

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V
der Ludwigs- Maximilians- Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. J. Behr

**Effekt von Sirolimus im Vergleich zu einer Therapie mit
Hormonpräparaten auf die Lungenfunktion bei Patientinnen mit
pulmonaler Lymphangiomyomatose**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwigs- Maximilians- Universität München

vorgelegt von
Anna Lena Hoffmann
aus München
November 2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Jürgen Behr
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Oliver Eickelberg Priv. Doz. Dr. Anne Hilgendorff
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Priv. Doz. Dr. Claus Neurohr
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	20.11.2014

Eidesstattliche Versicherung

Hoffmann, Anna Lena

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Effekt von Sirolimus im Vergleich zu einer Therapie mit Hormonpräparaten auf die Lungenfunktion bei Patientinnen mit pulmonaler Lymphangiomyomatose“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

Gliederung

I. Einleitung **6**

1. Epidemiologie der Lymphangioliomyomatose
2. Klinisches Erscheinungsbild der Lymphangioliomyomatose
 - 2.1. Pulmonale Manifestationen
 - 2.1.1. Pneumothorax
 - 2.1.2. Chylothorax
 - 2.2. Extrapulmonale Manifestationen
 - 2.2.1. Renale Angiomyolipome
 - 2.2.2. Lymphatisches System
3. Diagnose der Lymphangioliomyomatose
 - 3.1. Pathologische Kriterien
 - 3.2. Radiologische Kriterien
 - 3.2.1. Röntgenbild des Thorax
 - 3.2.2. CT des Thorax
 - 3.2.3. CT des Abdomens und des Beckens
4. Lungenfunktion und Blutgasuntersuchung
5. Differentialdiagnosen
6. Therapieansätze
7. Prognose

II. Fragestellung **20**

III. Patienten und Methodik **21**

1. Patienten- Population
 - 1.1. Sirolimus- Kollektiv
 - 1.2. Historisches Kontroll- Kollektiv
2. Studiendesign
 - 2.1. Sirolimus- Therapie und Beobachtungszeitraum
3. Primäre und sekundäre Analysen
 - 3.1. Lungenfunktion
 - 3.2. Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO)
 - 3.3. Blutgasanalyse (BGA)
 - 3.4. 6- Minuten- Gehstest

- 3.5. Ergänzende Untersuchungen
- 4. Statistische Analysen

IV. <u>Ergebnisse</u>	31
1. Charakteristik der Patienten	
1.1. Sirolimus- Kollektiv (n=10)	
1.2. Historisches Kontroll- Kollektiv (n=10)	
2. Primäre Analysen	
2.1. Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1)	
3. Sekundäre Analysen	
3.1. Vitalkapazität (VC)	
3.2. Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO)	
3.3. 6- Minuten- Gehtest	
3.4. Korrelation	
4. Nebenwirkungen	
4.1. Sirolimus- Kollektiv	
4.2. Historisches Kontroll- Kollektiv	
V. <u>Diskussion</u>	49
VI. <u>Schlussfolgerung</u>	60
VII. <u>Tabellarische Übersichten</u>	62
1. Sirolimus- Kollektiv	
2. Historisches Kontroll- Kollektiv	
VIII. <u>Einzelverläufe</u>	75
IX. <u>Literaturverzeichnis</u>	85
X. <u>Bildnachweis</u>	89

XI. <u>Abkürzungsverzeichnis</u>	89
XII. <u>Publikationsverzeichnis</u>	91
XIII. <u>Danksagung</u>	92
XIV. <u>Lebenslauf</u>	93

I. Einleitung

1. Epidemiologie der Lymphangioliomyomatose

Lymphangioliomyomatose (LAM) ist eine seltene interstitielle Lungenerkrankung, die nahezu ausschliesslich Frauen im gebärfähigen Alter betrifft. Charakteristisch für diese Erkrankung ist ein pathologisches und metastatisches Wachstum atypischer glatter Muskelzellen, so genannter LAM- Zellen innerhalb der Lunge und Lymphbahnen^{1,2}. Progrediente Proliferation, Migration und Invasion dieser Zellen führen zu einer zystischen Destruktion des pulmonalen Interstitiums, einer Obstruktion der Atem- und Lymphwege und zu einem progredientem Funktionsverlust der Lunge³. Lymphangioliomyomatose tritt in sporadischer Form oder in Assoziation mit Tuberöser Sklerose (TSC) auf, einer autosomal dominant vererbten Multisystem Erkrankung. Während ca. 1 von 400000 erwachsenen Frauen an sporadischer LAM erkrankt⁴, tritt TSC mit einer Inzidenz von 1: 5800 Frauen auf⁵; ausnahmsweise sind hier auch Männer und Kinder betroffen⁶. Die Prävalenz von LAM unter Patientinnen mit TSC beträgt 30-40 %⁴.

Proliferation, Migration und Differenzierung glatter Muskelzellen, sogenannter LAM- Zellen, kennzeichnen das Erkrankungsbild der LAM. LAM- Zellen gehören zur Gruppe der mesenchymalen Zellen, die spezifische Marker glatter Muskelzellen exprimieren und innerhalb des pulmonalen Parenchyms entweder als kleine Zell-Ansammlungen¹ oder überwiegend als knotig angeordnete Strukturen kontinuierlich proliferieren⁵.

Es existieren zwei Subpopulationen von LAM- Zellen, die die Lunge infiltrieren³:

Myofibroblasten- ähnliche spindelförmige Zellen, die für glatte Muskelzellen typische spezifische Proteine wie α -Aktin, Desmin und Vimentin exprimieren und epitheloid-ähnliche polyglonale Zellen, die immunhistochemisch mit Human melanoma black (HMB)-45 Antikörpern nachgewiesen werden können. Diese Marker binden Glykoprotein gp100, ein Vorläuferprotein von Melanomzellen und Melanozyten⁷.

Der Ursprung dieser Zellen ist nicht gesichert. Es ist bekannt, dass LAM Zellen innerhalb des gesamten Lungenparenchyms in unmittelbarer Nähe zu Atemwegen, Bronchiolen oder Blut- und Lymphgefäßen nachgewiesen werden können⁸. Anhand von klinischen, genetischen und Zellkultur- Studien wurde gezeigt, dass LAM- Zellen neoplastisches Potenzial haben und über eine erhöhte Mobilität und infiltratives Wachstum verfügen³. So konnten bei Patienten mit LAM die für diese Erkrankung

typischen glatten Muskelzellen zusätzlich im Blut, im Urin und in chylösen Flüssigkeiten gefunden werden mit dem Nachweis, dass LAM- Zellen den Ort der primären Läsion verlassen, innerhalb des Blut- und Lymphsystems disseminieren und sich sekundär in andere Gewebe implantieren können^{3,9}.

Diese Beobachtungen der Fähigkeiten von LAM- Zellen zu proliferieren, über Blut- und Lymphwege zu disseminieren und Metastasen zu bilden, brachte in der Literatur immer wieder die Frage nach der Malignität der Erkrankung hervor und führte zu einer Reklassifizierung der LAM als niedrig- gradigen, destruktiv und invasiv wachsenden und metastasierenden neoplastischen Tumor¹⁰.

Die Pathogenese der Erkrankung beruht auf entweder somatischen oder genetischen Mutationen von Tumorsuppressorgenen des Tuberöse Sklerose Komplexes 1 und 2. Der TSC1 /2 Protein- Komplex ist in zelluläre Signaltransduktionskaskaden integriert, die eine wichtige Rolle in entscheidenden zellulären Prozessen, wie Zellzyklus, Zellgröße, Zellproliferation, Zellmotilität und Zelladhäsion spielen³.

Es konnte in Zellkultur und tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass eine Mutation der Gene TSC 1 und 2 mit einer Dysregulation des mTOR (mammalian target of rapamycine) Signalweges einhergeht und LAM- Zellen im Vergleich zu normalen Zellen eine höhere Aktivität dieser zellulären Transduktionskaskade zeigten³. mTOR ist eine spezifische Serin/Threonin- Kinase, die in allen eukaryotischen Zellen vorkommt und als ein wichtiger intrazellulärer Versorgungssensor die Proteinsynthese, das Zellwachstum und den zellulären Metabolismus kontrolliert¹¹. Die fehlende Wirkung der TSC 1 und 2 als Tumorsuppressorgene und die dadurch bedingte Dysregulation der mTOR- Signalkaskade führt bei Patienten mit LAM zu einer pathologischen Proliferation und Migration glatter Muskelzellen mit invasivem Wachstum sowie zu erhöhter Proteintranslation, Inhibierung der Zellapoptose und Autophagie sowie Förderung der Angio- und Lymphangiogenese^{12,13}.

Ferner konnten in LAM- Zellen durch die Aktivierung der mTOR Signalkaskade metabolische Mechanismen der Energiegewinnung nachgewiesen werden, die Prozessen in Tumorzellen oder anderen sich schnell teilenden Zellen ähneln¹³.

Die Tuberöse Sklerose sowie die LAM zählen zu einer kleinen bedeutenden Gruppe von Erkrankungen, bei denen die Identifizierung und Charakterisierung des verursachenden Gens zu klinischen Studien mit Therapiemöglichkeiten auf molekularer Ebene führte. mTOR- Inhibitoren (Everolimus, Sirolimus) werden bereits

vielfältig in verschiedenen Bereichen der Medizin als Immunsuppressiva, als antineoplastische Medikamente in der Onkologie oder als antiproliferativ wirkendes Agens auf beschichteten Stents in der Kardiologie eingesetzt⁸.

1997 ließ die US Food and Drug Administration Sirolimus, ein Makrolidantibiotikum, erstmals als Kombinationstherapie mit Cyclosporin A in der Behandlung und Prävention einer akuten Organabstoßung nach Nierentransplantation zu¹⁴.

Im Hinblick auf die zugrunde liegende molekulare Pathologie scheinen mTOR-Inhibitoren auch eine viel versprechende Therapieoption in der Behandlung der TS und LAM darzustellen.

2. Klinisches Erscheinungsbild der Lymphangiomyomatose (LAM)

Patienten mit Lymphangiomyomatose stellen sich initial häufig mit progredienter Dyspnoe (59%), rezidivierenden Pneumothoraces (49%) und Husten (39%) vor^{4,15}. Thoraxschmerzen (22%), ein- oder beidseitige Pleuraergüsse (13%), Hämoptysen (18%) sowie Giemen oder Pfeifen sind seltenere Symptome¹⁶. Insgesamt präsentiert sich die Lymphangiomyomatose als progressive Multiorgan- Erkrankung, deren klinischer Verlauf große Varianz aufweist und in den meisten Fällen in chronischem Lungenversagen und Cor pulmonale gipfelt¹⁷.

Die klinische Symptomatik der LAM kann den radiologischen und funktionellen Veränderungen lange vorausgehen. Die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung beträgt aufgrund des bunten klinischen Erscheinungsbildes oftmals mehrere Jahre, durchschnittlich 44 Monate¹⁵.

Es ist bekannt, dass eine Schwangerschaft für Patientinnen mit LAM mit einem höheren Risiko eines Pneumothorax oder eines Pleuraergusses assoziiert ist und es besteht der Verdacht, dass eine Schwangerschaft die Verschlechterung der Lungenfunktion beschleunigen kann^{18,19}. Bei Patientinnen mit renalen Angiomyolipomen erhöht sich während einer Schwangerschaft das Blutungs- und Rupturrisiko²⁰.

2.1. Pulmonale Manifestationen

2.1.1 Pneumothorax:

Bei annähernd 60 bis 70 % der Patientinnen mit LAM wird mindestens ein Pneumothorax diagnostiziert. Die Inzidenz und Rezidivrate von sekundären spontanen Pneumothoraces sind mit mehr als 70 % die höchste unter allen

chronischen Lungenerkrankungen. Bevor die Diagnose einer LAM gestellt wird, trat in 40% der Fälle bereits ein Pneumothorax auf, so dass dieses spontane Ereignis häufig das zur Diagnose führende Symptom ist²¹. Bei Patientinnen mit einem Pneumothorax als Erstsymptom folgen im Durchschnitt 4,4 weitere Pneumothoraces²². Bezogen auf die Lebenszeit von Patientinnen, die in der Anamnese über mindestens einen Pneumothorax berichten, umfasst das durchschnittliche Leiden im Zusammenhang mit rezidivierenden Pneumothoraces 3,5 Ereignisse, 5 Interventionen und einen Monat Klinikaufenthalt²³. Die Pneumothorax- Rezidivrate nach konservativen Therapiemaßnahmen wie zum Beispiel Anlage einer Pleuradrainage beträgt 66%, nach chemischer oder operativer Pleurodese lediglich 27 beziehungsweise 32%²³.

Es ist davon auszugehen, dass etwa bei der Hälfte der Patientinnen, die im Endstadium ihrer Erkrankung eine Lungentransplantation erhalten, vorher eine chemische oder operative Pleurodese durchgeführt wurde²⁴.

2.1.2. Chylothorax:

Neben rezidivierenden Pneumothoraces sind chylöse Pleuraergüsse, die häufiger unilateral als bilateral auftreten, bekannte Komplikationen sowohl der sporadischen LAM als auch der mit Tuberöser Sklerose assoziierten LAM¹⁵. Zu Beginn der Erkrankung wird ein Auftreten von chylösen Ergüssen in 0-14% der Patienten beschrieben, im Verlauf der Erkrankung kommt es bei 22- 39% zu einem oder rezidivierenden Ereignissen²⁵. Es wird von einer multifaktoriellen Ätiologie ausgegangen. Neben einer proximalen Obstruktion der Lymphgefäße oder einer direkten Beteiligung durch ungehemmtes Wachstum glatter Muskelzellen mit der Folge eines lymphären Lecks spielen auch sickernde Zuflüsse pleuraständiger Lymphgefäße und der transdiaphragmale Übertritt chylösen Aszites eine Rolle in der Entstehung rezidivierender Pleuraergüsse bei Patientinnen mit LAM²⁵. Aufgrund einer breiten Varianz des klinischen Verlaufs sind therapeutische Maßnahmen im Einzelfall abhängig von der Grösse und Symptomatik des Ergusses sowie von den Komorbiditäten der Patientinnen. In Einzelfällen scheint eine einmalige Pleurapunktion suffizient zu sein, bei Progredienz oder einem Rezidiv sollte eine Pleurodese mit Installation eines sklerosierenden Agens oder eine parietale Pleurektomie in Erwägung gezogen werden²⁶. Früher angewendete Maßnahmen wie eine fettreduzierte Diät, eine

Hyperalimentation , die Anwendung von Diuretika oder die Bestrahlung des Ductus thoracicus im Mediastinum zeigten keine anhaltenden Therapieerfolge^{25,27}.

2.2. Extrapulmonale Manifestationen:

2.2.1. Renale Angiomyolipome:

Die Prävalenz von renalen Angiomyolipomen, gutartigen Tumoren aus dysplastischen Blutgefäßen, glatten Muskelzellen und einem variablen Anteil Fettgewebe beträgt bei Patientinnen mit LAM in Assoziation mit TS circa 80% und 40-50% bei Patientinnen mit sporadischer LAM^{28 29}. In den meisten Fällen sind diese Angiomyolipome klinisch stumm, jedoch können Flankenschmerzen, Hydronephrose, Hämaturie und ein Verlust der Nierenfunktion auftreten²². Bei Patientinnen mit sporadischer LAM sind die Angiomyolipome für gewöhnlich unilateral, klein und treten einzeln und begrenzt in der Niere auf, während sie bei mit Tuberöser Sklerose assoziierter LAM häufiger größer, bilateral, multipel und nierenübergreifend auftreten und eher zu Hämorrhagien führen³⁰. Das Risiko, eine renale Hämorrhagie zu entwickeln, steigt sowohl mit der Größe der Angiomyolipome als auch mit der Fülle der dysplastischen Blutgefäße und dem Ausmaß der Ausbildung von renalen Aneurysmata³¹. Bei Überschreiten eines Schwellenwertes von 4 cm gemessener Größe der Angiomyolipome in der CT-Untersuchung sind Methoden wie eine Embolisation, Radioablation oder partielle bzw. totale Nephrektomie mögliche, empfohlene therapeutische Optionen um Komplikationen zu verhindern²².

2.2.2. Lymphatisches System:

Resultat eines proliferativen Wachstums glatter Muskelzellen innerhalb des lymphatischen Systems sind verschiedene pathologische Veränderungen:

Neben retroperitonealen Lymphknotenvergrößerungen mit einer Häufigkeit von 70% bei Patientinnen mit LAM sind retroperitoneale Lymphangioliomyome bei 20 % der erkrankten Frauen eine häufige extrapulmonale Manifestation der Lymphangioliomyomatose^{28 32}. Lymphangioliomyome sind meist mit chylöser Flüssigkeit gefüllte benigne Zysten, deren Größe und Symptomatik eine zirkadiane Rythmik mit Zunahme der Beschwerden im Tagesverlauf aufweist³³. Folge einer Obstruktion von Lymphgefäßen durch Ablagerung von LAM- Zellen

entlang des Gefäßendothels können Beinödeme sowie durch deren Destruktion chylöser Aszites und Chylurie oder chylöse Pleuraergüsse sein. Abdominalschmerzen, Obstipation und Inkontinenz sind Symptome der Kompression neuraler Strukturen oder angrenzender Organe durch grosse zystische Lymphangioliomyome.

3. Diagnose der Lymphangioliomyomatose:

Die Diagnosekriterien basieren auf den Guidelines der European Respiratory Society 2010²¹:

Es kann die sichere Diagnose einer LAM gestellt werden, wenn folgende Befunde vorliegen:

1. Charakteristischer oder mit der Diagnose einer LAM vereinbarer Befund der HRCT und mit den pathologischen Kriterien übereinstimmende Lungenbiopsie oder
2. Charakteristische HRCT und eines der folgenden Kriterien:
 - Angiomyolipome der Nieren
 - Chylöse Ergüsse in der Pleura- oder Peritonealhöhle
 - Lymphangioliomyome oder von LAM- Zellen befallene Lymphknoten
 - Gesicherte oder mögliche Diagnose einer TS

Es kann die fragliche Diagnose einer LAM gestellt werden, wenn folgende Befunde vorliegen:

1. Charakteristische HRCT und übereinstimmender klinischer Hintergrund oder
2. Mit der Diagnose vereinbare HRCT und eines der folgenden Kriterien:
 - Angiomyolipome der Nieren
 - Chylöse Ergüsse in der Pleura- oder Peritonealhöhle

Es kann der Verdacht auf LAM gestellt werden, wenn folgende Befunde vorliegen:

1. Charakteristische oder mit der Diagnose vereinbare HRCT

Neueste Studien konnten nachweisen, dass bei Patientinnen mit LAM sowie TS im Vergleich zu gesunden Frauen die Expression des Biomarkers VEGF (Vascular endothelial growth factor) erhöht ist und so die Möglichkeit eines weiteren nichtinvasiven diagnostischen Test möglich machen kann³⁴.

3.1. Pathologische Kriterien:

Makroskopisch lassen die Lungen eine diffuse Durchsetzung mit dünnwandigen Zysten unterschiedlicher Größe erkennen. Der Durchmesser der Zysten variiert in der Größe von 0,5 bis 2 cm, in einzelnen Fällen kann er jedoch über 10 cm betragen³². Bild 1 zeigt ausgedehnte zystische Veränderungen in einem Parenchymschnittpräparat, die Hämatoxylin-Eosin Färbung einer transbronchialen Biopsie (Bild 2³⁵) liefert den charakteristischen Nachweis von LAM Zellen durch Anfärbung von HMB-45³⁵.



