan P, Alessandrini F, Tufman A, Fischer R, Bartel S, Theis FJ, Behr J, Dehmel S, Mueller NS, Kneidinger N, Krauss-Etschmann S. Identification of a plasma miRNA biomarker-signature for allergic asthma: a translational approach. *Allergy*. 2017 Dec;72(12):1962-1971. doi: 10.1111/all.13205. Epub 2017 Jun 19.

2.2 Identifizierung von Prognosefaktoren bei pulmonaler Hypertonie

2.2.1 Ätiologische Subgruppen als Prognosefaktor der pulmonalen Hypertonie

Wie eingangs erläutert handelt es sich bei der pulmonalen Hypertonie um eine schwerwiegende, progressive Erkrankung. Obgleich fünf ätiologische Gruppen unterschieden werden (Siehe Tabelle 1), konzentrierten sich bislang die meisten Studien zum Überleben der Patienten nur auf die Gruppe 1 (pulmonal-arterielle Hypertonie). Daher wurde in der vorliegenden Studie das Langzeitüberleben ohne Lungentransplantation von Patienten mit pulmonaler Hypertonie jeglicher Ätiologie, sowie Einflussfaktoren hierfür, in einer großen prospektiven, monozentrischen Registerstudie an einem tertiären Referenzzentrum (Universitätsklinik Gießen) untersucht. Insgesamt wurden 2067 Patienten eingeschlossen (Gruppe 1 PAH: 685 Patienten, 33.1%; Gruppe 2 PH bei Linksherzerkrankung: 307 Patienten, 14.9%; Gruppe 3 PH bei Lungenerkrankungen: 546 Patienten, 26.4%; Gruppe 4: Chronische Thrombembolische PH: 459 Patienten, 22.2%; Gruppe 5 PH mit unklarem/ multifaktoriellen Mechanismus). Die mediane Nachverfolgungszeit der Patienten betrug 37 Monate. Die Unterschiede im Langzeitüberleben ohne Lungentransplantation waren hochsignifikant ($p < 0.001$, siehe Abbildung 4A) mit 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 88.2%, 72.2% und 59.4%, für Patienten mit PAH, im Vergleich zu 79.5%, 52.7% und 38.1%, für Patienten mit PH bei Lungenerkrankungen. Auch zeigten sich innerhalb der Gruppe 1 signifikante Unterschiede in den Überlebensraten zwischen den verschiedenen Subgruppen. So hatte

Patienten mit kongenitaler Herzerkrankung das beste Langzeitüberleben, während Patienten mit Kollagenose-assoziiierter PAH die schlechteste Überlebensrate hatten (Abbildung 4B)

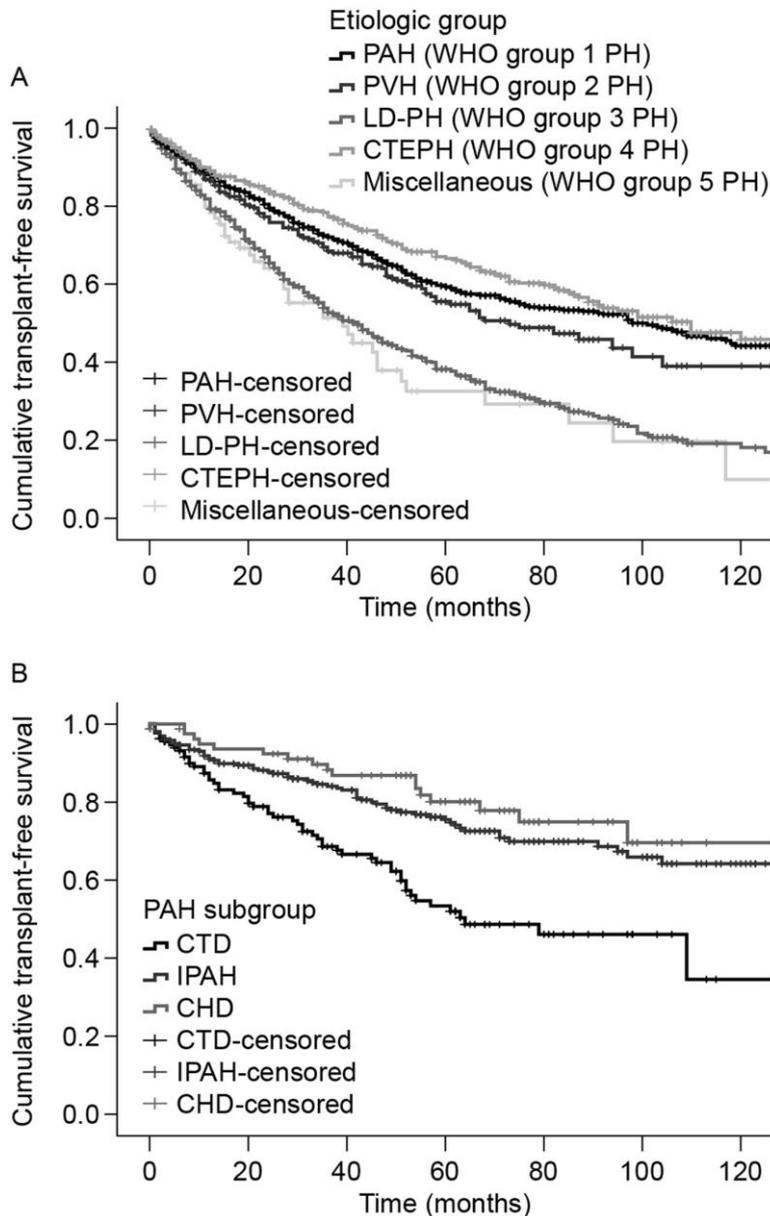


Abbildung 4: Kaplan–Meier Kurve für das transplantationsfreie Überleben: (A) Alle ätiologischen PH Gruppen (signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, log rank $p < 0.001$); (B) Die wichtigsten Subgruppen der PAH (Gruppe 1) (signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, log rank $p < 0.001$); CHD, congenital heart disease = kongenitale Herzerkrankung; CTEPH, chronisch thrombembolische Pulmonale Hypertonie; CTD, connective tissue disease= Kollagenose; IPAH, idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie; LD-PH, Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung; PAH, pulmonal-arterielle Hypertonie; PH, pulmonale Hypertonie; PVH, pulmonal-venöse Hypertonie. Abbildung aus: (7).

Höheres Alter der Patienten, männliches Geschlecht und geringe 6-min-Gehstrecke, aber nicht die funktionelle Klasse nach New York Heart Association (NYHA) waren in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse über alle PH-Gruppen signifikant mit einem schlechteren Überleben assoziiert. Zusammenfassend handelt es sich bei der vorliegenden Studie um das größte monozentrische Register für Pulmonale Hypertonie. Es zeigte sich, dass nicht alle Parameter, die in der klinischen Routine zur Verlaufs- und Risikobeurteilung der Patienten herangezogen werden, unabhängige Prädiktoren des Überlebens sind. Dies gilt z.B. für die NYHA Klasse, welche in der Gesamtkohorte weniger Vorhersagekraft bietet als Alter, Geschlecht und 6-min-Gehstrecke.

Publikation:

Gall H, Felix JF, Schneck FK, **Milger** K, Sommer N, Voswinckel R, Franco OH, Hofman A, Schermuly RT, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. J Heart Lung Transplant. 2017 Sep;36(9):957-967. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.016. Epub 2017 Feb 17.

2.2.2 Hämodynamik und Vasoreagibilitätstestung als Prognosefaktoren bei IPAH

Hämodynamische Parameter sind bei der pulmonalen Hypertonie nicht nur essenziell um die Diagnose zu stellen, sondern auch zur Abschätzung von Prognose und Therapiesteuerung wichtig. Jedoch werden in den aktuellen Leitlinien individuelle Änderungen der Hämodynamik nicht als prognostischer Faktor berücksichtigt. Zudem besteht keine Einigkeit bezüglich des Zeitpunktes wann eine invasive hämodynamische Reevaluation des Patienten durchgeführt werden sollte. Wir stellten die Hypothese auf, dass die Änderung der pulmonalen Hämodynamik in den ersten vier Monaten nach Diagnose und möglicher Therapieeinleitung Vorhersagekraft für den weiteren Verlauf der Erkrankung besitzt. Daher wurde untersucht ob kurzfristige Änderungen der Hämodynamik 16 Wochen nach Erstdiagnose einer PAH langfristige prognostische Relevanz haben. Es wurden 122 Patienten eingeschlossen, bei denen initial bei Diagnosestellung und Therapieeinleitung sowie 16 Wochen später eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung zur Messung der Hämodynamik durchgeführt worden war. Die pulmonal-vasoaktive Therapie wurde entsprechend der zum Zeitpunkt verfügbaren Optionen sowie Einschätzung des behandelnden Arztes mit einem PDE-5-Inhibitor, einem Endothelinrezeptorantagonisten oder einem inhalativen Prostanoid

als Mono- oder Kombinationstherapie durchgeführt. Durchschnittlich wiesen die Patienten initial eine schwere Erkrankung auf, was anhand eines erheblich erhöhten pulmonal-vaskulären Widerstandes (pulmonary vascular resistance, PVR) von $1109 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ deutlich wird. Auch waren die Patienten stark symptomatisch und in ihrer Belastbarkeit stark eingeschränkt, sodass 82% in der funktionellen World Health Organization (WHO)-Klasse III oder IV waren. Während der langfristigen Beobachtungszeit, welche durchschnittlich 4.7 Jahre betrug, verstarben 50 Patienten und bei 2 Patienten wurde eine Lungentransplantation durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Schätzung für das transplantationsfreie Überleben lagen bei 93.3%, 76.1%, 57.8%, and 53.1% zu den jeweiligen Zeitpunkten 1, 3, 5, und 7 Jahre. Sowohl in der univariaten als auch der multivariaten Analyse zeigte sich, dass die Änderung des Herzminutenvolumens (HMV) signifikant mit dem transplantationsfreien Überleben korrelierte. Es erfolgte dann die Kategorisierung der Patienten in hohe und niedrige Risikogruppe anhand des Medianwertes der Population bzgl. Änderung des HMV und des PVR. Mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse wurde gezeigt, dass eine Verbesserung des HMV nach 16 Wochen um mehr als $>0.22 \text{ L min}^{-1}$ (Hazard Ratio [HR]: 2.05; $P=0.015$) und ein Rückgang des PVR um mehr als $176 \text{ dyn s cm}^{-5}$ (HR: 1.89; $P=0.044$) mit einem verbesserten transplantationsfreien Überleben einhergingen. Dagegen besaß die Änderung des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks (mPAP) keine Vorhersagekraft. Des Weiteren wurde auch die Änderung der nicht-invasiven Parameter 6-min-Gehstrecke und funktionelle WHO-Klasse im gleichen Zeitraum auf ihre Vorhersagekraft untersucht. Hier zeigte sich im vorliegenden Patientenkollektiv, dass eine Änderung der funktionellen Klasse nicht jedoch der 6-min-Gehstrecke ebenfalls prädiktive Wertigkeit besitzt.

Zusammenfassend erscheint eine Reevaluation der Hämodynamik 16 Wochen nach der ersten Untersuchung sinnvoll, um anhand der in diesem Zeitraum stattgehabten Änderung die Prognose abzuschätzen. Patienten mit schlechter Prognose sollte entsprechend der bestehenden Leitlinien eine aggressivere Therapie mit Ausschöpfung der medikamentösen Optionen bis hin zur zeitgemäßen Evaluation zur Lungentransplantation empfohlen werden.

Publikation:

Tiede H, Sommer N, **Milger** K, Voswinckel R, Bandorski D, Schermuly RT, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Short-term improvement in pulmonary hemodynamics is strongly predictive of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2013 Sep;3(3):523-32.

Zusätzlich zur nativen Untersuchung der pulmonalen Hämodynamik wird für Patienten mit PAH empfohlen eine Vasoreagibilitätstestung mit inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) durchzuführen, da diese prognostisch und therapeutisch bedeutsam ist. Patienten, die auf inhalatives NO (iNO) eine signifikante Besserung der Hämodynamik zeigen, sogenannte Responder, sprechen häufig gut auf eine Behandlung mit Kalziumantagonisten an und haben dann eine gute Prognose. Die Kriterien für einen positiven Vasoreagibilitätstest beinhalten aktuell eine Reduktion des mPAP um >10 mmHg, welche in einem Absolutwert von <40 mmHg und einem normalisierten HMV resultiert. Dagegen ist diese Behandlung für Patienten ohne signifikante Vasoreagibilität, sog. Non-Responder, nicht hilfreich. Da die Testung mit iNO aufwendig und teuer ist, und spezifische Expertise erfordert wird sie überwiegend an spezialisierten Zentren in Industrieländern durchgeführt werden. Der Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil, welcher zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie eingesetzt wird, führt ebenfalls zu einer akuten pulmonalen Vasodilatation. Jedoch ist nicht bekannt ob diese Reaktion ebenfalls diagnostische und prognostische Relevanz besitzt. Daher wurde die akute Vasoreagibilität auf iNO mit der auf Sildenafil verglichen. Hierzu wurde der Test während des Rechtsherzkatheters zunächst mit iNO durchgeführt, welches eine sehr kurze Halbwertszeit besitzt, und anschließend mit Sildenafil. Es wurden 99 Patienten mit idiopathischer PAH und 99 Patienten mit assoziierter PAH eingeschlossen. Es wurden lediglich leichte Nebenwirkungen einer Sildenafil-Therapie in Form von Hypotension in 4.5% der Patienten beobachtet.