Bild 1

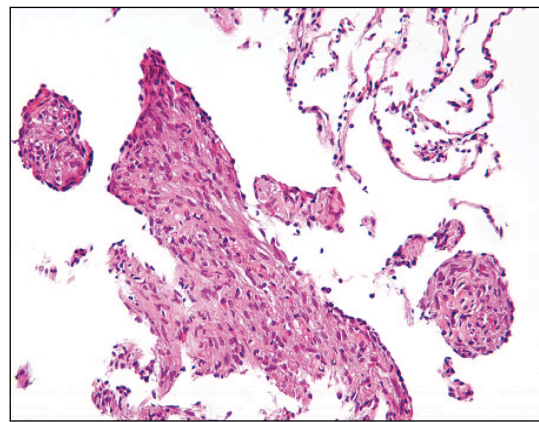


Bild 2

Charakteristisch für die LAM ist der mikroskopische Nachweis luftgefüllter, diffus verteilter Zysten, die das gesunde Parenchym verdrängen und diffus nicht neoplastisch proliferierender LAM- Zellen in der Wand der Zysten und entlang pulmonaler Lymphbahnen (Bild 1³⁵). Diese atypischen und morphologisch in Form und Grösse heterogenen glatten Muskelzellen weisen im Gegensatz zu normalen glatten Muskelzellen ein ungeordnetes Wachstumsmuster entlang von Bronchiolen und Alveolarsepten sowie in Wänden der Lymph- und Blutgefäße auf³⁵. Immunhistochemisch lassen sich diese Zellen mit dem spezifischen Marker HMB-45, der Glykoprotein gp100, ein Vorläuferprotein der Melaninsynthese bindet, nachweisen^{1,7}. Eine positive HMB-45- Reaktion an glatten Muskelzellen in der Lunge weist somit eine 100% Spezifität für die Diagnose einer pulmonalen LAM auf³⁶. Als Varianten glatter Muskelzellen exprimieren LAM- Zellen auch α -Aktin, Desmin und Vimentin³⁵, sowie Rezeptoren für Östrogen, Progesteron und Wachstumsfaktoren^{37,38}.

3.2. Radiologische Kriterien:

Die Lymphangiomyomatose ist charakterisiert durch das proliferative Wachstum abnormal erscheinender glatter Muskelzellen (LAM Zellen) in Lunge, Nieren und innerhalb des lymphatischen Systems sowie durch zystische Destruktion des Lungengewebes².

Die high- resolution Computer Tomographie (HRCT) ist die empfohlene Art der Bildgebung um bei interstitiellen Lungenerkrankungen einschliesslich der LAM die Diagnose zu stellen, den Schweregrad der Erkrankung bewerten und um Therapiefortschritte verfolgen zu können³⁹.

Ein charakteristischer Befund der HRCT sind multiple (mehr als 10) dünnwandige, runde, gut abgrenzbare, luftgefüllte Zysten und das Fehlen einer signifikanten anderen Beteiligung des Lungenparenchyms, insbesondere keine interstitielle Lungenerkrankung. Ausnahme ist eine multifokale mikronoduläre pneumozytäre Hyperplasie bei Patientinnen mit TS.²¹

Das Vorliegen vereinzelter Zysten (mehr als 2 und weniger als 10) ist ein mit der Diagnose einer LAM vereinbarer Befund der hochauflösenden CT- Untersuchung²¹.

3.2.1 Röntgenbild des Thorax:

Röntgen- Übersichtsaufnahmen des Thorax in posteroanteriorem Strahlengang bei Patientinnen mit pulmonaler Beteiligung bei LAM zeigen retikuläre, retikonoduläre und miliäre Verschattungen oder pulmonale Zysten⁴⁰. Das Muster einer generalisierten, symmetrischen, retikulär bis retikonodulären Zeichnungsvermehrung gilt als Hauptbefund in der Röntgen- Thorax Untersuchung und wird bei 80-90% der betroffenen Patientinnen beschrieben⁴¹⁴². In Einzelfällen kann das Röntgen- Thorax zu Beginn der Erkrankung ohne pathologischen Befund sein, mit zunehmender klinischer Verschlechterung und Progredienz des Krankheitsbildes kommt es jedoch zu einer Entwicklung retikulärer Verschattungen und zystischer Veränderungen¹⁶. Eine Korrelation zwischen radiologischen Pathologien und dem Schweregrad der Erkrankung mit Zunahme der netzartigen Zeichnungsvermehrung und zystischen Veränderung im Röntgen- Thorax bei Patientinnen mit pulmonaler Beteiligung bei LAM und progredienter Abnahme der Lungenfunktion wird beschrieben^{35,40}. Verdickte Interlobärspalten werden nur in Einzelfällen bei 7-9% der Patientinnen beobachtet

⁴¹. In über der Hälfte der Patientinnen findet man röntgenologisch normale Lungenvolumina, in 22-45% der Fälle werden Zeichen der Überblähung mit erhöhten Lungenvolumina, tief stehendem Diaphragma und erweiterten Retrosternal- und Retrokardialräumen beschrieben⁴⁰. Pneumothoraces als bekannte Komplikation der LAM sind in 39-53% der Patientinnen manifest ⁴³, in nur 10-20% der Fälle werden Pleuraergüsse, die uni- oder bilateral sein können beobachtet ⁴⁰. Hinsichtlich radiologischer Auffälligkeiten der Thoraxübersichtsaufnahmen gibt es keinen Unterschied zwischen Patientinnen mit sporadischer LAM und LAM in Assoziation mit Tuberöser Sklerose ³⁵.

3.2.2 CT des Thorax:

Der Computertomographie (CT)- Untersuchung kommt aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität in der Erkennung LAM- assoziierter Veränderungen sowohl in der Primärdiagnostik als auch im Follow- up von Patientinnen mit LAM große Bedeutung zu.

Pathognomonisch für LAM sind die in der CT mit hochauflösender Technik (HRCT) nachweisbaren gut umschriebenen multiplen, dünnwandigen, runden Zysten der Lunge, die diffus über das gesamte Parenchym verteilt sind und bei progredientem Wachstum das normale Lungenparenchym verdrängen ⁴¹. Diese multiplen Zysten, deren Durchmesser kleiner als 10 mm und selten zwischen 10 und 20 mm oder grösser als 20 mm ist, finden sich in 100% der Fälle ⁴⁴. In den meisten Fällen sind diese mit Luft gefüllten zystischen Räume von gesundem Lungenparenchym umgeben ⁴⁴. Während zu Beginn der Erkrankung die Röntgen-Thoraxaufnahme noch ohne pathologischen Befund sein kann oder nur einen Pneumothorax oder einen Pleuraerguss zeigt, sind die typischen parenchymalen, dünnwandigen und über das gesamte Lungenparenchym verteilten Zysten in der computertomographischen Untersuchung in den meisten Fällen bereits zu erkennen ⁴² (Bild 3 und 4³⁵). In einer von Muller et al ⁴⁰ veröffentlichten Studie konnte eine deutliche Korrelation zwischen der überwiegenden Grösse der Zysten in der CT und dem Schweregrad der Erkrankung gezeigt werden. Patientinnen in progredienten Erkrankungsstadien zeigten durchschnittlich grössere Zysten (Durchmesser > 1cm) bei einer insgesamt fortgeschritteneren Beteiligung des Parenchyms (> 80%), während die Zysten bei Patientinnen mit milderem Erkrankungsbild im Durchschnitt kleiner waren (0.5-1 cm) bei geringerer

Beteiligung des Lungengewebes (< 25%)³⁵. Zusätzlich können hiläre oder mediastinale Lymphknotenvergrößerungen beobachtet werden⁴⁵.



Bild 3

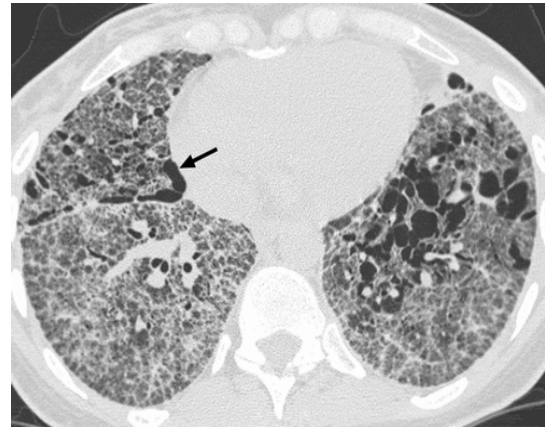


Bild 4

3.2.3. CT des Abdomens und Beckens:

Befunde, die hier erhoben werden können, sind renale und hepatische Angiomyolipome, Lymphangioliomyome entlang der lymphatischen Gefäße und Aszites in der Bauch- und Beckenhöhle. Computertomographische Auffälligkeiten werden bei bis zu zwei Drittel der betroffenen Patientinnen beobachtet²⁸.

Angiomyolipome stellen sich charakteristischerweise als gut abgrenzbare, kortikal gelegene Herde mit überwiegender Fettdichte, gemischt mit Weichteilgewebe und Gefäßen dar⁴⁶ (Bild 6: renale Angiomyolipome⁷⁵).

Retroperitoneale Lymphknotenvergrößerungen werden in 77% sowie eine pelvine Lymphadenopathie in 11% der Patientinnen beobachtet⁴³.

Lymphangioliomyome, die meist retroperitoneal gelegen sind, stellen sich in der CT- Untersuchung als flüssigkeitsgefüllte Zysten dar und werden bei circa 20% der Patientinnen beschrieben³² (Bild 5⁷⁵).

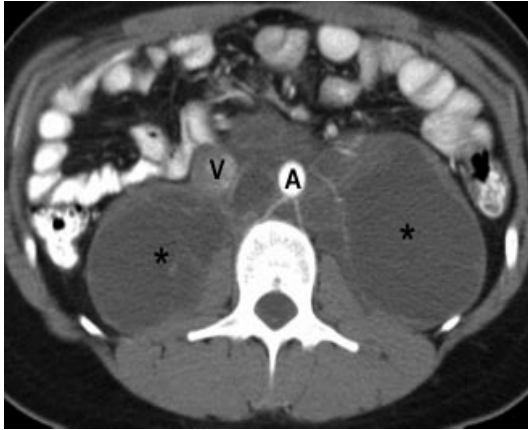


Bild 5



Bild 6

4. Lungenfunktion und BGA:

Die physiologische Konsequenz aller interstitiellen Lungenerkrankungen ist die Beeinträchtigung des pulmonalen Gasaustausches. Die Lungenfunktion gilt daher als das wichtigste diagnostische Instrument zur Erfassung und Quantifizierung der funktionellen Einschränkung. Eine pulmonale Funktionsdiagnostik beinhaltet:

1. Spirometrie mit Bestimmung der mobilisierbaren Lungenvolumina (FEV1, FVC)
2. Ganzkörperplethysmographie mit Bestimmung der totalen Lungkapazität
3. Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO)
4. Oximetrie bzw. Blutgasanalyse in Ruhe und unter definierter Belastung

Die Lungenfunktion von Patientinnen mit LAM zeichnet sich in der Mehrzahl der Fälle (59%) durch ein obstruktives Muster aus ²². Seltener finden sich auch rein restriktive oder gemischt restriktiv/ obstruktive pulmonale Ventilationsstörungen ³². Das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV1) und die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) korrelieren mit computertomographischen und histologischen Auffälligkeiten und sind ein guter Indikator für die Progredienz der Erkrankung ²¹. Vor allem für Patientinnen in frühen Krankheitsstadien ist die DLCO häufiger pathologisch als das FEV1 und somit ein sensitiver Indikator ²¹. Auf Grund großer interindividueller Unterschiede im Verlauf der Abnahme des FEV1 und der DLCO bleibt es schwierig, anhand der lungenfunktionellen Parameter eine Prognose des klinischen Verlaufs zu ermitteln²¹. Eine arterielle Hypoxämie ist häufig bei Patientinnen mit LAM⁴⁷.

Lassen die Kombination von Anamnese, Klinik, HR-CT und die Lungenfunktionsuntersuchung keine spezifische Diagnose zu, werden unter Berücksichtigung des Alters der Patientinnen und ihrer Komorbiditäten weitere diagnostische Schritte zur endgültigen Klärung angestrebt. Hierzu zählen eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage und transbronchialer Biopsie und ggf. eine chirurgische Lungenbiopsie.

5. Differentialdiagnosen:

Histologisch muss die LAM von anderen Erkrankungen mit Proliferation glatter Muskelzellen in der Lunge unterschieden werden³⁵. Dazu zählen die Hyperplasie der glatten Muskulatur im Interstitium bei idiopathischer Lungenfibrose, bei pulmonaler Hypertonie und auch beim Emphysem, sowie Neoplasien der glatten Muskulatur, beispielsweise benigne metastasierende Leiomyome oder auch Leiomyosarkome und verschiedene zystische Sarkome³².

Bei all diesen histologischen Differentialdiagnosen ist die fehlende Anfärbung mit HMB-45 diagnostisch maßgebend⁴⁸.

Aufgrund der klinischen Symptomatik werden die Beschwerden wie zunehmende Belastungsdyspnoe, Husten und rezidivierende Pneumothoraces häufig einem Asthma bronchiale, einem Emphysem, einer Bronchitis oder einer Sarkoidose zugeschrieben¹⁵.

Aufgrund CT -morphologischer Ähnlichkeiten müssen eine Langerhanszellhistiozytose und eine idiopathische pulmonale Fibrose als Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden³⁵.

6. Bisherige Therapieansätze:

Bisherige kausale Therapieansätze basierten auf dem Antagonismus der Östrogenwirkung. Beobachtungen wie ein Progress der Erkrankung während der Schwangerschaft und das Vorhandensein von Östrogen -und Progesteron Rezeptoren in LAM- Zellen führten zu einem vermehrten Einsatz von Hormonpräparaten in der Behandlung der LAM⁴⁹. Seit den frühen 80er Jahren hat die Theorie, dass die Östrogenaktivität den Verlauf der Erkrankung bei Patientinnen mit LAM negativ beeinflussen kann, zu einer Reihe von anti-östrogenen Therapieversuchen geführt. Seither wurden Patientinnen nicht nur mit oral oder intramuskulär verabreichten Hormonpräparaten wie zum Beispiel mit selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (z.B.: Tamoxifen), GnRH- Agonisten oder Progesteron- Derivaten behandelt, es wurde

auch eine therapeutische Ovariectomie durchgeführt. Einzelne Studien berichten von einem klinischen Benefit durch eine Progesteron- Behandlung als Monotherapie oder in Kombination mit einer Oophorektomie.

Etwa ein Viertel der an LAM erkrankten Frauen zeigen ein positives Ansprechen auf inhalative Bronchodilatoren als symptomatische Therapie⁵⁰. Besonders Patientinnen mit einer deutlichen Obstruktion der Atemwege durch proliferierende LAM-Zellen und einer rasch progredienten Verschlechterung der pulmonalen Funktion scheinen durch eine inhalativ bronchodilatative Therapie zu profitieren²¹.

Aufgrund zunehmender arterieller Hypoxämie bei Progredienz der zystischen Destruktion des Lungenparenchyms ist die Indikation einer Sauerstofflangzeittherapie für Patientinnen mit Ruhehypoxämie großzügig zu stellen²¹.

Bei progredientem Verlauf und terminaler pulmonaler Insuffizienz wird die Indikation zur Lungentransplantation als ultima ratio gestellt. Lediglich etwa 1% aller durchgeführten Lungentransplantationen werden auf Grund der primären Erkrankung einer LAM durchgeführt⁵¹. Im Durchschnitt erhalten Patientinnen etwa 11 (3-24) Jahre nach Diagnosestellung ein Spenderorgan^{24,52}. Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es bei einer erheblichen Varianz im Verlauf der Erkrankung und aufgrund einer geringen Anzahl behandelter Patientinnen keine klaren Empfehlungen, ab wann eine Lungentransplantation indiziert ist. Basierend auf den aktuellen internationalen Richtlinien der Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation wird eine Lungentransplantation bei erheblicher und progredienter Einschränkung der Belastbarkeit (NYHA 3-4) mit stark eingeschränkter maximaler Sauerstoffaufnahme (VO₂ max < 50%) und bei in der Blutgasanalyse bei Raumluft festgestellter Hypoxämie in Ruhe für Patientinnen mit LAM empfohlen⁵³.

Postoperativ auftretende Komplikationen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung sind bei Patientinnen nach Einzellungentransplantationen nicht ungewöhnlich^{24,54}. In Einzelfällen wird über das Auftreten von Pneumothoraces in der nativen Lunge oder das Wiederauftreten der Erkrankung im transplantierten Organ berichtet⁵⁵. Die Ergebnisse bisher durchgeführter Transplantationen bei Patientinnen mit LAM sind denen bei anderen Indikationen und Grunderkrankungen vergleichbar. Es ergibt sich eine durchschnittliche Überlebensrate von 86% nach einem Jahr und 76% nach drei Jahren. Nach 5 Jahren leben im Durchschnitt noch 65% der transplantierten Patientinnen⁵⁴.

Neueste Ergebnisse klinischer Studien der Phase 1 und 2 mit dem mTOR- Inhibitor Rapamycin (Sirolimus) zeigten eine Reduktion der Größe von Angiomyolipomen^{56,57} bei Patientinnen mit TS und LAM. Bissler et al⁵⁶ berichten in ihrer open-label Studie zudem über eine Tendenz zur Verbesserung der Lungenfunktion bei einzelnen Patienten mit pulmonaler Beteiligung⁵⁶, während Davies et al⁵⁷ diesen positiven Effekt auf die Lungenfunktion während ihrer 24 Monate dauernden Studie mit Sirolimus nicht beobachteten.

7. Prognose:

Die Prognose von an LAM erkrankten Patienten hat sich innerhalb der letzten Jahrzehnte deutlich verbessert. Während vor 30 Jahren nahezu jeder Patient innerhalb von zehn Jahren nach Diagnosestellung den Folgen der Erkrankung erlag, zeigten Taylor et al¹⁵ bereits 1990 Überlebensraten von 75% nach 8,5 Jahren und ein deutlich erhöhtes Gesamtüberleben nach 10 Jahren. Taveira-DaSilva et al¹ berichten über eine 10- Jahres - Mortalitätsrate von 5,5% und eine Transplantationsrate von 11,5% der an LAM erkrankten Patientinnen innerhalb einer Dekade. Übereinstimmend mit Beobachtungen außerhalb der Vereinigten Staaten von Amerika kann von einer 10- Jahres- Überlebensrate gerechnet ab Beginn der Symptome von 90% ausgegangen werden¹⁷. Zehn Jahre nach Beginn der Symptomatik verspürten 55% der Patienten in dieser Studie Atemnot beim Gehen in der Ebene, 23% benötigten eine Heim-Sauerstofftherapie und 10 % waren aufgrund schwerer Ruhedyspnoe bettlägerig¹⁷.

Als prognostisch wichtiger Parameter gelten die FEV1, die im Durchschnitt bei Patientinnen mit pulmonaler LAM um 75 ml/ Jahr abnimmt (im Vergleich zu 30 ml/Jahr bei gesunden Nichtrauchern⁵⁸) und die DLCO mit einem durchschnittlichen Verlust von 0,69 ml/min/mmHg pro Jahr¹. Es konnte gezeigt werden, dass eine initial niedrige Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid signifikant mit einer rasch progredienten Abnahme des FEV1 korreliert und somit eine beschleunigte pulmonale Funktionseinschränkung ankündigt⁵⁹.

II. Fragestellung

Die Lymphangiomyomatose ist eine progrediente Erkrankung junger Frauen, die in den meisten Fällen durch Lungenversagen zum Tode führt. Bisherige Therapieansätze wie zum Beispiel die Gabe von Hormonpräparaten zeigten keinen kurativen Erfolg, so dass bis jetzt nur die Lungentransplantation als ultima ratio im Endstadium der Erkrankung das Leben der betroffenen Patientinnen retten kann.

Die zunehmende Kenntnis der molekularen und zellulären Grundlagen der Erkrankung und die Identifizierung der krankheitsverursachenden Gene der Tuberösen Sklerose und der mit ihr assoziierten LAM führten zu einer Reihe präklinischer und klinischer Studien mit dem Einsatz zielgerichteter Therapeutika auf Molekularebene.

Eine Dysregulation der mTOR- Signaltransduktionskaskade durch Mutationen der Gene TSC1 oder TSC2 scheinen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese sowohl der TS als auch der LAM zu spielen. mTOR- Inhibitoren wie Sirolimus und Everolimus werden bereits vielfach und seit vielen Jahren im klinischen Alltag eingesetzt.

Erste tierexperimentelle Studien mit Sirolimus zeigten eine Aktivitätssenkung der Signaltransduktion über mTOR und dadurch eine Reduktion vorhandener renaler Zysten sowie andererseits ein geringeres Neuwachstum gutartiger Neubildungen in Organen von Ratten und Mäusen mit TSC2 Mutationen^{60,61}.

Erste klinische Studien mit mTOR- Inhibitoren fokussierten sich primär auf die Frage, inwieweit Sirolimus das Wachstum renaler Angiomyolipome bei Patienten mit TS und LAM beeinflussen kann. Bissler et al⁵⁶ deuteten jedoch in ihrer Studie darauf hin, dass die Inhibition der mTOR- Signaltransduktionskaskade zusätzlich einen positiven Effekt auf die pulmonalen Auswirkungen der Erkrankung haben könnte. Während es bei einigen Patientinnen dieser Studie zu einer Verbesserung der Lungenfunktionsparameter kam, konnten Davies et al⁵⁷ diesen positiven therapeutischen Effekt von Sirolimus in ihrer Studie bei insgesamt 5 Patientinnen mit pulmonaler Beteiligung nicht bestätigen.

Inspiriert durch diese Ergebnisse initiierten wir bei Patientinnen mit sporadischer LAM oder LAM in Assoziation mit TS, die unserem Zentrum aufgrund progredienter pulmonaler Verschlechterung zur Evaluierung und Listung für eine Lungentransplantation überwiesen wurden, eine Sirolimus Therapie. Ziel dieser Studie war es, den Effekt von Sirolimus im Vergleich zu einer histologischen Kontrollgruppe unter Therapie mit Hormonpräparaten auf die Lungenfunktion bei Patientinnen mit zunehmender Abnahme des FEV1 zu untersuchen.

III. Methodik

1. Patienten- Population:

1.1. Sirolimus- Kollektiv (n=10):

Beginnend im November 2006 bis August 2009 erfolgte der konsekutive Einschluss von insgesamt 10 Patientinnen mit entweder gesicherter LAM (n=8) oder pulmonaler Beteiligung bei Tuberöser Sklerose und progredientem FEV1 Verlust (n=2) in unsere Studie. Die Patientinnen wurden primär dem Universitätsklinikum Grosshadern als Lungentransplantationszentrum zur Evaluierung und Listung zu einer möglichen Lungentransplantation als ultima ratio im Endstadium der Erkrankung zugewiesen.

Sowohl Patientinnen, die bereits in anderen Krankenhäusern klinisch diagnostiziert und vorbehandelt waren, als auch Erstvorstellungen und neu diagnostizierte Patientinnen ohne jegliche Vortherapie wurden in die Studie eingeschlossen.

Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren oder älter, eine durch HRCT oder in Kombination mit einer Lungenbiopsie gesicherte Diagnose der LAM in sporadischer Form oder in Assoziation mit einer Tuberösen Sklerose. Während eines Mindestbeobachtungszeitraums von drei Monaten mussten jeweils mindestens drei Lungenfunktionsuntersuchungen, davon mindestens zwei in unserem Zentrum durchgeführte Untersuchungen vor Therapiebeginn vorhanden sein.

Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein eines relevanten Pleuraergusses, eine bestehende oder geplante Schwangerschaft und eine bereits erfolgte Lungentransplantation.

Nach Aufklärung der Probandinnen und Zustimmung über den Einsatz einer Studienmedikation außerhalb von Empfehlungen und Erfahrungen in der Therapie dieser Erkrankung („off-label-use“), wurde eine Behandlung mit Sirolimus (Ziel-Serum Spiegel: 5-10 ng/ml) initiiert.

Eine strenge Kontrazeption während Einnahme der Medikation wurde empfohlen und die Patientinnen wurden über mögliche Risiken und unerwünschte Wirkungen des m-TOR- Inhibitors auf den Verlauf der Schwangerschaft aufgeklärt.

1.2. Historisches Kontroll- Kollektiv (n=10):

Um den Therapieeffekt einer Sirolimus- Behandlung bei Patientinnen mit LAM oder pulmonaler Beteiligung bei TS und progredientem FEV1- Verlust mit einem Verlauf bei Patientinnen unter einer Therapie mit Hormonpräparaten vergleichen zu können, wurden Daten eines historischen Patientenkollektivs zusammengestellt. Unter Akteneinsicht im Klinikum Großhadern wurden alle Patientinnen evaluiert, die in diesem Krankenhaus mit der Diagnose LAM oder TS mit einem Progesteron- Derivat, einem selektiven Östrogenmodulator oder einem GnRH- Agonisten behandelt wurden und deren letzte ambulante oder stationäre Vorstellung nicht länger als 5 Jahre in der Vergangenheit lag. Um die retrospektiv erhobenen Daten auswerten zu können, war die Voraussetzung, dass mindestens zwei lungenfunktionelle Untersuchungen jeweils vor sowie während der Therapie zu Verfügung standen. Lungenfunktions- und laborchemische Untersuchungen, die in Großhadern durchgeführt wurden, wurden mit Untersuchungen aus anderen Krankenhäusern oder von niedergelassenen Fachärzten als gleichwertig betrachtet.

Mit den genannten Kriterien konnten insgesamt Daten von 10 Patientinnen als historisches Kontroll- Kollektiv ausgewertet werden. Lungenfunktionsparameter dieser Patientinnen wurden hinsichtlich der Veränderung während Therapie sowohl pro Patient als auch als Durchschnittswert berechnet und mit Daten der Studienmedikations- Gruppe verglichen.

2. Studiendesign:

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand von Lungenfunktions- und Blutgas- sowie Laboruntersuchungen und anamnestischen Angaben der Patientinnen. Um für jede einzelne Patientin einen Verlauf der Lungenfunktionsparameter sowohl vor Therapie als auch während Therapie darstellen zu können, wurden extern erhobene Daten von niedergelassenen Fachärzten oder anderen Krankenhäusern gleichwertig mit Befunden aus dem Klinikum Grosshadern in die Auswertung und Beurteilung der Daten mit einbezogen.

2.1. Sirolimus- Therapie und Beobachtungszeitraum:

Die Studienmedikation Sirolimus wurde in oraler Form mit einem Ziel-Serumspiegel von 5-10 ng/ml verabreicht. Zu Beginn der Therapie, festgelegt als Ausgangszeitpunkt der Messungen, wurde der Medikamentenspiegel zweimal wöchentlich und im Verlauf nach Erreichen des Zielspiegels jede zweite Woche bestimmt. Zu Beginn der Einnahme von Sirolimus wurde eine vorausgegangene Hormoneinnahme einschliesslich Progesteron beendet. Eine Untersuchung auf das Vorhandensein einer reversiblen obstruktiven Ventilationsstörung in Zusammenhang mit der Erkrankung war bei allen Patienten bereits vor Beginn der Sirolimus Therapie erfolgt. Bei positivem Testergebnis war eine Therapie mit inhalativen Bronchodilatoren begonnen worden; diese wurde während der Sirolimustherapie unverändert weiter geführt .

Um den Effekt der immunsuppressiven Medikation mit Sirolimus objektivieren zu können, führten wir bei allen Patientinnen zum Zeitpunkt des Studienbeginns sowie vierteljährlich (0, 3 und 6 Monate) unter Therapie eine Lungenfunktionsprüfung durch, die die Messung der spirometrischen Parameter, der Lungenvolumina und die Bestimmung der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität beinhaltete sowie eine Bestimmung der arteriellen Blutgase aus Kapillaren des Ohrläppchens und einen 6- Minuten- Gehstest bei Raumluft .

3. Primäre und sekundäre Analysen:

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Veränderung des FEV1 im Vergleich vor und während Therapie und im Vergleich zwischen Sirolimus- oder Progesterontherapierten Patientinnen betrachtet.

Sekundäre Endpunkte umfassten Messungen der Vitalkapazität, dargestellt in ml/d und als Veränderung bezogen auf die Ausgangswerte, Messungen der Blutgaswerte wie das pO₂ und die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid sowie Ergebnisse des 6-Minuten- Gehtests.

3.1. Lungenfunktion:

Unter Spirometrie versteht man die Messung des Atemstroms und der Atemvolumina. Sie ist die am weitesten verbreitete Basisuntersuchung der Lungenfunktion und auch bei Gutachten und wissenschaftlichen Fragestellungen ein unentbehrlicher Bestandteil.

Die Messwerte werden unterschieden in statische (von der Zeit unabhängige) und dynamische (von der Zeit abhängige) Lungenvolumina.

Die wichtigsten statischen Parameter sind:

1. AZV : Atemzugvolumen (Liter)
2. ERV: Expiratorisches Reservevolumen (Liter)
3. IRV: Inspiratorisches Reservevolumen (Liter)
4. VC= ERV + AZV + IRV= Vitalkapazität (Liter)
5. RV: Residualvolumen (Liter)
6. FRC= RV + ERV= funktionelle Residualkapazität (Liter)
7. TLC= VC + RV= Totale Lungenskapazität (Liter)

Die wichtigsten dynamischen Parameter sind:

1. FVC: forcierte Vitalkapazität (Liter)
2. FEV1: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (Liter)
3. FEV1/ VC %: relative 1- Sekunden- Kapazität (Tiffeneau- Index) (%)
4. MEF 75/50/25: maximaler expiratorischer Fluss (L/s)
bei 75/50/25 % der VC
5. PEF: maximaler expiratorischer Fluss (peak expiratory flow) (L/s)

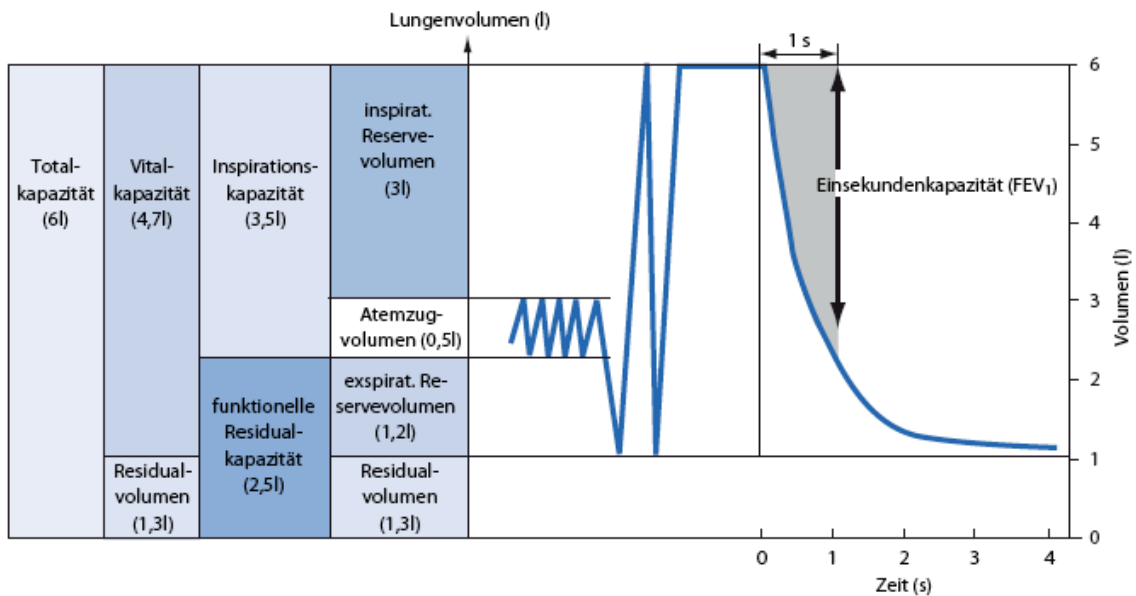


Abbildung 1: Darstellung der in der Lungenfunktion bestimmten Volumina⁷⁶

In Abhängigkeit der Größe stehend in Metern (H) und des Alters (A) lassen sich individuelle Sollwerte der Patienten berechnen. Angegeben sind im Folgenden die für diese Studie relevanten Messgrößen für Frauen⁶²:

VC: $4,664 H - 0,024 A - 3,284 (\pm 0,92)$

FEV1: $3,95 H - 0,025 A - 2,6 (\pm 0,62)$

FVC: $4,43 H - 0,026 A - 2,86 (\pm 0,71)$

Das Spirogramm ist eine graphische Darstellung der Luftbewegung während des Atemmanövers in Form eines Volumen- Zeit- oder eines Fluss- Volumen-Diagramms. Standardisierte Angaben der Messungen erfolgen für Volumenangaben in Litern und für Flussangaben in Litern pro Sekunde und werden hinsichtlich der Körpertemperatur korrigiert.

Die heutzutage gebräuchliche Methode der „offenen Spirometrie“ basiert darauf, dass die im Rahmen eines einfachen Atemmanövers ein- und ausgeatmete Luft während der Durchströmung eines Pneumotachographen registriert wird und somit die ventilierbaren Lungenvolumina gemessen werden können.

Das FEV1 ist der am besten reproduzierbare Parameter zur Erfassung einer bronchialen Obstruktion⁶³, wobei es vorrangig Aufschluss über die ventilatorischen Funktionen der mittleren und größeren Atemwege mit einem Durchmesser > 2 mm gibt.

Einteilung des Schweregrades der Obstruktion anhand des FEV1 %Soll- Wertes:

Leicht: FEV1 %Soll < 100% und > 70 %

Geringgradig: FEV1 %Soll < 70% und > 60%

Mittelgradig: FEV1 %Soll < 60% und > 50%

Hochgradig: FEV1 %Soll < 50% und > 34%

Durch prozentualen Bezug auf die Vitalkapazität (Tiffeneau- Index) ist eine diagnostische Abgrenzung zur restriktiven Ventilationsstörungen möglich.

Im Unterschied zu obstruktiven Erkrankungen sind bei Restriktionen die statischen Volumina wie die VC, bei zusätzlicher ganzkörperplethysmographischer Messung auch das intrathorakale Gasvolumen und die totale Lungenkapazität vermindert. Die dynamischen Messgrößen sind meist wenig beeinflusst, der relative 1- Sekunden-Wert (FEV1/VC%) bleibt normal oder wird hochnormal. Nicht selten kommt es allerdings zu Mischbildern aus Restriktion und Obstruktion, die sich bei ausschließlich spirometrischen Daten schlecht voneinander abgrenzen lassen.

Zur Sicherung valider, repräsentativer und reproduzierbarer Ergebnisse ist einerseits die motivierte Mitarbeit des Patienten von großer Wichtigkeit und andererseits die korrekte Anweisung eines gut instruierten Untersuchers unabdingbar. Nur so kann sichergestellt werden, dass die bestmögliche Lungenfunktion zum Untersuchungszeitpunkt gemessen wird.

Die Untersuchung sowie Bestimmung und Bewertung der Ergebnisse im Rahmen der Studie wurden entsprechend den Leitlinien der American Thoracic Society durchgeführt⁶⁴

3.2. Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO):

Die Lungendiffusionskapazität, die den Weg des Sauerstoffs in der Lunge vom Alveolarraum über die alveolokapilläre Membran in das Blutplasma und von dort via Erythrozytenmembran an das Hämoglobin beschreibt, ist ein globales Maß für die Effektivität des Gasaustausches.

Bei der Einatemzug- Technik, der heutzutage am weitesten verbreiteten und standardisiertesten Methode, nimmt der Patient nach maximaler Expiration das im Inspirationsbeutel an das Mundstück angeschlossene Gasgemisch (0,2- 0,3 % CO, 7- 10% Helium) mit maximaler Inspiration auf. Die darauf folgende Apnoephase von circa 10 Sekunden Dauer ermöglicht eine Verteilung des Gasgemisches im Alveolarraum und eine Diffusion bis zu den Erythrozyten.

Durch separate Analyse des ausgeatmeten Gases erfolgt eine Angabe über die Menge CO in Millilitern, die innerhalb einer Minute bei Standard- Temperaturen und - Druckgradienten aus den Alveolen in das Kapillarblut übertritt. (DLCO = $\text{mmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{kPa}^{-1}$). Aufgrund der technisch einfacheren Durchführbarkeit durch die höhere Bindungsaffinität an Hämoglobin im Vergleich zu Sauerstoff hat sich die Messung der CO- Diffusion im klinischen Alltag etabliert ⁶⁵.

In Abhängigkeit von der stehenden Größe in Metern (H) und des Alters (A) der Patienten lassen sich individuelle Sollwerte berechnen. Nach Cotes et al⁶⁵ beträgt der Sollwert für Frauen: $8,18 \times H - 0,0049 \times A - 2,74 (\pm 1,92)$.

Im Rahmen der Studie wurden Messungen der DLCO bei allen Patientinnen gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society durchgeführt. ⁶⁶

3.3. Blutgasuntersuchungen (BGA):

Die arteriellen Blutgase gelten als zuverlässiger Indikator für die Effektivität der Atmung. Sie geben Ausschluss über den Grad der Aufnahme von Sauerstoff und der Abgabe von Kohlendioxid über die Lunge. Dabei informiert der arterielle Sauerstoffpartialdruck (paO_2) über die Gesamtbilanz der Teilfunktionen der Atmung von der Ventilation bis zur Diffusion und über das Gleichgewicht zwischen alveolärer Ventilation und kapillärer Perfusion. Der alveoläre paCO_2 spiegelt die Effizienz der alveolären Ventilation wider. Bei einer beobachtbaren Abhängigkeit des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes vom Lebensalter, dem Körpergewicht und des Geschlechtes eignet sich dieser nur eingeschränkt für einen interindividuellen Vergleich. Stets unter gleichen Voraussetzungen und bei Raumluft wiederholt durchgeführte Bestimmungen des paO_2 - Wertes eignen sich jedoch als individueller Verlaufsparemeter der Therapie kardial oder pulmonal eingeschränkter Patienten.

Unter ambulanten Bedingungen bei Kontrollterminen der Patientinnen eignete sich das Ohrläppchen als hyperämisiertes Hautareal besonders gut als Entnahmeort für eine arterielle Blutgasuntersuchung. Als Normwert galt ein unter Raumluft aus kapillarisiertem Blut entnommener $\text{paO}_2 > 75 \text{ mmHg}$. ⁶⁷

3.4. 6- Minuten- Gehstest:

Der 6- Minuten- Gehstest oder 6- Minute Walk Test (6MWT) ist die international anerkannte Standardmethode zur objektiven Beurteilung der globalen funktionellen Kapazität kardial und pulmonal eingeschränkter Patienten bei diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen ⁶⁸ Ursprünglich 1976 von McGavin und Kollegen als 12 Minuten dauernder Test für Patienten mit chronischer Bronchitis eingeführt, gilt heutzutage die Durchführung der sechs Minuten dauernden Untersuchung als Methode der Wahl für klinische oder wissenschaftliche Zwecke ⁶⁹.

Eine einfache und sichere Durchführbarkeit, ein geringer personeller und materieller Aufwand sowie die gute Reproduzierbarkeit sind Vorteile dieses submaximalen Belastungstests, bei dem die innerhalb von 6 Minuten durch forciertes Gehen auf möglichst ebenem Terrain zurückgelegte Wegstrecke in Metern bestimmt wird. Mehr als andere Belastungstests spiegelt der 6MWT Aktivitäten des täglichen Lebens wider.

Im Rahmen der Studie wurde der 6- Minuten- Gehstest bei den Patientinnen entsprechend der Richtlinien der American Thoracic Society durchgeführt. ^{68,70}

Nur die Einhaltung der Untersuchungsumgebung und des Untersuchungsablaufs sichert valide, reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse.

3.5. Ergänzende Untersuchungen:

Bildgebende Untersuchungen wie ein Röntgen- Thorax- Bild oder eine CT- Untersuchung erfolgten während des Beobachtungszeitraumes lediglich bei akuten, neu aufgetretenen klinischen Symptomen, einer Abnahme des FEV1 oder zunehmender Hypoxämie. Ein Routine- Elektrokardiogramm, eine Anamnese sowie eine orientierend durchgeführte klinische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf das Auftreten von Nebenwirkungen der Therapie erfolgte bei jeder Vorstellung der Patientinnen in unserer pneumologischen Ambulanz zu den vereinbarten dreimonatlichen Kontrollen. Ergänzend erfolgte bei jedem Routine- Kontrolltermin eine Blutentnahme zur Bestimmung des Blutbildes, der Elektrolyte, des Kreatinins, der Leberenzyme, des Bilirubins, der Serumlipide und des Serumspiegels von Sirolimus.

Eine systematische Kontrolle bestehender Angiomyolipome als Begleiterscheinung der Erkrankung erfolgte im Rahmen der Studie nicht.

4. Statistische Analysen:

Statistische Analysen wurden erstellt mit SPSS Statistik Software, Version 17.0. für Windows (SPSS Inc., Chicago; IL) und Microsoft Excel 2008 für Mac, Version 12.3.0.

Alle Daten werden dargestellt als Mittelwerte \pm Standardabweichung des Mittelwertes (standard error of the mean, SEM) oder als individuelle Werte.

Pro Patientin wurden alle verfügbaren FEV1- Werte sowohl vor der Therapie als auch während der Therapie gegen die Zeit aufgetragen und mittels eines Modells der linearen Regression die Steigung in ml/d ermittelt. Eine negative Steigung innerhalb eines Beobachtungszeitraums korrelierte dabei mit einer Abnahme des forcierten expiratorischen Lungenvolumens und somit mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion, während eine im Durchschnitt positive Steigung im Verlauf eine Zunahme der Lungenfunktionsparameter anzeigte.