Es zeigte sich eine Korrelation der NO-induzierten Antwort mit der Antwort auf Sildenafil bzgl. des mPAP und des HMV (Abbildung 5). Dreizehn Patienten zeigten eine langfristige Therapieansprache auf Kalziumantagonisten, wobei jeweils 3 von ihnen korrekt als Responder vom Vasoreagibilitätstest mit beiden Medikamenten vorhergesagt wurden. Die Spezifität der Vorhersage betrug 88.9% für die Testung mit iNO und 85.1% für die Testung mit Sildenafil. Zudem zeigte sich ein Trend hin zu verbessertem Überleben für Responder beider Testungen im Vergleich zu Non-Respondern.

Aus der vorliegenden Untersuchung kann geschlossen werden, dass die Anwendung von Sildenafil zur Vasoreagibilitätstestung sicher ist. Außerdem ist Anzahl der korrekt identifizierten Kalziumantagonisten-Responder ebenso groß wie bei einer Testung mit dem Standardmedikament iNO. Daher könnte Sildenafil eine hilfreiche Alternative zur Testung der Vasoreagibilität sein, wenn iNO nicht verfügbar ist. Jedoch sollte berücksichtigt werden,

dass iNO aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften mit kurzer Halbwertszeit und fehlender systemischer Wirkung, das idealere Medikament darstellt.

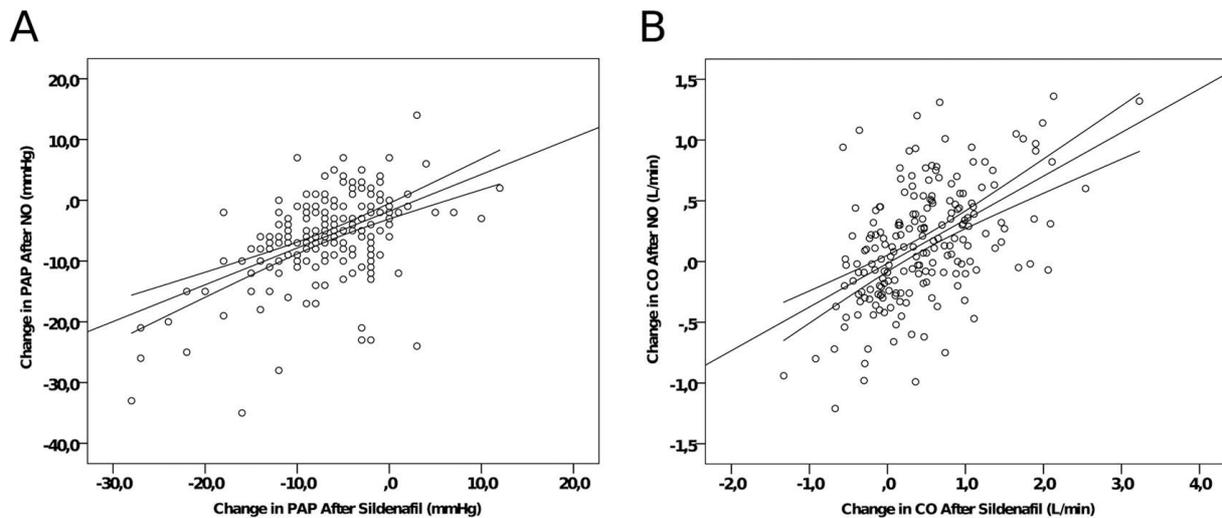


Abbildung 5. Korrelation der hämodynamischen Antworten durch Sildenafil und Stickstoffmonoxid (NO) Gabe. **A**, Für jeden Patienten ist die Änderung des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks (mPAP) nach Sildenafilgabe aufgetragen gegen die Änderung des mPAP nach NO Inhalation. Der Korrelationskoeffizient war $r = 0.516$, mit $P < 0.001$. **B**, Für jeden Patienten ist die Änderung des Herzzeitvolumens (Cardiac Output, CO) nach Sildenafilgabe aufgetragen gegen die Änderung des CO nach NO Inhalation. Der Korrelationskoeffizient war $r = 0.521$, mit $P < 0.001$. Abbildung aus: (8).

Publikation:

Milger K, Felix JF, Voswinckel R, Sommer N, Franco OH, Grimminger F, Reichenberger F, Seeger W, Ghofrani HA, Gall H. Sildenafil versus nitric oxide for acute vasodilator testing in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2015 Jun;5(2):305-12.

2.2.3 Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung beim 6-min-Gehtest als Prognosefaktoren bei

CTEPH

Der 6-min- Gehtest wird in der klinischen Routine zur Evaluation und Objektivierung der Belastungsfähigkeit bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie verschiedener Subgruppen durchgeführt. Bei der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) wird der Test zudem vor der operativen pulmonalen Thrombendarterektomie (PEA) durchgeführt. Die Signifikanz der Gehstrecke als Maß zur Einschätzung der Schwere der Erkrankung, der funktionellen Kapazität und des Langzeitüberlebens ist bereits gut untersucht, jedoch wurde die prognostische Relevanz anderer physiologischer Parameter, die während des Tests erhoben werden - wie Herzfrequenz (heart rate, HR) und

Sauerstoffdesaturation unter Belastung (exercise induced desaturation, EID) - bislang nicht untersucht. Daher wurden Patienten, die zwischen März 2013 und April 2014 einer PEA unterzogen wurden und eine pulmonale Hypertonie (mPAP>25mmHg) aufwiesen, prospektiv untersucht bezüglich hämodynamischer Parameter und Belastungstests vor der Operation sowie ein Jahr danach. Die folgenden Definitionen für Parameter des 6-min-Gehtest wurden benutzt: $\Delta HR = (\text{Peak-HR} - \text{Ruhe-HR})$, Herzfrequenzreserve (heart rate reserve, HRR) = $(\text{Peak-HR} - \text{Ruhe-HR}) / (220 - \text{Alter} - \text{Ruhe-HR}) \times 100$. Eine belastungsinduzierte Sauerstoffdesaturation wurde definiert als $\text{SpO}_2 \leq 88\%$ bei einem Ruhewert $\geq 90\%$. Ausschlusskriterien waren neben dem Fehlen einer PH, eine gleichzeitig bestehende COPD ($\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$) und das fehlende Einverständnis des Patienten. Des Weiteren wurden nur Patienten mit vollständigem Datensatz (insbesondere Rechtsherzkatheter ein Jahr nach PEA) in die finale Analyse einbezogen, so dass von 116 gescreenten Patienten 37 analysiert wurden. Diese wiesen im Mittel eine schwere PH auf (mPAP von 43.2 ± 8.7 mmHg, PVR von 605.5 ± 228.7 dyn*s/cm⁵, und Herzindex (Cardiac Index, CI) von 2.4 ± 0.5 l/min/m₂). Die 6-min-Gehstrecke betrug vor Operation 404.7 ± 148.4 m und die Peak-Sauerstoffaufnahme bei Spiroergometrie (peak VO₂) 12.3 ± 3.4 ml/min/kg. Die lineare Regressionsanalyse ergab, dass die ΔHR während des 6MWT vor PEA signifikant mit dem PVR ein Jahr nach PEA assoziiert war ($r = 0.43$, $p = 0.01$, Abbildung 6).

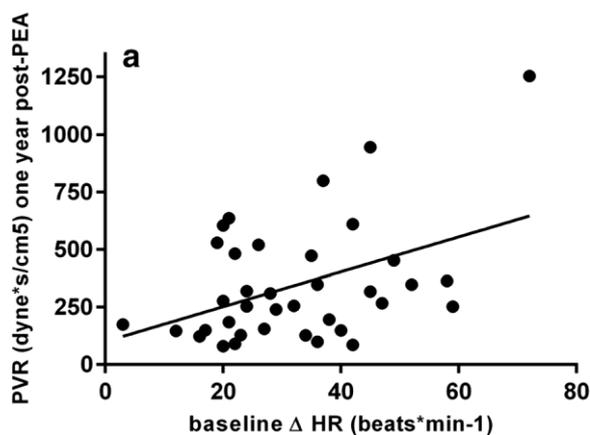


Abbildung 6: Assoziation zwischen präoperativer ΔHR während des 6-min-Gehtest und PVR nach PEA ($r = 0.43$, $p = 0.01$). HR, Herzfrequenz, $\Delta HR = (\text{Peak-HR} - \text{Ruhe-HR})$, PVR, pulmonal-vaskulärer Widerstands; PEA, pulmonale Thrombendarterektomie. Abbildung aus: (9)

Die multivariate Analyse ergab eine Assoziation von HRR während des 6MWT und einer residuellen PH mit einer Hazard Ratio von 1.06 (95 % Konfidenzintervall 0.99–1.14, $p = 0.08$).

Dies kann so interpretiert werden, dass die Δ HR ein Maß für die Schwere der Erkrankung des rechten Herzens und die funktionelle Kapazität des Patienten darstellt und so den Erfolg der Operation und den reversen Umbau des Herzens nach Operation beeinflusst. Eine belastungsinduzierte Sauerstoffentsättigung wurde häufig beobachtet, jedoch konnte keine Korrelationen mit Ergebnisparametern gefunden werden.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass Δ HR und HRR während des 6-min Gehtests vor PEA mit dem hämodynamischen Ergebnis ein Jahr nach PEA korrelieren. Diesen bereits heute routinemäßig erhobenen Parametern, sollte daher mehr Beachtung geschenkt werden, um die Prognose abzuschätzen.

Richter MJ*, **Milger** K*, Tello K, Stille P, Seeger W, Mayer E, Ghofrani HA, Gall H.
Heart rate response during 6-minute walking testing predicts outcome in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. BMC Pulm Med. 2016 Jul 4;16(1):96.

*gleichwertiger Beitrag

2.2.4 Glykiertes Hämoglobin A1c als Prognosefaktor bei CTEPH

Glykiertes Hämoglobin A1c (HbA1c) wurde als unabhängiger Vorhersageparameter für die Langzeitprognose bei PAH vorgeschlagen und die Insulinresistenz scheint ein Risikofaktor und/ oder krankheitsmodifizierender Faktor zu sein. Pathophysiologisch scheint dieser Einfluss des gestörten Glukosemetabolismus auf die Erkrankung auf die Verstärkung inflammatorischer Prozesse, Dysregulation des NO-Signalweges sowie endotheliale Dysfunktion zurückzuführen zu sein. Jedoch ist nicht bekannt welche Wertigkeit dieser Parameter bei Patienten mit operabler CTEPH hat. Wir stellten die Hypothese auf, dass die bei der CTEPH vorkommende sekundäre Kleingefäßerkrankung durch die glykämische Umgebung beeinflusst wird und der HbA1c-Wert vor der PEA helfen könnte Patienten mit günstiger Prognose nach der PEA zu identifizieren. Daher wurde die prognostische Relevanz von HbA1c als Biomarker bei CTEPH untersucht. Es wurden 102 Patienten, welche mittels PEA behandelt wurden, prospektiv untersucht. Hierzu wurden HbA1c-Werte, hämodynamische Parameter und Belastungsparameter vor und ein Jahr nach der Operation analysiert.

Patienten mit symptomatischer chronisch-thrombembolischer Erkrankung und einem mPAP

<25 mmHg wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten mit einem bestehenden Diabetes mellitus oder unter Behandlung mit antidiabetischen Medikamenten. Es wurden 45 Patienten mit einem mittleren Alter von 62.7 ± 12.3 Jahre eingeschlossen. Der mPAP betrug 43.6 ± 9.4 mmHg, der PVR 712.1 ± 520.4 dyn*s/cm⁵ und der CI 2.4 ± 0.5 l/min/m². Der mittlere HbA1c-Spiegel lag bei 39.8 ± 5.6 mmol/mol. Ein Jahr nach der PEA lag eine signifikante Besserung der Hämodynamik sowie des funktionellen Status vor. Bei Analyse mittels linearer Regression fand sich eine signifikante Assoziation der HbA1c-Spiegel vor PEA mit dem CI (Abbildung 7), dem rechtsatrialen Druck, der Peak-Sauerstoffaufnahme und der Änderung der 6-min-Gehstrecke ein Jahr nach PEA. Jedoch zeigte sich bei Verwendung der multivariaten Regression keine signifikante Assoziation von HbA1c-Werten und residueller PH.