Durchschnittliche Veränderungen des FEV1 in ml und des FEV1 in % Soll nach 3 und 6 Monaten wurden ermittelt und mit Ausgangswerten verglichen.

Messungen der Vitalkapazität wurden pro Patientin in ml/d über den individuell unterschiedlichen gesamten Beobachtungszeitraum als auch als durchschnittliche Veränderung in ml nach 3 und 6 Monaten Therapie im Vergleich zum Ausgangswert angegeben. Erhobene Werte des paO_2 und der Diffusionskapazität wurden als durchschnittlich ermittelte Differenz nach halbjährlicher Therapie angegeben. Ergebnisse des 6- Minuten- Gehtests waren lediglich bei insgesamt 5 der 10 mit Sirolimus behandelten Patienten verfügbar und wurden als durchschnittliche Veränderung in Metern während Therapie angegeben und mit Ausgangswerten verglichen.

Ein 2-seitiger, gepaarter t-Test wurde durchgeführt, um Unterschiede zwischen Werten innerhalb einer Gruppe als auch zwischen beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen und auf Signifikanz zu untersuchen. Ausgehend von der Nullhypothese, dass die Mittelwerte zweier Stichproben gleich sind, prüft der t-Test auf systematischen Unterschied zwischen zwei Gruppen. Bei einem Ergebnis mit $p < 0.05$ wird die Nullhypothese abgelehnt und davon ausgegangen, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von $> 95\%$ ein systematischer Unterschied zwischen zwei untersuchten Merkmalsausprägungen besteht. Ein Ergebnis mit $p < 0.05$ gilt somit als statistisch signifikant.

Das Ergebnis einer Berechnung eines potentiell bestehenden linearen Zusammenhangs zwischen zwei untersuchten Merkmalen wurde als Pearson- Korrelationskoeffizient angegeben. Der Pearson- Korrelationskoeffizient oder die Produkt- Moment- Korrelation (von Bravais und Pearson) ist ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen. Er kann Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen. Bei einem Wert von $+1$ (bzw. -1) besteht ein vollständig positiver (bzw. negativer) linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen. Bei einem Korrelationskoeffizient mit dem Wert 0 kann davon ausgegangen werden, dass zwischen den beiden beobachteten Merkmalen kein linearer Zusammenhang besteht. Dabei ist nicht ausgeschlossen, dass diese in nicht linearer Weise voneinander abhängig sind.

IV. Ergebnisse

1. Charakteristik der Patienten:

1.1. Sirolimus-Kollektiv (n=10)

Insgesamt 10 weibliche Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 41,8 Jahren begannen eine orale Therapie mit Sirolimus. Das mittlere Alter des Patientenkollektives zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war 36,6 Jahre. Zunehmende Dyspnoe bei Belastung war in 70% der Fälle das zur Diagnose führende Symptom, rezidivierende Spontanpneumothoraces in 30%. Bei Einschluss der Patientinnen in die Studie waren 50% bereits mit inhalativen Bronchodilatoren, 20% in Kombination mit inhalativen Cortikosteroiden und 30% der Patientinnen mit Depot-Hormonpräparaten vortherapiert, bei 2 von 10 Probanden bestand eine Langzeitsauerstofftherapie. Eine bestehende Vortherapie wurde mit Beginn der Verabreichung des mTOR- Inhibitors gestoppt.

PAT- ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Alter bei Therapiebeginn (Jahre)	47	39	28	33	49	39	48	29	51	58
Therapiedauer (Tage)	218	185	325	758	749	817	266	191	295	854
Angiomyolipome	nein	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Schwangerschaften	0	1	0	1	3	0	0	2	0	0
Pneumothoraces vor Therapie	0	1	2	1	1	2	0	3	0	0
Pneumothoraces während Therapie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 1: Charakteristik des Sirolimus- Kollektivs (n=10)

1.2. Historisches Kontroll- Kollektiv (n=10)

Ein historisches Patientenkollektiv von insgesamt 10 Patientinnen mit einem durchschnittlichen Alter von 54,7 Jahren, davon 9 mit der gesicherten Diagnose einer LAM und 1 Patientin mit pulmonaler Beteiligung bei TS ,hatten im Laufe der Erkrankung eine Therapie mit Hormonpräparaten erhalten und nahmen diese zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch ein. Mit eingeschlossen wurden Daten

von Patientinnen, die mit einem oralen oder intramuskulär verabreichten Progesteron- Derivat sowie mit einem selektiven Östrogenrezeptormodulator wie Tamoxifen oder mit einem GnRH- Agonisten behandelt worden waren. Lungenfunktionsparameter vor Beginn der Therapie waren bei fehlenden Daten retrospektiv nicht zu untersuchen. 4 von 10 Patientinnen waren bereits lungentransplantiert, 1 Patientin war vor Beginn der Datenauswertung bereits verstorben. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen bei Diagnose lag bei 43,8 Jahren. Zunehmende Belastungsdyspnoe führte in 60% der Fälle, einmalige oder rezidivierende Spontanpneumothoraces in 40% der Fälle zur Diagnose. Eine Sauerstofflangzeittherapie bestand bei 50% der Patientinnen.

	Sirolimus-Kollektiv (n=10))	Kontroll-Kollektiv (n=10))	p
Charakteristik			
Alter (a)	41,8	54,7	0,002
Alter bei Diagnose (a)	36,6	43,8	0,09
Klinische Angaben			
Tuberöse Sklerose	2	1	-
Angiomyolipome	4	3	-
Schwangerschaften	4 (7)	-	
Z.n. Pneumothorax	6 (10)	4 (16)	-
Z.n. Pleuraerguss	0	2 (4)	-
O2-langzeittherapie	2	5	-
Lungentransplantation	2	4	-
Tod	0	1	-
Lungenfunktion			
<u>FEV1</u>			
Volumen (ml)	1094	1516	0,12
% Soll	34,7	58,8	0,02
<u>VC</u>			
Volumen (ml)	2451	2632	0,65
% Soll	66,9	81,6	0,23
<u>DLCO (% Soll)</u>	28,1	45,7	0,01
<u>pO2 (mmHg)</u>	60,6	54	0,31
<u>6-Min-Gehtest (m)</u>	492	-	-

Tabelle 2: Charakteristik aller Patienten (Mittelwerte)

Bei jeweils 4 von 10 Patientinnen beider Gruppen waren Angiomyolipome als Begleiterscheinung der Grunderkrankung bekannt. Unter Sirolimus- Therapie wurden keine neu aufgetretenen Angiomyolipome diagnostiziert.

Vor Beginn der Therapie war es bei 6 der später mit Sirolimus behandelten Patientinnen zu insgesamt 10 Ereignissen eines Pneumothorax gekommen; 4 der 10 Patientinnen der Kontrollgruppe hatten insgesamt 16 Pneumothoraces sowie 2 von ihnen 4 Ereignisse eines Pleuraergusses.

Das durchschnittliche FEV1 vor Therapie betrug in der Sirolimus- Gruppe 1,09 Liter und 1,52 Liter in der Kontrollgruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte sich bei den Ausgangswerten des FEV1 in % des Sollwertes (34,7; 58,8; $p= 0,02$). Vor Therapie betrug die durchschnittliche Vitalkapazität des Sirolimus- Kollektivs 2,45 Liter und 66,9 % des Sollwerts, eine Vitalkapazität von 2,63 Liter und 81,6 % des Sollwerts waren Ausgangswerte des Kontrollkollektivs. Mit einer durchschnittlichen Diffusionskapazität in % des Sollwerts von 45,7 zum Ausgangszeitpunkt unterschied sich das Kontrollkollektiv signifikant von dem Sirolimus- Kollektiv mit einer DLCO von 28,1 % des Sollwerts im Durchschnitt ($p= 0,01$).

Kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen bestand zwischen Ausgangswerten des Sauerstoffpartialdrucks (60,6; 54,0 mmHg).

2. Primäre Analysen:

Vor Beginn der Therapie mit Sirolimus waren pro Patient $6,0 \pm 2,4$ (minimal 3-maximal 15) Lungenfunktionsuntersuchungen vorhanden; unter Therapie $5,9 \pm 1,2$ (3-11) pro Patient.

Der Beobachtungszeitraum vor Beginn einer Therapie mit Sirolimus betrug durchschnittlich 774 Tage und 285 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem Hormonderivat.

Nach Beginn der Sirolimustherapie wurden die Patientinnen im Durchschnitt 402 Tage beobachtet. Die Beobachtungszeit während Therapie mit einem Hormonpräparat betrug im Durchschnitt 1443 Tage.

Um den Schweregrad der Erkrankung klinisch orientierend vor Therapiebeginn einschätzen zu können, erfolgte eine Einteilung aller Patientinnen nach Ausmass der Einschränkung des FEV1 in Litern bezogen auf den Sollwert in % in fünf Gruppen. Patientinnen, die später mit Sirolimus behandelt wurden, waren bereits vor Therapiebeginn zu höheren Anteilen in den Grad 4 ($n=4$) und Grad 5 ($n=5$) Gruppen

vertreten, während die mit Hormonpräparaten behandelten Patientinnen gleichmässiger auf alle Gruppen verteilt waren.

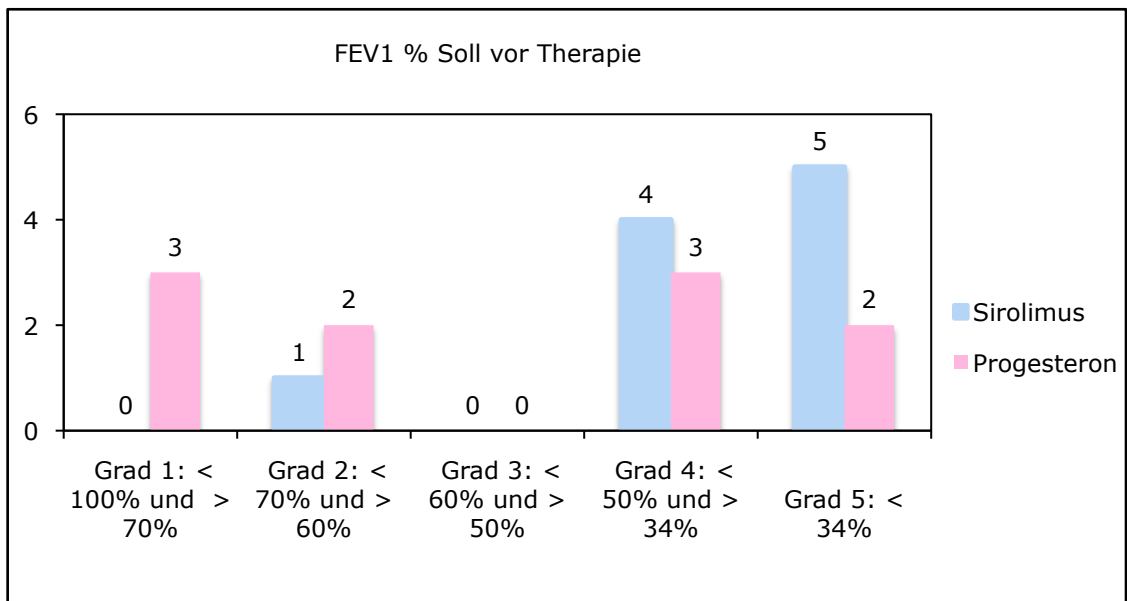


Abbildung 2: Einteilung nach Schweregrad der Einschränkung des FEV1 % Soll

Nach halbjährlicher immunsuppressiver Therapie mit Sirolimus zeigte sich insgesamt eine Umverteilung in Richtung der geringgradigeren Schweregrade. 7 von 10 Patientinnen waren posttherapeutisch gemäß FEV1- Werten einer Gruppe niedrigeren Grades zugehörig, bei 3 Patientinnen reichte die Verbesserung der Lungenfunktionsparameter nicht aus, um einer Gruppe geringeren Schweregrades der Erkrankung zugeteilt zu werden. Bei keiner der mit Sirolimus behandelten Patientinnen kam es unter Therapie zu einer Umverteilung in eine Gruppe höheren Grades.

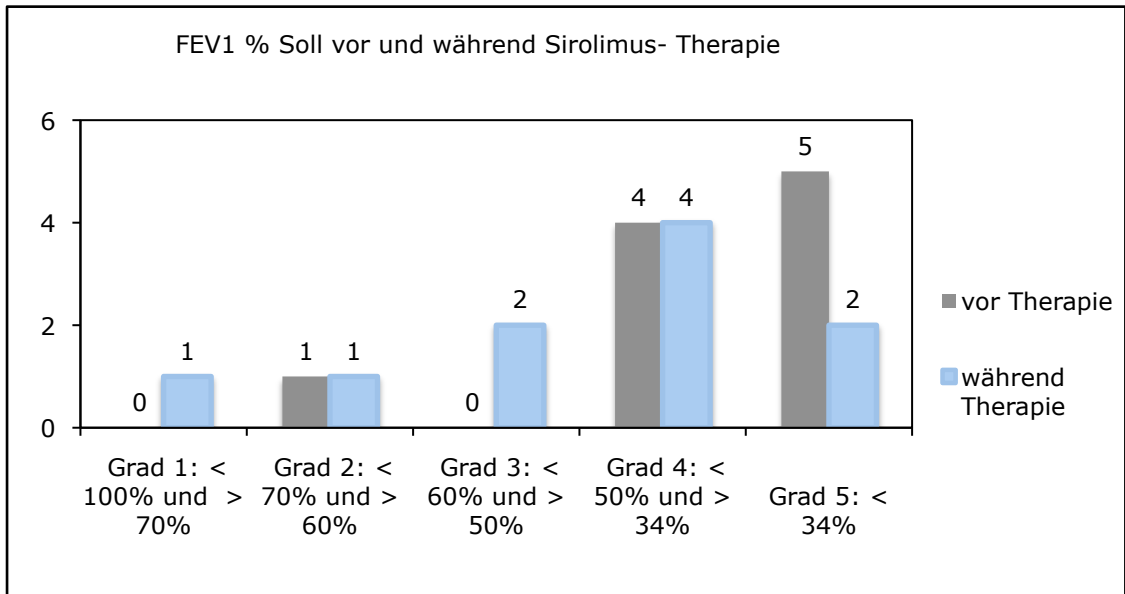


Abbildung 3: Veränderung des Schweregrads der Einschränkung des FEV1 % Soll während Therapie

Insgesamt 2 der 10 mit einem Hormonpräparat behandelten Patientinnen waren nach halbjährlicher Therapie ihren FEV1 % Soll- Werten zufolge einer Gruppe höheren Schweregrades der Erkrankung einzuteilen. 40 % konnten vor und während der Therapie dem gleichen Schweregrad zugeteilt werden, bei 4 Patientinnen lagen die FEV1 % Soll- Werte nach halbjährlicher Therapie im Bereich einer Gruppe milderen Erkrankungsschweregrades.

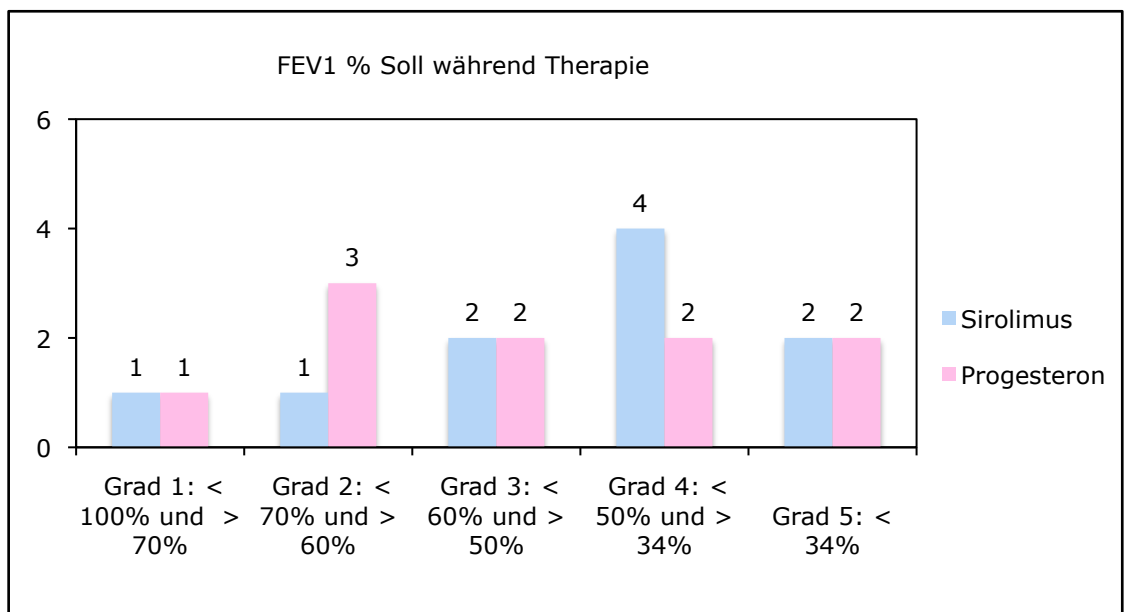


Abbildung 4: Veränderung des Schweregrads der Einschränkung des FEV1 % Soll im Vergleich während Therapie

2.1. Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1)

Eine durchschnittlich negative Steigung des FEV1 in ml aufgetragen gegen die Zeit von -1,55 ml/d in der Sirolimus- Gruppe war signifikant weniger als 0, vereinbar mit einer durchschnittlichen Abnahme des Lungenvolumens und Verschlechterung der Lungenfunktion vor Therapie ($p=0,015$). Während Therapie mit Sirolimus zeigte sich eine durchschnittlich positive Steigung des FEV1 von 1,03 ml/d, die signifikant größer als 0 war in Übereinstimmung mit einer Zunahme des Lungenvolumens und einer Verbesserung der Lungenfunktion ($p=0,003$). Die durchschnittliche Steigung des FEV1 in Bezug zum Beobachtungszeitraum in der Kontroll- Gruppe betrug während Therapie -0,49 ml/d. Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Steigung des FEV1 während halbjährlicher Therapie zwischen Patientinnen, die mit Sirolimus therapiert wurden und Patientinnen, die eine Hormontherapie erhielten ($p=0,002$). Pro Patient erfolgte im Einzelnen die Bestimmung der individuellen Veränderung des FEV1 in ml während Therapie mit Sirolimus gemessen nach 3 und insgesamt 6 Monaten. Als Nullwert diente bei jeder Patientin der unmittelbar vor Therapiebeginn gemessene letzte lungenfunktionelle Parameter.

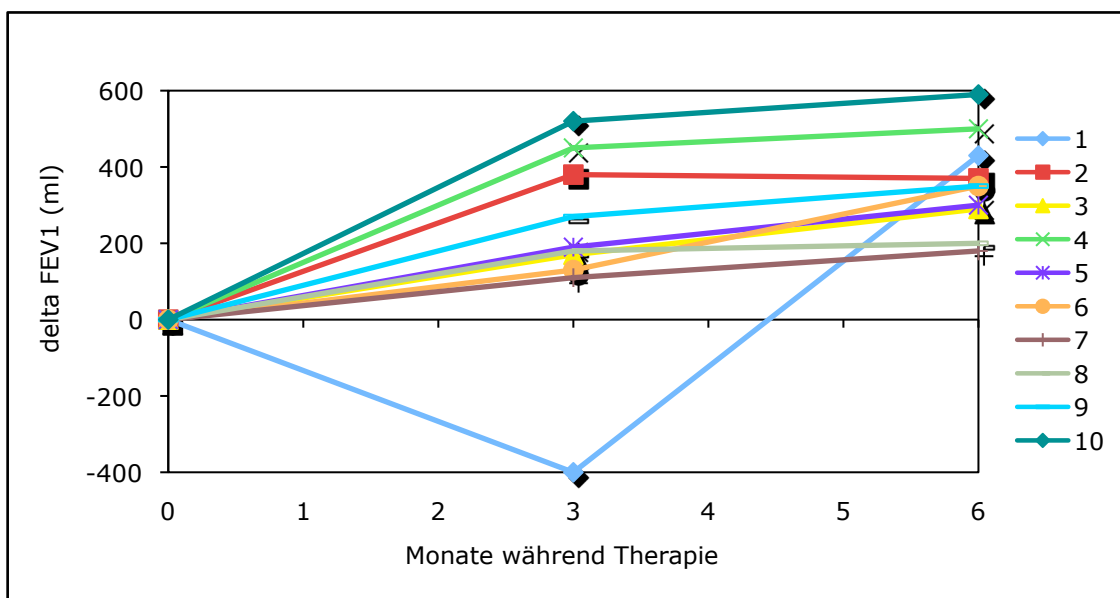


Abbildung 5: Veränderung des FEV1 in ml während 6- monatiger Therapie im Vergleich zum Ausgangswert

In Abbildung 5 wird graphisch dargestellt, dass alle Patientinnen nach halbjährlicher Therapie mit Sirolimus im Vergleich zu Ausgangswerten eine Verbesserung des forcierten expiratorischen Volumens zeigten. Bei 90 % der Patientinnen kam es bereits nach 3-monatiger Therapie zu einem deutlichen

Anstieg des Volumens, das sich in der zweiten Hälfte der Therapie nur noch geringgradig verbesserte bzw. konstant blieb. Bei einer Patientin (Pat- ID: 1) kam es bei der ersten Kontrolluntersuchung nach Beginn der Sirolimustherapie zu einer Verschlechterung der Lungenfunktionsparameter, nach weiteren 3 Monaten Therapie jedoch zu einer signifikanten Verbesserung aller Parameter, so dass ein deutlicher Zusammenhang mit einem zum ersten Kontrollzeitpunkt bestehenden grippalen Infekt der Patientin zu sehen ist. Im weiteren Verlauf kam es bei dieser Patientin durch gehäuft aufgetretene pulmonale und gastrointestinale Infekte unter Sirolimus zu einem Abbruch der Therapie nach insgesamt 187 Tagen.