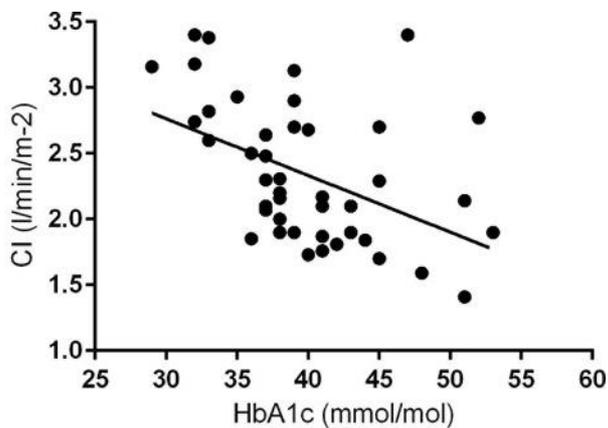


Abbildung 7: Korrelation zwischen präoperativem HbA1c und Herzindex (CI, cardiac index) ein Jahr nach pulmonaler Thrombendarteriektomie ($r = - 0.47$, $p = 0.001$) (A). Abbildung aus: (10).

Zusammenfassend zeigte sich, dass ein gestörter Glukosemetabolismus bei der operablen CTEPH von klinischer Bedeutung ist. Jedoch eignete sich der HbA1c-Wert nicht als unabhängiger Vorhersageparameter für das 1-Jahres-Ergebnis.

Publikation:

Richter MJ, Milger K, Haase S, Sommer N, Tello K, Seeger W, Mayer E, Wiedenroth CB, Grimminger F, George W, Ghofrani HA, Guth S, Gall H. The Clinical Significance of HbA1c in Operable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. PLoS One. 2016 Mar 31;11(3):e0152580. doi: 10.1371/journal.pone.0152580.

2.2.5 Chronisch intermittierende hypobare Hypoxie als möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer PH

Eine chronische hypobare Hypoxie wie bei dauerhaftem Aufenthalt in großer Höhe führt zu einem Umbau der pulmonalen Gefäße, welcher eine Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks (PAP) bedingt, die auch nach Rückkehr in die Normoxie erhalten bleibt. In den letzten Jahren stieg das Interesse an der chronisch intermittierenden hypobaren Hypoxie (CIHH), welche auftritt, wenn Menschen in großer Höhe arbeiten, aber im Flachland leben. Einige wissenschaftliche Arbeiten mit Expositions- Nicht-Expositionszyklen von einer Woche bis einem Monat wurden in den Anden durchgeführt und zeigten Zeichen eines erhöhten PAP bei einem Teil der Exponierten nach sehr langer Expositionsdauer (11). Die Auswirkungen einer täglichen CIHH wurden jedoch bislang nicht untersucht. Das Ziel dieser Pilotstudie war daher herauszufinden ob diese Exposition einen Risikofaktor für das Auftreten eines erhöhten Lungendrucks darstellt. Es wurden 8 gesunde Probanden eingeschlossen, welche seit mehreren Jahren jeden Tag für 8-9h in einer Höhe von 2650m arbeiten und im Flachland leben und schlafen. Diese wurde verglichen mit 8 Kontrollprobanden mit vergleichbaren Charakteristika, welche jedoch im Flachland leben und arbeiten. Kardiorespiratorische Messungen inklusive Echokardiographie in Ruhe und bei Belastung wurden im Flachland (München, 530 m ü. M.) sowie in großer Höhe (Zugspitze, Umweltforschungsstation Schneefernerhaus 2650m ü. M.) durchgeführt.

Im Basislabor zeigte sich ein erhöhter Hämoglobinspiegel in den CIHH Probanden im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Die Echokardiographie im Flachland zeigte normal dimensionierte rechts- und linkskardiale Herzhöhlen mit normaler Funktion. Der in Ruhe mittels Echokardiographie gemessene systolische PAP (sPAP) und die Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) waren in beiden Gruppen ähnlich. Die Blutgasanalyse in Ruhe in der Höhe zeigte einen geringeren arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (paCO₂) bei den CIHH Probanden im Vergleich zu den Kontrollen (28.4 vs. 31.7 mmHg, p=0.01), im Flachland war eine ähnliche Tendenz nachweisbar (33.6 vs. 37.7 mmHg, p=0.06). Unter Belastung war der sPAP bei den CIHH Probanden sowohl im Flachland als auch in der Höhe leicht niedriger als bei den Kontrollprobanden (Flachland: 28.7 vs. 35.3 mmHg, p=0.02; Höhe: 26.3 vs. 33.6 mmHg, p=0.04, Abbildung 8). Gleichzeitig war die periphere

Sauerstoffsättigung unter Belastung bei den CIHH Probanden etwas höher (Flachland: 99.3% vs 94.8%, $p=0.001$; Höhe: 91.8% vs 87.4%, $p=0.03$).

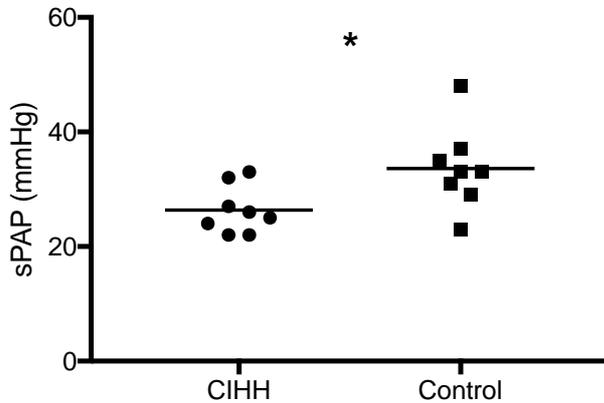


Abbildung 8: sPAP unter Belastung (75W) in der Höhe (2650m) bei CIHH Probanden und Kontrollprobanden; * $p<0.05$. Abbildung aus: (12)

Eine signifikante Korrelation zwischen sPAP und SpO₂ war allerdings nicht nachweisbar ($r = -0.36$, $p=0.18$).

Zusammenfassend erbrachte die vorliegende Studie keine Hinweise, dass eine tägliche CIHH zu einem disproportional erhöhten PAP oder pulmonal-vaskulären Umbauprozessen führt.

Weiterführende Studien mit einer größeren Probandenzahl sind notwendig um die Ergebnisse zu bestätigen und das Ausmaß sowie Mechanismus der chronischen Hyperventilation zu untersuchen, welche auch im Flachland zu persistieren scheint.

Publikation:

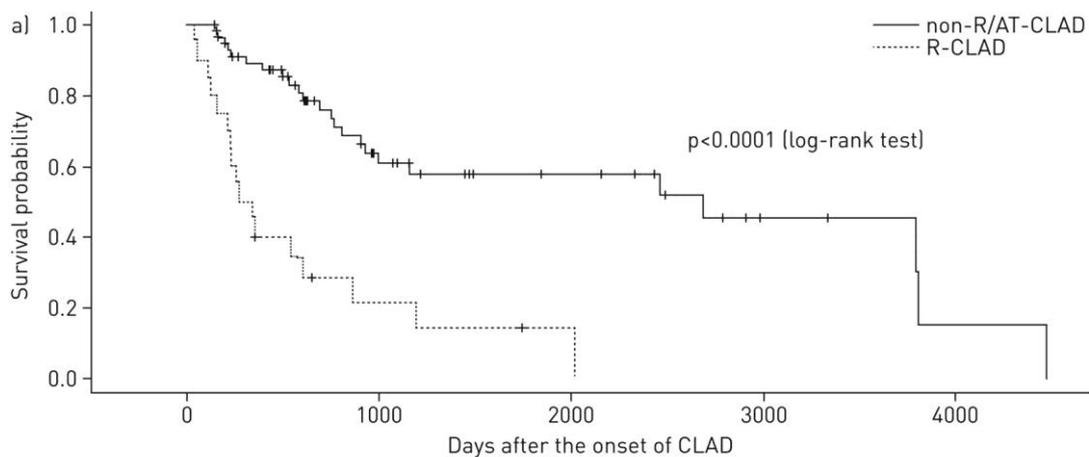
Götschke J, Mertsch P, Kneidinger N, Kauffmann-Guerrero D, Behr J, Huber RM, Reichenberger F **Milger** K. Daily chronic intermittent hypobaric hypoxia does not induce chronic increase in pulmonary arterial pressure assessed by echocardiography. *Can Respir J*. 2018, *In Press*.

2.3. Größe der Lungenvolumina Prognosefaktor bei lungentransplantierten Patienten mit CLAD

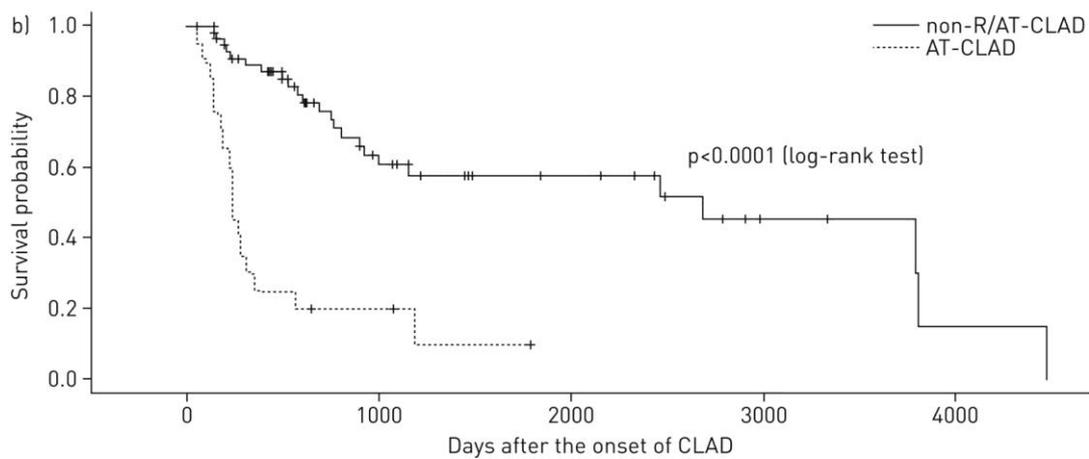
In den letzten Jahren wurde klar, dass die chronische Lungenallograftdysfunktion (CLAD) eine heterogene Erkrankung ist. Die Identifizierung von Erkrankungsphänotypen kann zu einem verbesserten Verständnis der Erkrankung beitragen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es den diagnostischen und prognostischen Wert einer restriktiven Ventilationsstörung sowie relativen Überblähung zu Beginn der Erkrankung zu ermitteln. Hierzu wurde die Bodyplethysmographie als Messmethode eingesetzt und retrospektiv 396 konsekutive Patienten untersucht, welche eine bilaterale Lungentransplantation erhalten hatten. Die restriktive CLAD (R-CLAD) wurde definiert als Verlust der totalen Lungkapazität (TLC) im Vergleich zur Basis ($TLC/TLC_{baseline} < 90\%$). Weil nach Transplantation keine Normwerte angegeben werden können, bezog sich die Basis hierbei auf den Zeitpunkt der beiden besten FEV1-Messungen nach Transplantation. Die CLAD mit relativer Überblähung, auch "Air-trapping" genannt, (AT-CLAD) wurde definiert als erhöhte Residualkapazität im Vergleich zur TLC ($RV/TLC > 50\%$). Als Ergebnisparameter wurde die Überlebensdauer nach Beginn der CLAD herangezogen. Patienten mit unvollständigen klinischen Informationen wurden von der Analyse ausgeschlossen (n=95). Von den 301 verbleibenden Lungentransplantierten, entwickelten 94 (31.2%) eine CLAD. Patienten mit R-CLAD oder AT-CLAD zeigten ein signifikant schlechteres Überleben ($p < 0.001$, Abbildung 9) als Patienten, die eine CLAD ohne diese beiden Charakteristika hatten (non-R/AT-CLAD). Auch wenn für multiple mögliche Störvariablen in der multiplen Regression kontrolliert wurde, waren sowohl R-CLAD als auch AT-CLAD mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Hazard Ratio (HR) 3.57, 95% CI 1.39–9.18; $p=0.008$; und HR 2.65, 95% CI 1.05–6.68; $p=0.039$). Zusätzlich, konnten mit Hilfe der Lungenvolumenmessung auch Patienten mit kombiniertem Phänotyp identifiziert werden.

Zusammenfassend erlaubt die Messung der statischen Lungenvolumina in der Überwachung von Patienten nach Lungentransplantation, diejenigen Patienten zu identifizieren, die ein Risiko für ein schlechteres Überleben haben und deshalb gesondert beobachtet und ggf. behandelt werden sollten.