Der durchschnittliche Verlust des forcierten expiratorischen Volumens in 1 Sekunde betrug vor Therapie -1,55 ml/d. Unter Behandlung mit Sirolimus zeigten alle Patientinnen zum Ende der Beobachtung einen signifikanten Anstieg der FEV1 auf + 1,03 ml/d (p= 0,001). Ein halbes Jahr nach Therapiebeginn ergab sich eine mittlere Zunahme der FEV1 von 356 ml (p= 0,001), wobei alle Patientinnen während einer Therapie mit dem spezifischen mTOR- Inhibitor Sirolimus mehr als 100 ml an Volumen gewannen (Abbildung 16). Das mittlere FEV1 betrug zum Ausgangszeitpunkt 1,09 Liter und nahm nach 3 Monaten auf 1,29 (p= 0,03) bzw. nach 6 Monaten auf 1,45 Liter (p= 0,001) im Durchschnitt zu. Abbildung 6 zeigt den Verlauf des FEV1 im Vergleich zum Ausgangswert vor und während Therapie mit Sirolimus.

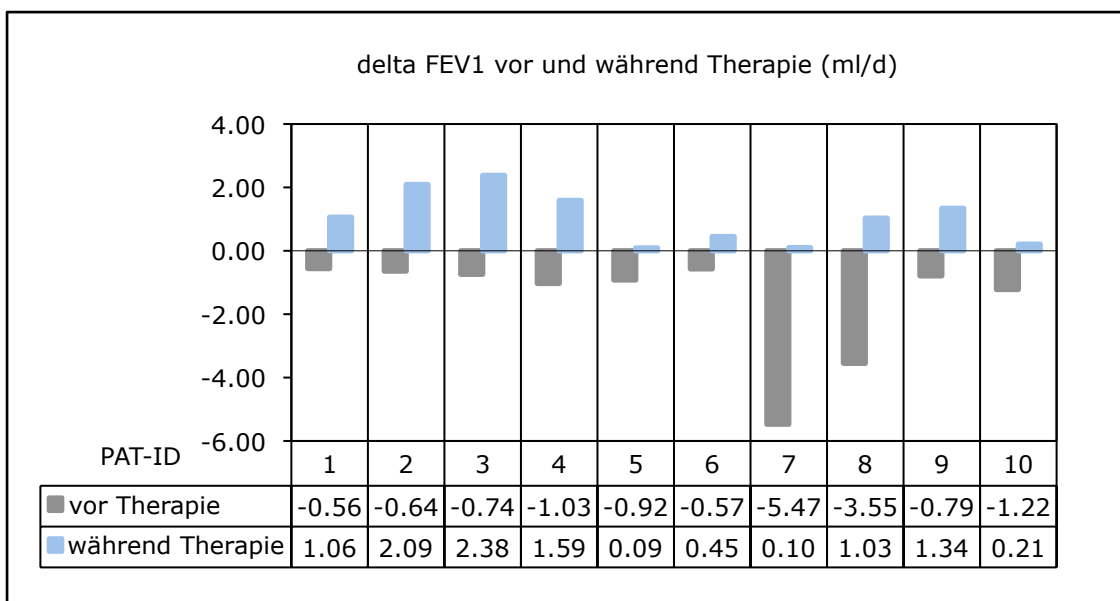


Abbildung 6: Mittlere Veränderung des FEV1 in ml/d pro Patient vor und während Sirolimus- Therapie

Patientinnen, die mit Hormonderivaten behandelt worden waren, zeigten während der Therapie einen mittleren Verlust des FEV1 von -0.49 ml/d. Vergleicht man die mittlere Veränderung des FEV1 in ml/d von Patientinnen während Hormontherapie mit Werten der Patientinnen vor Sirolimus Therapie ergibt sich kein signifikanter Unterschied (-0,49; -1,55; p= 0,06).

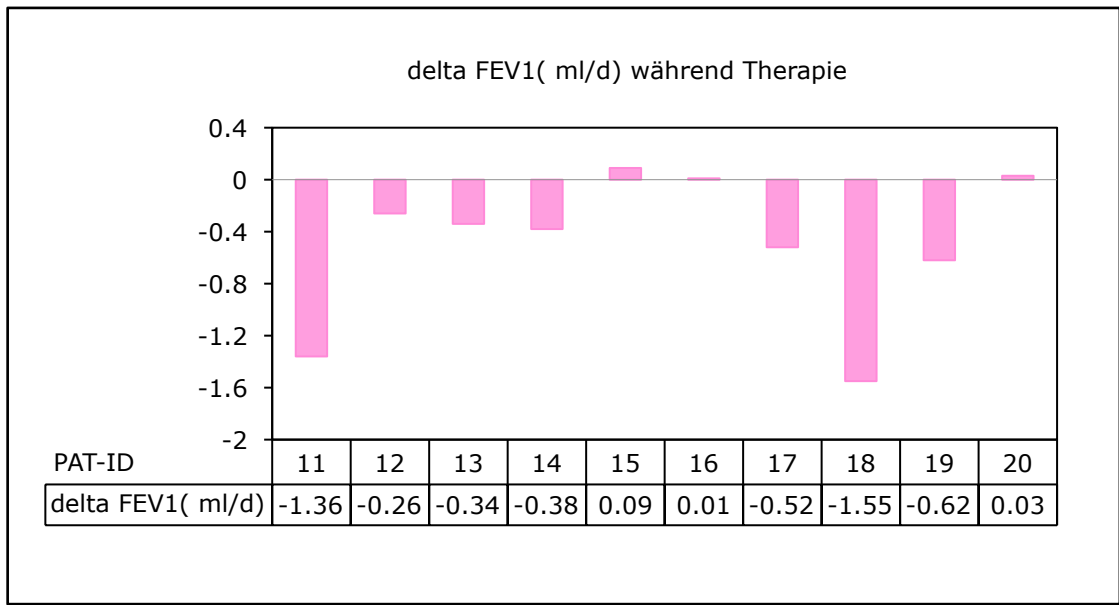


Abbildung 7: Mittlere Veränderung des FEV1 in ml/d pro Patient während Hormontherapie

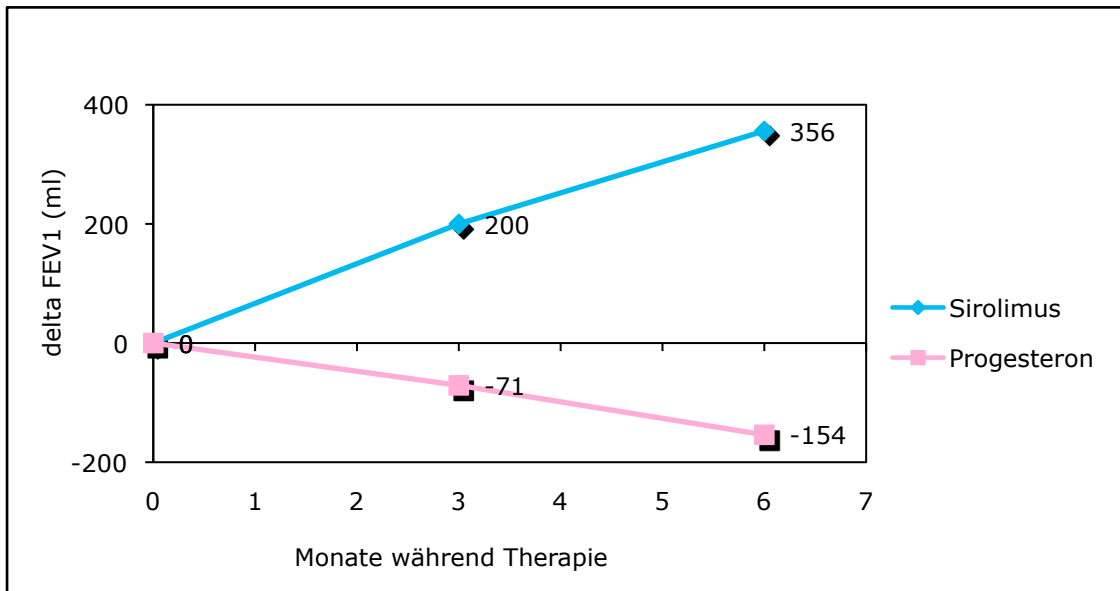


Abbildung 8: Veränderung des FEV1 in ml im Vergleich zum Ausgangswert während Sirolimus- und Hormontherapie (nach 3 und 6 Monaten)

Nach Therapie hatten Patientinnen, die mit Sirolimus therapiert wurden, einen mittleren Gewinn des FEV1 von 200 ml nach 3 Monaten und insgesamt 356 ml

im Durchschnitt nach 6 Monaten im Vergleich zu Ausgangswerten (Abbildung 8). Insgesamt kam es nach 3 Monaten Therapie mit einem Hormonpräparat zu einem mittleren Verlust von 71 ml des FEV1 und nach 6 Monaten zu einem Gesamtverlust von 154 ml des FEV1 bezogen auf mittlere Werte vor Beginn der Therapie.

3. Sekundäre Analysen:

3.1. Vitalkapazität (VC)

Vor Therapie mit Sirolimus ergab sich eine durchschnittlich negative Steigung der Vitalkapazität von -1,30 ml/d aufgetragen gegen den Beobachtungszeitraum pro Patientin. Während Therapie kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Vitalkapazität mit einer Steigung von 1,10 ml/d ($p=0,006$).

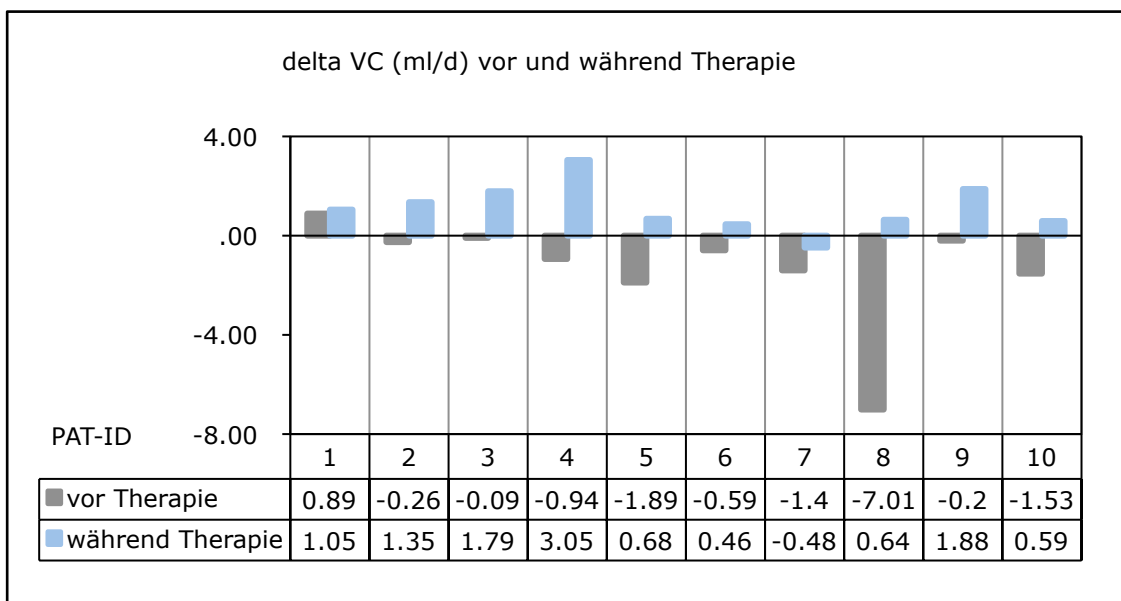


Abbildung 9: Mittlere Veränderung der VC in ml/d pro Patient vor und während Sirolimustherapie

Für das Patientenkollektiv, das eine Hormontherapie erhielt, ergibt sich eine durchschnittliche Steigung der Vitalkapazität während Therapie von -0,69 ml/d. Zwischen den beiden Therapiegruppen ergibt sich für den Behandlungszeitraum ein signifikanter Unterschied der mittleren Steigung der Vitalkapazität ($p=0,001$). Während die Steigung der VC in der Progesteron- Gruppe während Therapie signifikant kleiner als 0 war ($p= 0,006$), ergibt sich in der Sirolimus- Gruppe eine durchschnittlich positive Steigung, die signifikant größer als 0 ist ($p=0,006$) und somit eine Zunahme der Lungenfunktion indiziert.

Zwischen der mittleren Steigung der Vitalkapazität in ml/d von Patientinnen während Hormon- Therapie und Patientinnen vor Sirolimus- Therapie besteht kein signifikanter Unterschied (-0,69; -1,30; p=0,38).

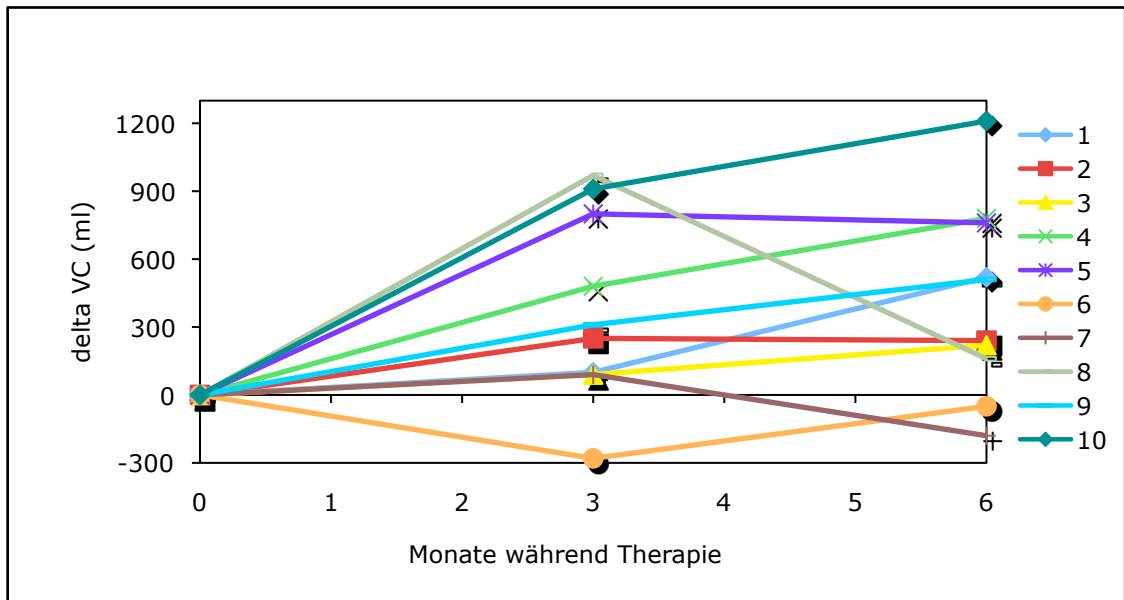


Abbildung 10: Veränderung der VC in ml während 6- monatiger Therapie im Vergleich zum Ausgangswert

Abbildung 10 zeigt die Einzelverläufe der in der Spirometrie bestimmten Vitalkapazität aller 10 mit Sirolimus therapierten Patientinnen während eines therapeutischen Kontrollintervalls von insgesamt 6 Monaten, wobei die erste Messung nach 3 Monaten und die zweite ein weiteres Vierteljahr später erfolgte. Gezeigt sind jeweils die Veränderungen der VC in ml ausgehend von einem individuellen Ausgangswert der Patientinnen, der als Nullwert vor Therapie gilt.

Nach 6 Monaten konnte bei Patientinnen unter Sirolimus- Therapie ein signifikanter Anstieg der Vitalkapazität um 417 ml im Durchschnitt beobachtet werden (p= 0,01; Abbildung11). Vor Therapie betrug die mittlere Vitalkapazität 2,45 Liter, nach 3 Monaten 2,82 (p= 0,02) und nach einem halben Jahr durchschnittlich 2,87 Liter (p= 0,01). Zwei Patientinnen dieser Gruppe mit einer Ausgangsvitalkapazität von 75 bzw. 99% des Sollwerts verloren während 6 monatiger Therapie mit Sirolimus 50 bzw. 180 ml.

Der Verlauf der Lungenfunktionsparameter, graphisch dargestellt als die durchschnittliche Veränderung der Lungenvolumina während der ersten drei und sechs Monate unter Therapie zeigt deutlich, dass die Patientinnen sowohl hinsichtlich des FEV1 als auch der VC in den ersten drei Monaten nach Beginn

der Therapie mit Sirolimus am meisten profitierten und die Zunahme der Volumina in den darauf folgenden weiteren drei Monaten im Vergleich abnahm.

In den ersten drei Behandlungsmonaten zeigte sich eine durchschnittliche Zunahme des FEV1 um 67 ml pro Monat, innerhalb weiterer drei Monate um 52 ml pro Monat im Mittel.

Hinsichtlich der Veränderung der Vitalkapazität der Patientinnen ergab sich eine mittlere Zunahme von 124 ml pro Monat im ersten Vierteljahr der Behandlung, während sich im folgenden Vierteljahr eine geringere Zunahme von 15 ml pro Monat im Durchschnitt ergibt.

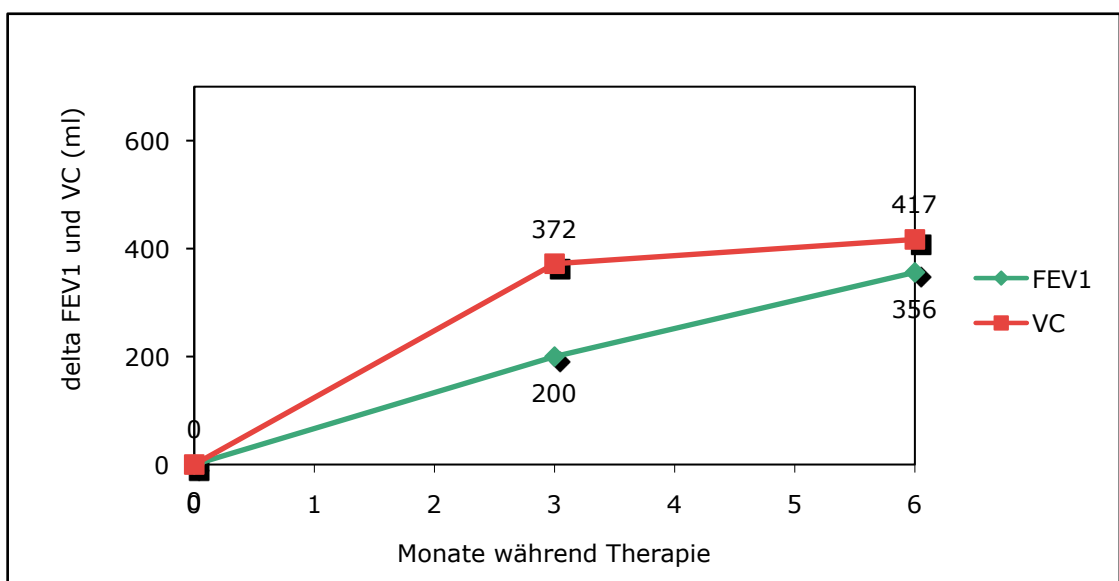


Abbildung 11: Mittlere Veränderung des FEV1 und der VC in ml im Vergleich zum Ausgangswert während Sirolimustherapie

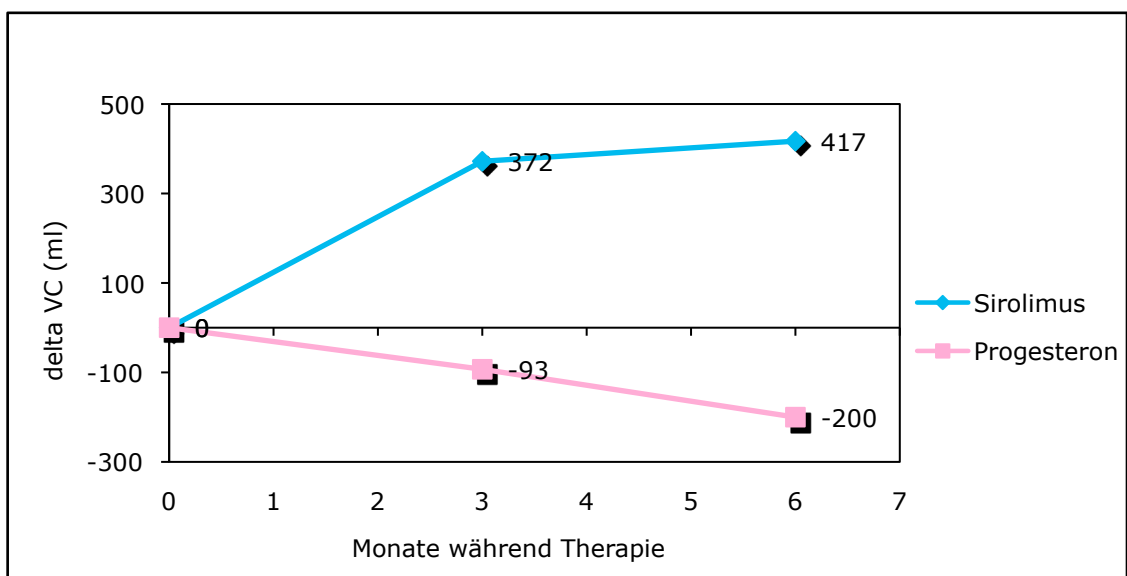


Abbildung 12: Mittlere Veränderung der VC in ml im Vergleich zum Ausgangswert während Sirolimus- und Hormontherapie

Die durchschnittliche Vitalkapazität vor Therapie mit einem Hormonpräparat betrug 2,63 Liter, nach 3 Monaten Therapie 2,54 Liter ($p= 0,65$) und nach einem halben Jahr 2,43 Liter ($p= 0,39$). Patientinnen unter einer Therapie mit Hormonpräparaten hatten im Durchschnitt nach 3 Monaten eine mittlere Abnahme der Vitalkapazität um 93 ml, was einem durchschnittlichen Wert von 31 ml pro Monat entspricht. Nach insgesamt 6 Monaten, bei einem mittleren Verlust von 36 ml pro Monat zwischen beiden Kontrollvisiten Therapiedauer, waren im Durchschnitt 200 ml weniger Volumen der Vitalkapazität im Vergleich zu Ausgangswerten vorhanden (Abbildung 12).

Verglichen mit Lungenfunktionsparametern vor Beginn der Therapie zeigten die mit Sirolimus therapierten 10 Patientinnen einen signifikanten mittleren Anstieg der Vitalkapazität in Litern um 26,8 % des Durchschnittswertes vor Therapie. Die Vitalkapazität nahm von durchschnittlich 66,9 % des Sollwerts vor Therapie auf 81,9 % des Sollwerts zu ($p= 0,01$). Dies entspricht einer durchschnittlichen Verbesserung der Vitalkapazität in % des Sollwerts nach 6 Monaten Therapie um 30,1 % der Ausgangswerte.

Verglichen mit einem durchschnittlichen Ausgangswert des FEV1 aller 10 Patientinnen ergab sich nach 6-monatiger Therapie mit dem mTOR- Inhibitor eine mittlere Zunahme des forcierten expiratorischen Volumens in Litern um 42,5 % des mittleren Ausgangsvolumen. Das mittlere FEV1 in % des Sollwerts verbesserte sich von durchschnittlich 34,7 % Soll vor Therapie auf 47,6 % Soll ($p= 0,001$), so dass eine mittlere Zunahme des forcierten expiratorischen Volumens in Prozent des Sollwertes während einer halbjährlichen Therapie mit Sirolimus von 45,4 % im Vergleich zu Ausgangswerten zu verzeichnen ist.

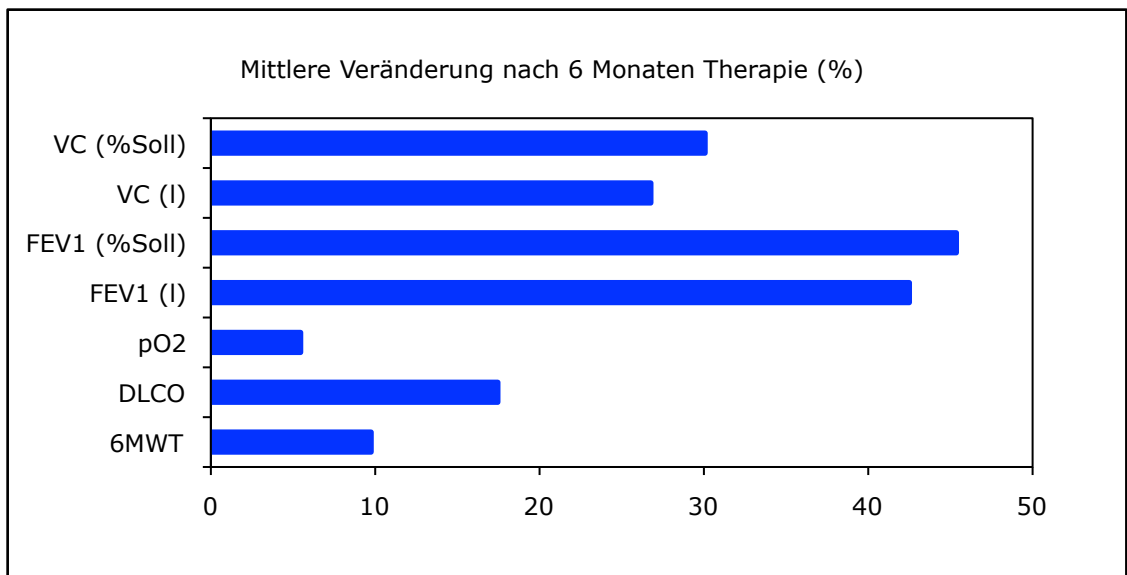


Abbildung 13: Mittlere Zunahme in % im Vergleich zum Ausgangswert während Sirolimustherapie

3.2. Sauerstoffpartialdruck und Diffusionskapazität

Vor Therapie mit Sirolimus lag der mittlere in kapillarisiertem arteriellem Blut gemessene Sauerstoffpartialdruck bei Raumluft bei 60,6 mmHg, während Therapie bei durchschnittlich 63,7 mmHg ($p=0,20$). Nach halbjährlicher Therapie profitierten die mit Sirolimus behandelten Patientinnen von einer durchschnittlichen Verbesserung des Sauerstoffpartialdruckes um 5,5 % im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Patientinnen, die mit einem Hormonderivat behandelt wurden, hatten einen mittleren Sauerstoffpartialdruck vor Therapie von 54,0 mmHg, während Therapie kam es zu einer Abnahme des Partialdrucks auf 51,1 mmHg ($p=0,24$).

Messungen der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) ergaben einen durchschnittlichen Ausgangswert vor Sirolimustherapie ($n=10$) von 28,1 % des Sollwerts und vor Hormontherapie ($n=9$) von 45,7 % des Sollwerts ($p=0,001$). Nach halbjährlicher Therapie zeigte sich in der Sirolimusgruppe eine signifikante Steigerung der Diffusionskapazität auf 31,9 % des Sollwerts ($p=0,001$). Im Vergleich mit durchschnittlichen Ausgangswerten vor Behandlung mit Sirolimus verbesserte sich die Diffusionskapazität um 16,7 %.

In der Kontroll- Gruppe kam es hingegen während Therapie zu einer signifikanten Abnahme der mittleren Diffusionskapazität auf 40,9 % des Sollwerts ($p=0,04$).

3.3. 6-Minuten-Gehtest

Daten der 6-min-Gehstrecke vor und während der Behandlung mit Sirolimus waren von der Hälfte der Patientinnen verfügbar (n= 5).

Daten des 6- Minuten-Gehtests waren von Patienten, deren LAM mit einem Hormonderivat behandelt wurde, nicht verfügbar.

Alle Patientinnen unter Sirolimus- Therapie zeigten eine signifikante Verbesserung der maximal zurückgelegten Gehstrecke in der Ebene in 6 Minuten. Die durchschnittlich erreichte Gehstrecke vor Therapie betrug 492 ± 137 m, unter Behandlung mit Sirolimus verbesserte sie sich auf 535 ± 128 m ($p= 0,023$).

Im Vergleich zu den Ausgangswerten profitierten die Patientinnen nach halbjährlicher Therapiedauer von einer durchschnittlichen Verbesserung der Gehstrecke um 9,7 % oder einer durchschnittlichen Verbesserung der Gehstrecke um 43 Meter im Vergleich zu Ausgangswerten.

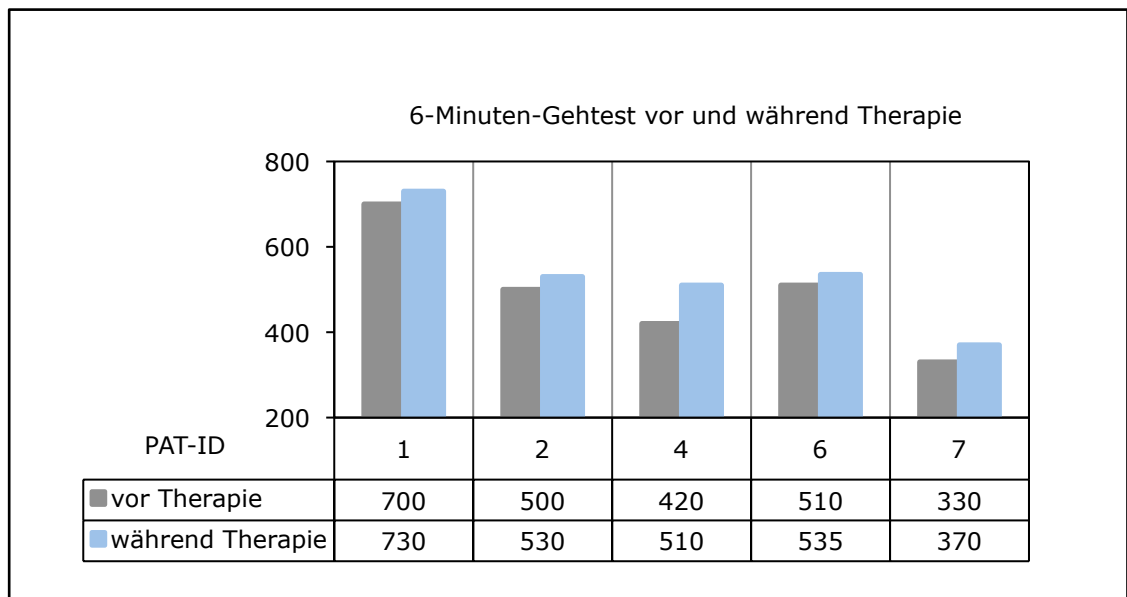


Abbildung 14: Mittlere Veränderung der 6- Minuten- Gehstrecke pro Patient vor und während Sirolimustherapie

3.4. Korrelation

Untersuchte man statistisch die Korrelation zwischen dem FEV1 % Soll- Wert der Patientinnen vor Therapie und der Veränderung des FEV1 in ml/d während Therapie ergab sich mit einem Pearson – Korrelationskoeffizienten von $r= 0,58$ bei insgesamt 10 mit Sirolimus behandelten Patientinnen der Hinweis darauf, dass ein niedriger Ausgangswert vor Therapie mit einer geringeren Zunahme assoziiert war. Patientinnen, die vor Therapie noch über einen größeren Anteil an gesundem Lungengewebe und dadurch über einen höheren Anteil an mobilisierbarem Lungenvolumen verfügten, profitierten deutlicher von einer Therapie mit dem für die Erkrankung spezifischen m-TOR- Inhibitor Sirolimus.

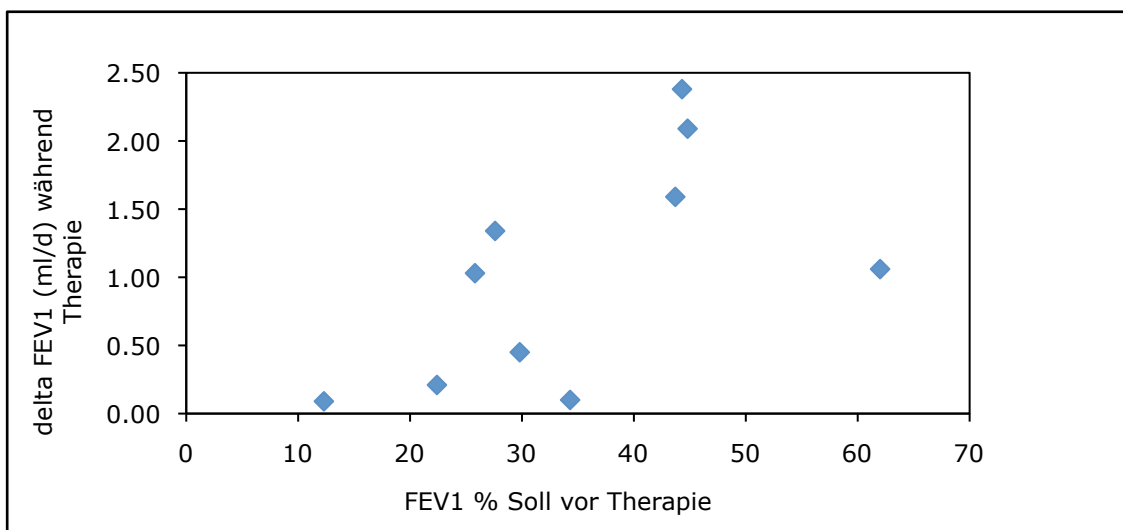


Abbildung 15: Korrelation zwischen dem FEV 1 % Soll und dem mittleren Gewinn des FEV 1 in ml/d während Therapie (Pearson- Korrelationskoeffizient $r= 0,58$)

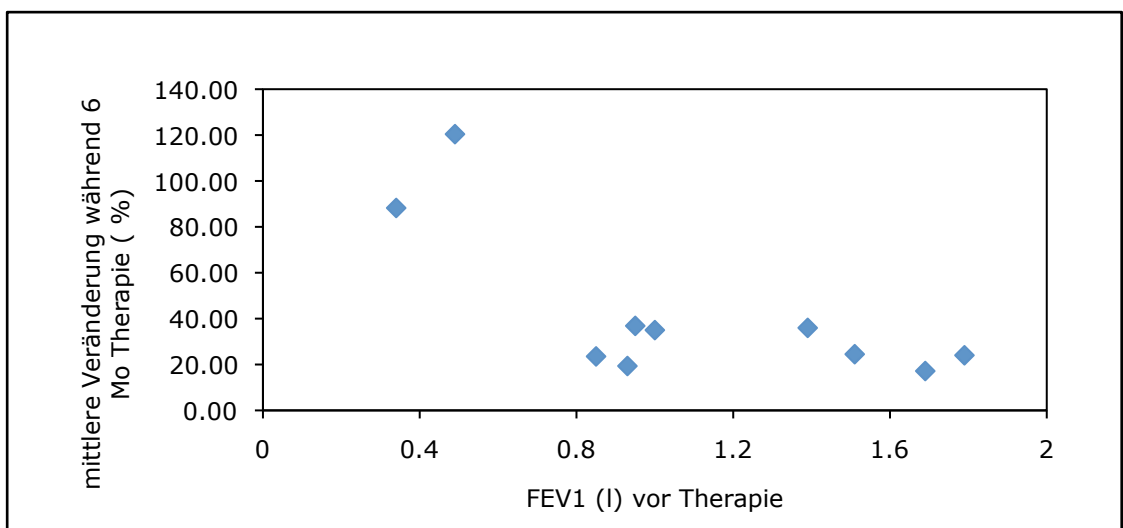


Abbildung 16: Korrelation zwischen dem FEV in Litern vor Therapie und der mittleren Veränderung des Volumens während Therapie (Pearson- Korrelationskoeffizient: -0.72)

Patientinnen, die einen niedrigeren Ausgangswert des FEV1 in Litern vor Therapie hatten, zeigten nach halbjährlicher Therapie mit Sirolimus den deutlichsten Profit in Prozent der Differenz der Volumenzunahme bezogen auf den eigenen Ausgangswert.

Das Altersspektrum der Patientinnen zu Beginn der Therapie reichte von 25 bis 64 Jahren bei durchschnittlich $39,7 \pm 11,3$ Jahren.

Bei einem negativen Pearson- Korrelationskoeffizienten von $r = -0,58$ ergab sich in unserer Studie bei unserem Patientenkollektiv der Hinweis, dass jüngere Patientinnen während einer Therapie mit Sirolimus einen deutlicheren Anstieg des FEV in ml/d zeigten und somit von dieser spezifischen Therapie deutlicher profitierten als Patientinnen höheren Alters.

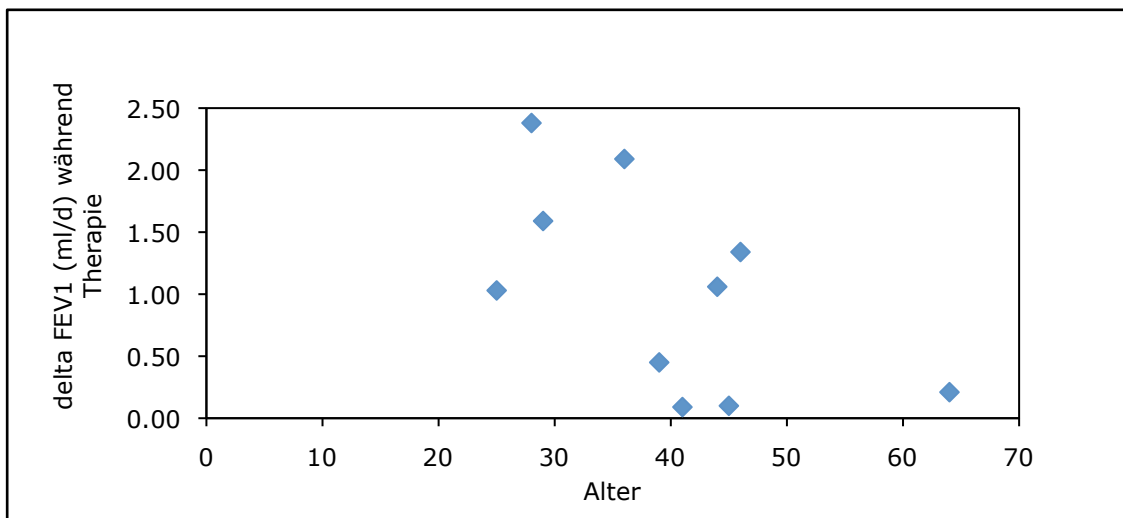


Abbildung 17: Korrelation zwischen dem Alter der Patientinnen und der mittleren Zunahme des FEV1 während Therapie (Pearson- Korrelationskoeffizient $r = -0,58$)

Eine Korrelation zwischen dem Alter der Patientinnen und dem Ausgangswert des FEV1 in % des Sollwerts bestand allerdings nicht. ($r = -0,25$)

4. Nebenwirkungen:

4.1. Sirolimus- Kollektiv:

Zu Beginn der Therapie waren bei 60% der Patientinnen (n=6) rezidivierende Spontan- Pneumothoraces im Bereich von 1-3 Ereignissen aufgetreten. Während Sirolimus- Therapie trat bei keiner der Patientinnen- einschließlich derer, die bereits rezidivierende Ereignisse hatten- ein Pneumothorax auf.