R-CLAD		Number at risk			
No:	59	22	13	4	1
Yes:	20	3	1	0	0



AT-CLAD		Number at risk			
No:	59	22	13	4	1
Yes:	21	3	0	0	0

Abbildung 9: Kaplan–Meier Überlebenskurven für Patienten mit R-CLAD (totale Lungenkapazität (TLC)/TLCbaseline <math>< 90\%</math>) und Patienten ohne R/AT-CLAD (a) sowie Patienten mit AT-CLAD (Residualvolumen/TLC $\geq 50\%$) und Patienten ohne R/AT-CLAD (b). CLAD: chronische Lungenallograftdysfunktion; AT-CLAD: CLAD mit Air-trapping; R-CLAD: Restriktives CLAD. Abbildung aus: (13).

Publikation:

Kneidinger N*, Milger K*, Janitza S, Ceelen F, Leuschner G, Dinkel J., Königshoff M, Schramm R, Winter H; Behr J, Neurohr C. Lung volumes predict survival in patients with chronic lung allograft dysfunction. Eur Respir J. 2017 Apr 12;49(4).

*gleichwertiger Beitrag

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene molekulare und klinische Marker untersucht, die zur Diagnose und Prognosevorhersage chronischer Lungenerkrankungen hilfreich sein können.

Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte microRNAs aus dem Blutplasma bei Patienten mit allergischem Asthma bronchiale differenziell reguliert sind. Aus diesen regulierten microRNAs wurde eine Biomarker-Signatur identifiziert, die potenziell zur Diagnose und/oder Subphänotypisierung der Erkrankung beitragen kann.

Bei der pulmonalen Hypertonie konnte nachgewiesen werden, dass die Ätiologie der Erkrankung die Prognose beeinflusst, was die Wichtigkeit der ätiologischen Klärung unterstreicht. Darüberhinaus wurden Alter, Geschlecht und körperliche Belastbarkeit - gemessen an der 6-min-Gehstrecke - als Parameter identifiziert, die über alle ätiologischen Gruppen hinweg prognostisch relevant sind.

Bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie wurde gezeigt, dass die Änderung der Hämodynamik 16 Wochen nach der ersten Untersuchung, die Prognose der Patienten vorhersagen kann. Zusätzlich wurde die Wertigkeit von Sildenafil als alternativer Wirkstoff für die Vasoreagibilitätstestung aufgezeigt, um vorherzusagen welche Patienten eine langfristige Ansprache auf Kalziumantagonisten zeigen und damit eine sehr gute Prognose haben.

Bei Patienten mit operabler CTEPH ist die Herzfrequenzreserve während des präoperativen 6-min-Gehtests ein unabhängiger Vorhersageparameter für das hämodynamische Ergebnis ein Jahr nach PEA. Auch der präoperative HbA1c-Spiegel korreliert mit dem 1-Jahres-Ergebnis, ist jedoch kein unabhängiger Prädiktor.

Des Weiteren wurde untersucht ob eine tägliche chronische intermittierende hypobare Hypoxie einen Risikofaktor für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie darstellen könnte. Hier zeigte sich jedoch bei Langzeitexponierten kein Hinweis für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie.

Bei der chronischen Lungenallograftdysfunktion nach Lungentransplantation konnten anhand der wiederholten Messung der statischen Lungenvolumina, zwei Phänotypen – das restriktive CLAD und das CLAD mit „Air-trapping“ - identifiziert werden, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen.

Zukünftige Studien sollen die Bedeutung der gefundenen Marker, insbesondere auch die Kombination aus klinischen und molekularen Markern, in der Diagnostik sowie zur Therapiesteuerung anhand prospektiver Studien genauer definieren.

Literaturverzeichnis

1. Bloom DE, Cafiero E, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Reddy Bloom L, Fathima S, et al. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. *World Econ Forum*. 2011;(September):1–46.
2. Hoebel J, Lange DC, Müters S. Faktenblatt zu GEDA 2012 : Ergebnisse der Studie » Gesundheit in Deutschland aktuell 2012 « Chronisches Kranksein. Robert-Koch-Institut. 2012;1–4.
3. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar;69(3):89–95.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2015;37(1):67–119.
5. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Hear Lung Transplant*. Elsevier; 2016;35(10):1170–84.
6. Milger K, Götschke J, Krause L, Nathan P, Alessandrini F, Tufman A, et al. Identification of a plasma miRNA biomarker signature for allergic asthma: A translational approach. *Allergy*. 2017 Dec;72(12):1962–71.
7. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant*. Elsevier; 2017 Sep 1;36(9):957–67.
8. Milger K, Felix JF, Voswinckel R, Sommer N, Franco OH, Grimminger F, et al. Sildenafil versus nitric oxide for acute vasodilator testing in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2015;5(2):305–12.
9. Richter MJ, Milger K, Tello K, Stille P, Seeger W, Mayer E, et al. Heart rate response during 6-minute walking testing predicts outcome in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med*. *BMC Pulmonary Medicine*; 2016;16(1):96.
10. Richter MJ, Milger K, Haase S, Sommer N, Tello K, Seeger W, et al. The Clinical

Significance of HbA1c in Operable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. PLoS One. 2016 Mar 31;11(3):e0152580.

11. Brito J, Siqués P, León-Velarde F, De La Cruz JJ, López V, Herruzo R. Chronic intermittent hypoxia at high altitude exposure for over 12 years: assessment of hematological, cardiovascular, and renal effects. *High Alt Med Biol.* 2007;8(3):236–44.
12. Götschke J, Mertsch P, Kneidinger N, Kauffmann-Guerrero D, Behr J, Huber RM, Reichenberger F MK. Daily chronic intermittent hypobaric hypoxia does not induce chronic increase in pulmonary arterial pressure assessed by echocardiography. *Can Respir J.* 2018; *In Press.*
13. Kneidinger N, Milger K, Janitza S, Ceelen F, Leuschner G, Dinkel J, et al. Lung volumes predict survival in patients with chronic lung allograft dysfunction. *Eur Respir J.* 2017;49(4):1–11.