10 Patientinnen erhielten im Rahmen unserer Studie erstmalig Sirolimus. Die Hälfte der Patientinnen berichtete bei Kontrolluntersuchungen in unserer Klinik über aufgetretene Infekte. Bei zwei von Ihnen traten allgemeine Infektionszeichen wie Fieber, Gliederschmerzen und Abgeschlagenheit jeweils zu Beginn der Therapie innerhalb der ersten vier Wochen auf. Bei keiner dieser zwei Patientinnen konnte eine Pneumonie nachgewiesen werden, so dass weder eine antibiotische Behandlung noch eine Unterbrechung der Sirolimus- Therapie notwendig waren. Bei beiden Patientinnen kam es zu einer spontanen Genesung ohne Residualsymptome. Eine intensivmedizinische Betreuung mit Beendigung der immunsuppressiven Sirolimus- Therapie wurde bei drei der Patientinnen (PAT- ID 1,7,8) aufgrund rezidivierender Infektionen der oberen Atemwege und Leukopenie erforderlich. Die Therapie- Dauer variierte zwischen 141 Tagen bei der ersten Patientin und 195 bzw. 366 Tagen bei den anderen zwei Patientinnen. Eine definitive Abgrenzung zwischen einer Pneumonie und einer Sirolimus- induzierten Pneumonitis war nicht möglich, auch konnte ein verursachender Keim nicht eindeutig identifiziert werden. Nach Abbruch der Sirolimus- Therapie und empirischer Breitspektrum- Antibiotika- Therapie kam es bei allen betroffenen Patientinnen zu einer Regredienz der Symptome.

Eine erfolgreiche Lungentransplantation wurde dennoch bei zwei dieser drei Patientinnen aufgrund progredienter Verschlechterung der Lungenfunktion (PAT- ID 7) und therapierefraktären rezidivierenden Pneumonien (PAT-ID 8) 58 Tage und 322 Tage nach Abbruch der Sirolimus- Behandlung durchgeführt.

In der Literatur beschriebene Nebenwirkungen einer Therapie mit Sirolimus wie Aphten der Mundschleimhaut, Hyperlipidämie oder periphere Ödeme traten bei keiner der behandelten Patientinnen auf. Während dieser Studie gab es keine Veränderungen der renalen Funktion.

Eine Sauerstoffheimtherapie bestand bei 2 der 10 Patientinnen fort.

Während des Beobachtungszeitraumes gab es keine Todesfälle.

4.2. Historisches Kontroll- Kollektiv:

Bei insgesamt 4 der 10 Patientinnen führte ein Spontanpneumothorax zur Diagnose LAM. Bei all jenen an LAM erkrankten Frauen kam es unter Therapie mit einem Hormonpräparat zu rezidivierenden Ereignissen (insgesamt 16 Ereignisse). Frauen, bei denen es vor Therapie zu keinem Pneumothorax gekommen war, zeigten auch unter Therapie keine Ereignisse.

Bei 2 von 10 mit Hormonpräparaten behandelten Patientinnen wurde innerhalb des Behandlungszeitraums ein Pleuraerguss diagnostiziert, der sich bei einer Patientin im Verlauf noch zweimal wiederholte.

Bei zunehmender Verschlechterung der Lungenfunktion wurden insgesamt 5 Patientinnen, die mit einem Hormonderivat behandelt worden waren, im Verlauf erfolgreich lungentransplantiert.

Eine Patientin verstarb nach insgesamt 1194 Tagen Therapie an den Folgen der Grunderkrankung.

V. Diskussion

Eine medikamentöse Therapie mit dem spezifischen mTOR- Inhibitor Sirolimus mit einem Ziel- Serum Spiegel von 5-10 ng/ml bei 10 Patientinnen mit sporadischer Lymphangioliomyomatose oder Tuberöser Sklerose und progredienter pulmonaler Verschlechterung zeigte bei allen beobachteten jungen Frauen eine Verbesserung wichtiger, das Leben limitierender Lungenfunktionsparameter.

Es kann bereits über viele Erfahrungen mit dem klinischen Gebrauch dieses Medikaments als Immunsuppressivum bei transplantierten Patienten oder als Zytostatikum bei onkologischen Patienten verfügt werden, so dass die Ergebnisse in vorklinischen Untersuchungen schnell zu klinischen Studien mit TS oder LAM Patienten führten.

Ergebnisse dieser Phase 2 Studien deuteten bereits darauf hin, dass eine Inhibition der Aktivität der mTOR- Signaltransduktionskaskade ein potentes und vielversprechendes therapeutisches Agens in der Behandlung von renalen Angiomyolipomen bei Patienten mit TS oder LAM sein könnte. Im Gegensatz zu Angiomyolipomen der Nieren- gutartigen zystischen Tumoren- die nur selten dazu neigen, ernsthafte Komplikationen zu verursachen, kann die Prognose von Patientinnen mit pulmonaler Beteiligung und progredienter Verschlechterung der Lungenfunktion infaust sein. Viele Patientinnen sind durch eine rapid progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion im täglichen Leben erheblich eingeschränkt und sind neben einer Langzeitsauerstofftherapie auf eine Lungentransplantation als ultima ratio angewiesen. Eine Behandlung, die das progrediente Fortschreiten der pulmonalen Verschlechterung verhindert oder verlangsamt, könnte somit zu einer Verlängerung des Lebens der betroffenen erkrankten, meist jungen Frauen führen und eine Lungentransplantation als Therapie mit eingeschränktem Langzeitüberleben ablösen.

Alle Patientinnen, die der pneumologischen Ambulanz in Grosshadern zwischen November 2006 und August 2009 bei progredienter, unaufhaltsamer pulmonaler Verschlechterung zur Evaluierung und Listung für eine Lungentransplantation als letzte Therapieoption zugewiesen wurden, profitierten von einer Therapie mit Sirolimus hinsichtlich der Lungenfunktionsparameter sowie des Auftretens bekannter Komplikationen , so dass unsere Beobachtungen ermutigen, über einen generellen Einsatz dieses Medikamentes bei ausgewählten betroffenen Patienten nachzudenken.

Nach insgesamt durchschnittlich 13- monatiger Therapie mit Sirolimus konnte bei allen 10 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen eine signifikante Verbesserung sowohl lungenfunktioneller Parameter wie des FEV1, der Vitalkapazität und der Diffusionskapazität

für Kohlenmonoxid als auch des 6- Minuten- Gehtests als anerkannter standardisierter Belastungstest beobachtet werden. Eine signifikante Verbesserung des FEV₁, der Vitalkapazität, der DLCO und des 6- Minuten- Gehtests konnte nicht nur im Vergleich zu Ausgangswerten vor Therapie mit Sirolimus sondern auch im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv von 10 mit einem Hormonderivat behandelten Patientinnen festgestellt werden. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Abnahme des FEV₁ in ml/d von Patientinnen vor Sirolimus- Therapie und Patientinnen des Kontrollkollektivs während Therapie mit einem Hormonpräparat festgestellt werden.

Bissler et al ⁵⁶ untersuchten in ihrer single-center open-label, nicht randomisierten Studie über 24 Monate 25 Patienten, unter ihnen 19 mit TS und 6, die an sporadischer LAM erkrankt waren. Primäres Ziel dieser Studie war es, den Effekt von Sirolimus auf die Größe und das Volumen von Angiomyolipomen zu untersuchen. Messungen der Lungenfunktionsparameter zeigten bei Patienten mit LAM einen signifikanten Anstieg des FEV₁ und der VC. Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer Regression der Angiomyolipome und der Wirkung auf die Lungenfunktion festgestellt werden.

Ergebnisse einer multizentrischen, prospektiven Phase- 2- Studie von Davies et al bestärken die antiproliferative Wirkung von Sirolimus auf renale Angiomyolipome bei Patienten mit TS oder LAM, räumen aber Zweifel hinsichtlich einer anhaltend positiven Wirkung auf die Lungenfunktion durch mTOR- Inhibitoren ein ⁷¹.

Mc Cormack et al untersuchten bei 89 Patientinnen mit pulmonaler Beteiligung bei LAM im Rahmen einer zweigeteilten randomisierten, Placebo kontrollierten, doppelblinden Studie über zwei Jahre primär die Wirkung von Sirolimus auf die Lungenfunktion und veröffentlichten die Ergebnisse nach Abschluss unserer Datenerhebung. Patientinnen, die Sirolimus während eines Jahres Therapiedauer erhalten hatten, zeigten eine signifikante Verbesserung des FEV₁, der VC, der FRC, des VEGF-D und der Lebensqualität im Vergleich zu Ausgangswerten und zur Placebogruppe⁷².

Primäres Ziel unserer Studie war, den Effekt von Sirolimus auf die Lungenfunktion als limitierenden Faktor bei 10 Patientinnen mit progredienter pulmonaler Verschlechterung zu untersuchen und den Verlauf und die Progredienz der Erkrankung im Vergleich zu 10 Patientinnen, die eine Hormontherapie erhielten zu beurteilen. Mit einer durchschnittlichen jährlichen Abnahme von 75 ml FEV₁ bei an LAM oder TS erkrankten Patienten gilt dieser lungenfunktionelle Parameter sowohl als wichtiger Indikator des Schweregrades und des Ausmaßes der Progredienz der pulmonalen Erkrankung, aber auch als ein die Lebensqualität erheblich einschränkender Faktor. Zudem besteht eine Korrelation zwischen Parametern der

Lungenfunktion wie dem FEV1 und der DLCO und dem Schweregrad der Erkrankung diagnostiziert mittels computertomographischen und histologischen Untersuchungen.

Da das FEV1 physiologisch mit zunehmendem Lebensalter abnimmt, erscheint es sinnvoll, vor allem die relativen Angaben in % des für jeden Patienten individuell anhand von Größe, Alter und Geschlecht berechneten Sollwertes zu betrachten.

Alle Patientinnen, die in unserer Studie Sirolimus erhielten, waren dem pneumologischen Zentrum der LMU München in Grosshadern primär mit dem Ziel einer Listung zur Lungentransplantation als Therapieoption der letzten Wahl zugewiesen. Ausgangswerte des FEV1 vor Therapie bei Einschluss in die Studie waren 1,09 Liter und 34,7 % des Sollwerts im Durchschnitt. Vor Therapie war ein mittlerer Verlust des FEV1 von 1,55 ml/d zu verzeichnen, während Therapie mit Sirolimus kam es bei allen behandelten Patientinnen zu einer signifikanten durchschnittlichen Zunahme des FEV1 von 1,03 ml/d. Das entspricht einem mittleren Gewinn von 200 ml nach 3 Monaten und insgesamt 356 ml nach 6 Monaten Therapie im Vergleich zu Ausgangswerten vor Initialisierung der Therapie. Innerhalb des ersten Vierteljahres einer Behandlung mit Sirolimus als mTOR- Inhibitor konnte eine deutlichere Zunahme des FEV1 mit durchschnittlich 67 ml pro Monat beobachtet werden, während die Zunahme des FEV1 in den folgenden 3 Monaten im Durchschnitt lediglich 52 ml pro Monat betrug. Das mittlere FEV1 in % des Sollwerts verbesserte sich signifikant von durchschnittlich 34,7 % Soll vor Therapie auf 47,6 % des Sollwerts während Therapie.

Während Bissler et al⁵⁶ und Davies et al⁵⁷ primär den Effekt von Sirolimus auf das Wachstum renaler Angiomyolipome bei Patientinnen mit LAM oder TS untersuchten und sekundär eine Veränderung lungenfunktioneller Parameter feststellten, beobachteten McCormack et al⁷² Patientinnen unter Sirolimus Therapie primär hinsichtlich einer Veränderung der Lungenfunktion. Unter einer Therapie mit Sirolimus stellten Bissler et al⁵⁶ bei insgesamt 11 Patientinnen mit pulmonaler Beteiligung eine durchschnittliche Zunahme des FEV1 von 120 ± 230 ml nach 6 Monaten und von 118 ± 330 ml nach 12 Monaten fest. Im Vergleich zu einem für LAM- Patientinnen erwarteten jährlichen Verlust des FEV1 von 75ml^1 zeigte sich bei diesen 11 über ein Jahr mit Sirolimus behandelten Patientinnen eine signifikante Verbesserung. Ein Jahr nach Absetzen der Therapie lagen Messungen des FEV1 durchschnittlich 62 ± 411 ml über den Ausgangswerten. Anders als in der Studie von McCormack et al⁷², machten Bissler et al⁵⁶ die Beobachtung, dass sich das FEV1 nach Absetzen der Therapie innerhalb der nächsten 12 Monate den Ausgangswerten zwar näherte, diese aber während des therapiefreien Intervalls nicht erreichte. Eine signifikante Verbesserung in einem der gemessenen Lungenfunktionsparameter nach 24 Monaten

Therapie mit dem spezifischen mTOR- Inhibitor Sirolimus konnte in der Studie von Davies et al⁷¹ bei keinem der insgesamt 5 Patienten mit pulmonaler Beteiligung der Erkrankung festgestellt werden. Im Durchschnitt nahm das FEV1 während Therapie um 76 ± 52 ml/Jahr, die VC um 55 ± 94 ml/Jahr und die DLCO um $-0,49 \pm 0,55$ ml/min/mmHg/Jahr ab. Bei insgesamt 46 Patientinnen stellten McCormack et al⁷² während 12 monatiger Therapie mit Sirolimus im Vergleich eine Stabilisierung der Lungenfunktion mit einer durchschnittlichen Zunahme des FEV1 von 1 ± 2 ml pro Monat fest. Ein signifikanter Unterschied der Veränderung des FEV1 in ml/Monat bestand sowohl zwischen dem Verum und dem Placebokollektiv als auch im Vergleich zu Ausgangswerten jeweils vor Therapie. Nach Absetzen sowohl der Sirolimus- als auch der Placebo- Therapie kam es zu einer Abnahme des FEV1, so dass nach insgesamt 24 Monaten kein signifikanter Unterschied der mittleren Steigung des FEV1 in ml pro Monat im Vergleich zu Ausgangswerten bestand. Beide Gruppen glichen sich trotz anfänglicher signifikanter Zunahme des FEV1 während Sirolimus-Therapie nach insgesamt 24 Monaten an, wobei eine beschleunigte Abnahme des FEV1 nach Absetzen von Sirolimus nicht beobachtet werden konnte.

Wie bereits zuvor erwähnt, erfolgte eine Zuweisung von Patientinnen in das Universitätsklinikum Grosshadern in den allermeisten Fällen zur Evaluierung und Listung für eine Lungentransplantation als letzte Therapieoption. Daraus ergibt sich eine Verteilung des später mit Sirolimus behandelten Patientenkollektivs in Gruppen höheren Schweregrades der Erkrankung gemessen an Lungenfunktionsparametern bei Erstvorstellung und die Möglichkeit einer Überschätzung des Ausmaßes des Verlustes an FEV1 und der Aussagekraft einer Therapie mit Sirolimus im Vergleich zur Gesamtpopulation der an LAM Erkrankten. Während in unserer Studie daraus eine Vorselektion der Patienten durch spezielle Zuweisung in unser Zentrum resultierte, ergaben sich in vorher genannten Studien jeweils heterogene Patientenkollektive, deren lungenfunktionelle Ausgangswerte von einem Normalbefund bis hin zu dem klinischen Bild einer schweren Obstruktion reichten. Bei breiter Varianz der Ausgangswerte der beobachteten Patientinnen, deren Angiomyolipom- Therapie im Vordergrund stand, ist eine Beurteilung der von Davies et al⁵⁷ und Bissler et al⁵⁶ veröffentlichten Ergebnisse im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv nur schwer möglich. McCormack et al⁷² berichten über einen signifikanten Benefit für Patientinnen mit pulmonaler LAM unter Therapie mit Sirolimus im Vergleich zu Patientinnen, die ein Placebo erhielten. Während bei bekannten Ausgangswerten des FEV1 in ml ein Unterschied in der Steigung des FEV1 während Therapie bestand, bleibt die Frage des Verlaufs vor Therapie offen. Trotz ähnlicher Ausgangswerte ist die Spannbreite der Veränderung des FEV1 im zeitlichen

Verlauf sehr groß. im Besonderen bei Betrachtung von Patientinnen, die vor Therapie in kurzer Zeit viel Volumen verlieren im Vergleich zu Patientinnen, die weniger Volumen innerhalb einer längeren Zeitspanne verlieren. Ergebnisse unserer Studie zeigen deutlich, dass alle beobachteten Patientinnen in der Sirolimusgruppe vor Therapie Lungenvolumen verloren und während 6 monatiger Therapie sowohl das forcierte expiratorische Volumen als auch die Vitalkapazität zunahm. Während 46 % der von McCormack et al⁷² untersuchten Patientinnen nach 12 Monaten FEV1 Werte erreichten, die größer oder gleich der Ausgangswerte waren, erreichten in unserer Studie alle Patientinnen nach einem halben Jahr größere FEV1 Werte im Vergleich zu Ausgangswerten. Bei beobachteter abnehmender Zunahme des Volumens nach 6 Monaten im Vergleich zu 3 Monaten Therapie und im Hinblick auf die Ergebnisse von McCormack nach 12 Monaten lässt sich ein weniger deutlicher Gewinn an Volumen mit zunehmender Dauer der Therapie vermuten. Daten weiterer Nachuntersuchungen der in unserem Zentrum behandelten Patienten bei fortbestehender Medikation mit Sirolimus bleiben mit Spannung zu erwarten.

Durchschnittliche Ausgangswerte der Vitalkapazität der später mit Sirolimus therapierten Patientinnen waren 2,45 Liter und 66,9 in % des Sollwertes. Alle Patientinnen verloren vor Therapie im Mittel 1,3 ml/d ihrer Vitalkapazität als Maß für das zum Atmen und damit zum Leben verfügbare Lungenvolumen. Während Therapie mit dem spezifischen mTOR- Inhibitor kam es bei allen 10 Patientinnen zu einem signifikanten Anstieg der Vitalkapazität mit einer durchschnittlichen Zunahme von 1,1 ml/d. Insgesamt ergibt sich daraus ein durchschnittlicher Gewinn der Vitalkapazität von 417 ml innerhalb eines halben Jahres Therapie im Vergleich zu Ausgangswerten. Konkordant zu den Beobachtungen der Veränderung des FEV1 konnte eine Zunahme des Volumens der Vitalkapazität innerhalb des ersten Vierteljahres ab Beginn der Einnahme von Sirolimus mit im Durchschnitt 124 ml pro Monat beobachtet werden, während innerhalb der nächsten 3 Monate pro Monat nur eine weitere Zunahme von 15 ml gemessen werden konnte.

Ergebnisse von Bissler et al zeigen eine signifikante Zunahme der VC um 390 ± 570 ml im Vergleich zu Ausgangswerten. Auch 12 Monate nach Absetzen der Therapie mit dem spezifischen mTOR- Inhibitor lag die durchschnittliche VC 346 ± 712 ml über den Ausgangswerten. In Übereinstimmung mit computertomographischen Lungenvolumenbestimmungen deuten diese Daten einen Trend an hin zu einer Reduktion zystischer Destruktionen des Lungenparenchyms und einem verminderten infiltrativen Wachstum glatter Muskelzellen mit einer dadurch bedingten Verkleinerung gasüberfüllter Lungenabschnitte und erhöhten Volumina der Vitalkapazität unter Sirolimustherapie.

Sekundäre Analysen von McCormack et al ergaben eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion während eines Jahres Therapie mit einer durchschnittlichen Zunahme der VC in der Sirolimus Gruppe von 8 ± 3 ml pro Monat (signifikant grösser als 0) und einer Gesamtzunahme von 97 ± 260 ml. Während Patienten, die ein Placebo erhielten, kontinuierlich an Vitalkapazität verloren, konnte unter Sirolimustherapie ein Benefit mit signifikanter monatlicher Zunahme der Vitalkapazität beobachtet werden. Nach insgesamt 24-monatiger Beobachtungszeit und ein Jahr nach Absetzen der Therapie konnte hinsichtlich Verbesserungen des FEV₁ und der VC trotz anfänglichem Benefit der Sirolimusgruppe kein signifikanter Unterschied mehr zwischen beiden Therapie-Gruppen festgestellt werden.