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6-min-Gehtest
AT-CLAD	Chronische Lungenallograftdysfunktion mit Airtrapping
AUC	Area under the curve, Fläche unter der Kurve
CHD	Congenital heart disease, kongenitale Herzerkrankung
CI	Cardiac Index, Herzindex
CIHH	Chronisch intermittierende hypobare Hypoxie
CLAD	Chronische Lungenallograftdysfunktion
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CO	Cardiac output, Herzzeitvolumen
CTEPH	Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie
CTD	Connective Tissue Disease, Kollagenose
EID	Exercise-induced desaturation, Belastungsinduzierte Desaturation
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HbA1c	Glykohämoglobin A1c
HDM	House dust mite, Hausstaubmilbe
HMV	Herzminutenvolumen
HR	Hazard Ratio
HR	Heart rate, Herzfrequenz
HRR	Heart rate reserve, Herzfrequenzreserve
ILD	Interstitial lung disease, interstitielle Lungenerkrankung
iNO	Inhalatives Stickstoffmonoxid
IPAH	Idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie
LD-PH	Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung
mPAP	Mittlerer Pulmonal-arterieller Druck
NYHA	New York Heart Association
paCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonal-arterieller Druck
PEA	Pulmonale Thrombendarteriektomie
PH	Pulmonale Hypertonie
PVH	Pulmonal-venöse Hypertonie

PVR	Pulmonary vascular resistance, pulmonal-vaskulärer Widerstand
ROC-Kurve	Receiver-Operating Characteristic Kurve, Grenzwertoptimierungskurve
RV	Residualvolumen
R-CLAD	Restriktive Chronische Lungenallograftdysfunktion
sPAP	Systolischer pulmonal-arterieller Druck
SpO2	Periphere Sauerstoffsättigung
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TLC	Totale Lungenkapazität
WHO	World Health Organization
WU	Wood unit

Anhang

Eigene Publikationen

a) In der Zusammenfassung enthaltene Publikationen

Milger K, Götschke J, Krause L, Nathan P, Alessandrini F, Tufman A, Fischer R, Bartel S, Theis FJ, Behr J, Dehmel S, Mueller NS, Kneidinger N, Krauss-Etschmann S. Identification of a plasma miRNA biomarker-signature for allergic asthma: a translational approach. *Allergy*. 2017 Dec;72(12):1962-1971. doi: 10.1111/all.13205. Epub 2017 Jun 19.

Gall H, Felix JF, Schneck FK, **Milger K**, Sommer N, Voswinckel R, Franco OH, Hofman A, Schermuly RT, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Feb 17. pii: S1053-2498(17)31625-X.

Tiede H, Sommer N, **Milger K**, Voswinckel R, Bandorski D, Schermuly RT, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Short-term improvement in pulmonary hemodynamics is strongly predictive of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2013 Sep;3(3):523-32. doi: 10.1086/674338. PubMed PMID: 24618538; PubMed Central PMCID: PMC4070816.

Milger K, Felix JF, Voswinckel R, Sommer N, Franco OH, Grimminger F, Reichenberger F, Seeger W, Ghofrani HA, Gall H. Sildenafil versus nitric oxide for acute vasodilator testing in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2015 Jun;5(2):305-12.

Richter MJ*, **Milger K***, Tello K, Stille P, Seeger W, Mayer E, Ghofrani HA, Gall H. Heart rate response during 6-minute walking testing predicts outcome in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med*. 2016 Jul 4;16(1):96.

* gleichwertiger Beitrag

Richter MJ, **Milger K**, Haase S, Sommer N, Tello K, Seeger W, Mayer E, Wiedenroth CB, Grimminger F, George W, Ghofrani HA, Guth S, Gall H. The Clinical Significance of HbA1c in Operable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *PLoS One*. 2016 Mar 31;11(3):e0152580.

Götschke J, Mertsch P, Kneidinger N, Kauffmann-Guerrero D, Behr J, Huber RM, Reichenberger F **Milger K**. Daily chronic intermittent hypobaric hypoxia does not induce chronic increase in pulmonary arterial pressure assessed by echocardiography. *Can Respir J*. 2018, *In Press*.

Kneidinger N*, **Milger K***, Janitza S, Ceelen F, Leuschner G, Dinkel J., Königshoff M, Schramm R, Winter H; Behr J, Neurohr C. Lung volumes predict survival in patients with chronic lung allograft dysfunction. *Eur Respir J.* 2017 Apr 12;49(4).

* gleichwertiger Beitrag

b) Weitere relevante eigene Publikationen zu anderen Themenbereichen

Milger K, Yu Y, Brudy E, Irmeler M, Skapenko A, Mayinger M, Lehmann M, Beckers J, Reichenberger F, Behr J, Eickelberg O, Königshoff M, Krauss-Etschmann S. Pulmonary CCR2⁺CD4⁺ T cells are immune regulatory and attenuate lung fibrosis development. *Thorax.* 2017 Nov;72(11):1007–20.

Milger K, Herrmann T, Becker C, Gotthardt D, Zickwolf J, Eehalt R, Watkins PA, Stremmel W, Füllekrug J. Cellular uptake of fatty acids driven by the ER-localized acyl-CoA synthetase FATP4. *J Cell Sci.* 2006 Nov 15;119(Pt 22):4678-88.

Milger K, Holdt LM, Teupser D, Huber RM, Behr J, Kneidinger N. Identification of a novel SERPINA-1 mutation causing alpha-1 antitrypsin deficiency in a patient with severe bronchiectasis and pulmonary embolism. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 May 7;10:891-7.

Milger K, Kneidinger N, Neurohr C, Reichenberger F, Behr J. Switching to nintedanib after discontinuation of pirfenidone due to adverse events in IPF. *Eur Respir J.* 2015 Oct;46(4):1217-21.

Seimetz M, Parajuli N, Pichl A, Veit F, Kwapiszewska G, Weisel FC, **Milger K**, Egemnazarov B, Turowska A, Fuchs B, Nikam S, Roth M, Sydykov A, Medebach T, Klepetko W, Jaksch P, Dumitrascu R, Garn H, Voswinckel R, Kostin S, Seeger W, Schermuly RT, Grimminger F, Ghofrani HA, Weissmann N. Inducible NOS inhibition reverses tobacco-smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension in mice. *Cell.* 2011 Oct 14;147(2):293-305.

Kepert I, Fonseca J, Müller C, **Milger K**, Hochwind K, Kostric M, Fedoseeva M, Ohnmacht C, Dehmel S, Nathan P, Bartel S, Eickelberg O, Schloter M, Hartmann A, Schmitt-Kopplin P, Krauss-Etschmann S. D-tryptophan from probiotic bacteria influences the gut microbiome and allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Sep 23. pii: S0091-6749(16)31020-X.

Gall H, Sommer N, **Milger K**, Richter MJ, Voswinckel R, Bandorski D, Seeger W, Grimminger F, Ghofrani HA. Survival with sildenafil and inhaled iloprost in a cohort with pulmonary hypertension: an observational study. *BMC Pulm Med.* 2016 Jan 12;16:5.