In Übereinstimmung zu den Ergebnissen des FEV₁ zeigt sich eine deutliche Zunahme lungenfunktioneller Parameter in den ersten Monaten nach Initiierung der Therapie mit nachlassendem Volumengewinn bei zunehmender Dauer der Medikation. Sowohl Bissler als auch McCormack et al berichten ebenfalls über einen signifikanten Benefit für Patientinnen während Sirolimustherapie hinsichtlich Verbesserungen des FEV₁ und der VC. Während die Dosierung von Sirolimus in unserer Studie von Beginn an einem Ziel-Serumlevel von 5-10 ng/ml mit Hilfe regelmäßiger laborchemischer Kontrollen angepasst und die tägliche Dosis entsprechend eingestellt wurde, variierten Serumlevel dieses therapeutischen Agens in anderen vorher zitierten Studien von 1-5 ng/ml bis 5-15 ng/ml. Bissler und Kollegen richteten sich bei der Wahl der Dosierung von Sirolimus nach dem Ansprechen des Wachstums der Angiomyolipome und variierten somit individuell die tägliche Dosis der Patienten. Diese Varianz der verabreichten Mengen von Sirolimus in oben genannten Studien könnte eine Erklärung der unterschiedlichen Gesamtzunahme der Lungenvolumina während der Therapie sein und wirft die Frage auf, inwieweit ein konstanter Serumspiegel von Sirolimus in der Behandlung der LAM ähnlich dem Einsatz von mTOR-Inhibitoren als Immunsuppressiva für das Erreichen einer dauerhaften Stabilisierung der Lungenfunktion wichtig ist.

Während einer Therapie mit Sirolimus kam es zu einer signifikanten Verbesserung der maximal erreichten Wegstrecke im 6-Minuten-Gehtest, der als ein wichtiges Maß zur Erfassung der funktionellen Belastbarkeit pulmonal erkrankter Patienten gilt. Während die Patientinnen vor Therapie durchschnittlich 492 ± 137 m erreicht hatten, betrug die durchschnittliche Wegstrecke während der Therapie 535 ± 128 m.

Die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid gilt sowohl als ein sensitiver Wert hinsichtlich des Schweregrades und der Progredienz der Erkrankung als auch als ein prognostisch wichtiger Parameter. Während Ergebnisse bisheriger Untersuchungen von Bissler et al und von McCormack et al keine signifikante Verbesserung der Diffusionskapazität bei

Patientinnen während Sirolimustherapie feststellen konnten, kam es bei Patientinnen in unserer Studie zu einer signifikanten Steigerung der DLCO von 28,1 % Soll vor Therapie auf 31,9 % Soll während einer Therapie mit Sirolimus.

Messungen des Sauerstoffpartialdruckes im kapillarisierten Blut unter Raumluft ergaben keine signifikante Verbesserung unter Therapie. Es konnte lediglich ein Trend zur Verbesserung mit einer beobachteten Zunahme des Sauerstoffpartialdruckes von durchschnittlich 60,6 mmHg vor Therapie auf 63,7 mmHg im Durchschnitt während der Sirolimus- Medikation beobachtet werden.

Trotz signifikanter Verbesserung wichtiger lungenfunktioneller Parameter während einer Therapie mit Sirolimus konnten weder Bissler et al noch McCormack et al eine signifikante Veränderung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid feststellen. Auch hinsichtlich der Belastbarkeit der Patienten im 6- Minuten- Gehtest konnte nach insgesamt 24 monatiger Beobachtungszeit jeweils keine signifikante Verbesserung im Vergleich zu den Ausgangswerten festgestellt werden.

Ein hohes Belastbarkeitsniveau des Patientenkollektivs dieser Studien mit zum Teil lungenfunktionell gesunden Patienten im Vergleich zu pulmonal höchstgradig eingeschränkten Patienten im Klinikum Grosshadern ist möglicherweise für das Fehlen einer signifikanten Verbesserung der maximal erreichbaren Gehstrecke innerhalb 6 Minuten während der Therapie mit Sirolimus verantwortlich.

Rezidivierende Pneumothoraces als bekannte Komplikation der Erkrankung konnten vor Initiierung einer Therapie mit Sirolimus bei 60 % der Patientinnen beobachtet werden, während einer Behandlung mit dem spezifischen mTOR- Inhibitor kam es bei keiner der behandelten Frauen zu einem Auftreten eines Pneumothorax. Auch das Auftreten ein- oder beidseitiger Pleuraergüsse als häufig beschriebene Komplikation kann in dem mit Sirolimus therapierten Patientenkollektiv verneint werden. Patientinnen, deren LAM oder TS mit einem Hormonderivat behandelt wurde, erlitten auch während der Therapie rezidivierende Pneumothoraces sowie spontan auftretende pleurale Ergüsse. Die Tatsache, dass bereits 4 der mit Hormonen therapierten Patientinnen aufgrund progredienter Verschlechterung lungentransplantiert wurden und die Erkrankung bei einer Patientin zu einem letalen Ende führte, ist aufgrund des deutlich längeren Beobachtungszeitraums dieses Kollektivs im Vergleich zu Patientinnen der Sirolimusgruppe nur eingeschränkt zu bewerten.

Bei der Hälfte der Patientinnen kam es unter einer Therapie mit dem immunsuppressiv wirkenden mTOR- Inhibitor zu rezidivierenden Infekten insbesondere des oberen Atemtraktes, einer für Sirolimus typischen Nebenwirkung. Schwere respiratorische Infekte

mit Fieber und Leukopenie während Sirolimustherapie, die eine Hospitalisierung mit intensivmedizinischer Überwachung nötig machten, erwirkten bei 3 Patienten einen Abbruch der Therapie auch noch Monate nach Beginn der Medikamenteneinnahme und trotz anfänglicher Verbesserung der Lungenfunktion. Trotz der bisherigen weit verbreiteten Annahme einer erhöhten Rate respiratorischer Infektionen unter einer Therapie mit Sirolimus stellten McCormack et al in ihrer kürzlich veröffentlichten Studie ebenfalls keinen signifikanten Unterschied fest an schwerwiegenden Komplikationen oder Nebenwirkungen zwischen der Patientengruppe, die Sirolimus erhielt und dem Kollektiv, das ein Placebo erhielt. Es wird sogar davon ausgegangen, dass durch die Limitierung der progredienten zystischen Destruktion des Lungenparenchyms durch Sirolimus das Auftreten klinischer Folgeerscheinungen wie rezidivierende Pneumothoraces verringert werden kann.

Paul et al⁷³ wiesen in ihrem Kommentar zu positiven Ergebnissen bisher veröffentlichter Studien mit Sirolimus auf generelle Gefahren der Medikation mit mTOR- Inhibitoren hin. Eine Inhibition von Zellen mit normaler mTOR- Aktivität bei Patientinnen mit LAM oder TS und das selektive Ansprechen lediglich einer der zwei Unterheiten des mTOR- Komplexes auf Sirolimus könnten zu einer Reihe schwerwiegender Nebenwirkungen führen. Bei fehlenden Langzeitergebnissen und einem Bewusstsein für bisher nicht definierte Nebenwirkungen muss der deutlich positive Effekt von Sirolimus in unserer Studie mit vorsichtiger Euphorie betrachtet werden. Limitierende Faktoren unserer Studie wie das Fehlen einer strengen Datenerhebung bei retrospektivem Design sind möglicherweise dafür verantwortlich, dass ein bestimmtes Spektrum an Begleiterscheinungen nicht wahrgenommen wurde und somit das hohe Nebenwirkungsprofil einer Medikation mit Sirolimus unterschätzt wurde.

Betrachtet man die Einzelverläufe der Patientinnen unter Therapie, so fällt eine große Spannbreite in der Veränderung der gemessenen Parameter auf. So reicht die Zunahme des FEV1 in ml pro Tag von 0,35 bis 2,23 ml bei einem durchschnittlichen Gewinn von $1,08 \pm 0,76$ ml/d. Ausgangswerte des FEV1 und der DLCO sowie das Lebensalter gelten als wichtigste Indikatoren des Maßes der progredienten Verschlechterung der Lungenfunktion⁵⁷. Es ergab sich die Überlegung nach einem Zusammenhang von Ausgangswerten der Patienten unserer Studie vor Therapie mit einem möglichen zu erreichendem Therapieeffekt. Eine positive Korrelation von 0,58 veranschaulicht den Trend, dass Patientinnen mit besseren lungenfunktionellen Ausgangswerten gemessen an dem FEV1 in Prozent des Sollwertes deutlicher von einer Therapie mit Sirolimus profitierten. Es ergibt sich die Vermutung, dass eine progrediente zystische Infiltration des Lungenparenchyms mit progredienter

Verschlechterung des FEV1 bereits zu einer irreversiblen Destruktion gesunden Lungengewebes geführt hat und somit eine therapeutisch angestrebte Verbesserung der Lungenfunktion zunehmend eingeschränkter möglich ist. Es sollte allerdings die Tatsache nicht außer Acht gelassen werden, dass eine Zunahme von 200 ml FEV1 innerhalb 3 monatiger Therapiedauer einen unterschiedlichen Stellenwert hat für eine Patientin mit einer Ausgangs- FEV1 von 0,3 Litern und einer anderen Patientin mit 1,8 Litern. Die deutlichste Korrelation ergab sich zwischen dem Ausgangswert des FEV1 in Litern der später mit Sirolimus therapierten Patientinnen und der mittleren Veränderung des FEV1 in Prozent bezogen auf den Ausgangswert ($r = -0,72$). Patientinnen mit den niedrigsten Werten vor Therapie profitierten zwar nicht in relativen Zahlen am meisten, aber in Bezug auf ihren eigenen Ausgangswert. Ein relativer Gewinn von 200 ml an forciertem expiratorischem Volumen bedeutete für einige Patientinnen nahezu eine Verdoppelung ihres Ausgangswertes. Gleichzeitig konnte angedeutet werden, dass die in unserem Patientenkollektiv jüngeren Frauen ebenso deutlicher profitierten und somit einen größeren Anstieg des FEV1 in ml/d während Therapie zeigten. Eine Korrelation zwischen dem Alter der Patientinnen zu Therapiebeginn und den Ausgangswerten der Lungenfunktion bestand jedoch nicht, so dass es weiterhin schwierig bleibt vorherzusagen, bei welchem Patientenkollektiv eine Therapie mit Sirolimus am ehesten sinnvoll erscheint, zumal der Verlauf der Erkrankung interindividuell verschieden sein kann mit einem Langzeitverlauf in Einzelfällen mit bis zu mehr als 20 Jahren Dauer⁷⁴.

Beobachtungen wie ein Progress der Erkrankung während einer Schwangerschaft und das Vorhandensein von Östrogen- und Progesteron Rezeptoren in LAM- Zellen führten zu einem vermehrten Einsatz von Hormonpräparaten in der Behandlung der LAM .

Untersuchungen der Lungenfunktion von Patientinnen in unserer Studie, die ein Hormonderivat erhielten, ergaben bei einem durchschnittlichen Ausgangswert des FEV1 von 1,52 Liter (58,8 % Soll) während Therapie sowohl einen deutlichen Verlust des FEV1 als auch eine stetige Abnahme der Vitalkapazität. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Verlust des FEV1 (-0,49 ml/d) der Patientinnen während Hormontherapie und der Patientinnen vor Sirolimustherapie (-1,55ml/d) festgestellt werden. Eine Therapie mit Hormonderivaten war bei Patientinnen in unserer Studie nicht in der Lage, eine progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion durch stetige Abnahme sowohl des FEV1 als auch der VC aufzuhalten. Innerhalb von 3 Monaten Therapie kam es zu einem durchschnittlichen Verlust des FEV1 von 71 ml, nach einem weiteren Vierteljahr zu einer Abnahme von insgesamt 154 ml im Vergleich zu Ausgangswerten vor Therapie. Bei einer von Taveira et al

postulierten jährlichen Abnahme des FEV1 von 75 ml bei insgesamt über 270 untersuchten an LAM erkrankten Patientinnen und einem durchschnittlichen jährlichen Verlust des FEV1 von 134 ml pro Jahr in der Placebogruppe der von McCormack et al veröffentlichten Studie, entsprechen die Ergebnisse einer Hormontherapie in unserer Studie den Beobachtungen bei Patienten, die keine Therapie erhalten. Ähnlich den Beobachtungen das FEV1 betreffend ergaben sich in unserer Studie ein mittlerer Verlust der Vitalkapazität von 0,69 ml/d mit keinem signifikanten Unterschied zu Werten von Patientinnen vor Beginn einer Sirolimustherapie. Während Hormontherapie kam es bei insgesamt 10 Patientinnen zu einer durchschnittlichen Abnahme der VC innerhalb von 3 Monaten um 93 ml und um insgesamt 200 ml nach einem halben Jahr Therapie. Unsere Daten zeigen einen signifikanten Unterschied der Veränderung sowohl des FEV1 als auch der VC innerhalb eines halben Jahres zwischen Patientinnen, die Sirolimus erhielten und Patientinnen, die ein Hormonpräparat erhielten sowie eine signifikante Abnahme im Vergleich zu Ausgangswerten der DLCO bei Patientinnen während Hormontherapie. Eine Behandlung mit einem Hormonpräparat konnte im Vergleich zu Daten unbehandelter an LAM oder TS erkrankter Patienten keinen Benefit hinsichtlich lungenfunktioneller Parameter erzielen.

Taveira et al⁴⁹ untersuchten bei über 270 Patientinnen in einer retrospektiven Longitudinalstudie inwieweit eine Therapie mit einem Hormonderivat den Verlust der Lungenfunktion verlangsamen kann. Hinsichtlich Veränderungen lungenfunktioneller Parameter wie des FEV1 und der DLCO weisen auch die Ergebnisse dieser Studie keinen Benefit für Patientinnen mit Hormontherapie gegenüber Patientinnen ohne Therapie auf. Im Vergleich zu unbehandelten Patienten bewirkte eine Therapie mit Hormonen sogar eine beschleunigte Abnahme der DLCO und keine langsamere Abnahme des FEV1. Während das FEV1 bei Patientinnen, die keine spezifische Therapie erhielten, im Durchschnitt um 52 ml pro Jahr abnahm, verloren Patientinnen mit Hormontherapie pro Jahr 97,5 ml. Bei Patienten mit einem initial im Vergleich höheren Wert der DLCO, was einem milderen Krankheitsstadium entspricht, konnte im Verlauf eine deutlichere Abnahme der DLCO beobachtet werden. Insgesamt konnte bei älteren Patientinnen, die sowohl eine höhere DLCO als auch höhere Werte des FEV1 zu Beginn hatten, eine geringere Abnahme des FEV1 im Verlauf beobachtet werden.

Entgegen bisheriger Meinungen werfen diese Ergebnisse und Daten die Frage auf, ob es gerechtfertigt ist zur Behandlung von Patientinnen mit bekanntem chronischem pulmonalem Leiden bei LAM oder TS ein therapeutisches Agens mit fragwürdigem Nutzen zu verwenden.

Es spielt bereits bei einer großen und stetig weiter zunehmenden Anzahl von Erkrankungen und insbesondere von Tumoren eine große Rolle, das unkontrollierte Zellwachstum auf molekulargenetischer Ebene durch Inhibition der mTOR- Signaltransduktionskaskade zu hemmen. Während die Schwierigkeit und die Unvorhersehbarkeit des Behandlungseffekts vieler Tumoren in der Heterogenität und Variabilität ihrer molekulargenetischen Eigenschaften liegt, besteht zwischen dem proliferativen Wachstum der LAM- Zellen und der Inaktivierung der TSC1 oder TSC2 Tumorsuppressorgene bei sporadischer LAM oder LAM in Assoziation mit TS ein klarer Zusammenhang. Produkte dieser Gene sind Schlüsselenzyme der mTOR- Signaltransduktionskaskade und somit durch spezifische Inhibitoren in ihrer Fehlregulierung zu beeinflussen. In Übereinstimmung mit bisherigen Erfahrungen konstatieren wir, dass Sirolimus eine therapeutische Option bei Patientinnen mit pulmonaler Beteiligung bei LAM im fortgeschrittenem Erkrankungsstadium sein kann, wobei neuesten Ergebnissen von McCormack et al⁷² zufolge eine Stabilisierung der Lungenfunktion eine dauerhafte Einnahme des mTOR- Inhibitors erforderlich zu machen scheint. Eine Therapie, die eine Stabilisierung der Lungenfunktion erreicht, kann eine Lungentransplantation als ultima ratio mit all ihren ernstzunehmenden Nebenwirkungen und Risiken hinauszögern und somit die Lebensqualität der betroffenen Frauen verbessern.

Kürzlich veröffentlichte Beobachtungen von Egan et al⁷⁴ suggerieren eine synergistische Wirkung von Sirolimus in Kombination mit einem Calcineurininhibitor. Der kompetitive Metabolismus über Cytochrom-P 450 sowie die Kombination der Wirkung auf Signaltransduktionswege könnten laut Dr Bissler und Kollegen dafür verantwortlich sein⁷⁴.

Es bleibt schwierig, die Ergebnisse unseres kleinen Patientenkollektivs mit einem deutlich niedrigeren durchschnittlichen Ausgangswert des FEV1 (34,7 % Soll) im Vergleich zu einem Mittelwert von 70% des Sollwerts basierend auf Daten der international registrierten Patienten mit LAM⁴⁷ auf andere Patienten in weniger weit oder weiter fortgeschrittenem Krankheitsstadium zu übertragen, so dass die Entscheidung über eine Therapie mit Sirolimus jeweils ein Abwägen individueller Vor- und Nachteile bleibt. Limitierende Faktoren dieser Studie mit retrospektivem Design wie eine geringe Patientenzahl und eine kurze Beobachtungszeit unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Studien bezüglich der Effizienz, der Sicherheit und der Dosierung von Sirolimus um zukünftig die Behandlung von Patienten mit pulmonaler Lymphangioliomyomatose und progredientem Verlauf evidenzbasiert führen zu können.

VI. Schlussfolgerung

Lymphangioliomyomatose ist eine seltene interstitielle Lungenerkrankung, die überwiegend Frauen im gebärfähigen Alter betrifft. Bisherige Therapieansätze zeigten keinen kurativen Erfolg, so dass bei heutigem Erkenntnisstand einzig eine Lungentransplantation als ultima ratio das Leben der jungen Frauen bei progredientem Verlauf zu verlängern vermag. Neueste Forschungsergebnisse auf molekulargenetischer Ebene lieferten erste Erklärungsansätze der Pathogenese dieser Erkrankung durch eine Fehlregulation einer für Proliferation und Zellwachstum verantwortlichen Signaltransduktionskaskade und führten zu einer Reihe klinischer Studien mit dem spezifischen Einsatz spezieller mTOR Inhibitoren. Ziel unserer im Klinikum Grosshadern der LMU München durchgeführten Studie war es, prospektiv den Effekt von Sirolimus auf die Lungenfunktion als limitierenden Faktor bei an LAM oder TS erkrankten Patientinnen mit progredienter pulmonaler Verschlechterung zu beobachten. Als Vergleichskollektiv wurden Daten von Patientinnen mit LAM unter Therapie mit Hormonpräparaten ausgewertet.

Nach durchschnittlich dreizehnmonatiger Therapie mit Sirolimus und im Durchschnitt achtunddreißigmonatiger Beobachtungsdauer war ein signifikanter Anstieg sowohl des FEV1 als auch der VC sowie der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid und der maximal erreichten Wegstrecke im 6- Minuten- Gehtest ausgewählter Patientinnen im Vergleich zu Ausgangswerten vor Therapie zu beobachten. Eine signifikante Verbesserung der kapillären Sauerstoffsättigung während Sirolimus- Therapie konnte nicht beobachtet werden.

Im Vergleich zu Patientinnen, die mit Hormonderivaten behandelt wurden, konnte in der Sirolimus- Gruppe ein signifikanter Anstieg sowohl des FEV1 in Litern und in % Soll als auch eine Zunahme des Volumens der spirometrisch bestimmten Vitalkapazität beobachtet werden.

Bekannte Komplikationen der Erkrankungen wie rezidivierende Pneumothoraces oder chylöse Pleuraergüsse traten bei Patientinnen unter Therapie mit Sirolimus nicht auf, während insgesamt 16 Ereignisse bei 4 Patientinnen in der Hormonderivat- Gruppe beobachtet wurden. Ein für Sirolimus als Immunsuppressivum bekanntes hohes Nebenwirkungsprofil mit Hauptaugenmerk auf erhöhte Infektanfälligkeit bei leukopenem Blutbild konnte auch bei unserem Patientenkollektiv bestätigt werden. Rezidivierende therapierefraktäre Infektionen stellten –auch nach Monaten- ein relevantes Abbruchkriterium dar. Aufgrund des relativ hohen Nebenwirkungsprofils dieses Immunsuppressivums als Therapeutikum für betroffene Frauen sollte im Einzelfall eine individuelle Nutzen- Risiko- Abwägung erfolgen.

In Zusammenschau aller Befunde ergibt sich der Hinweis auf eine Korrelation zwischen dem jeweils individuellen Ausgangswert des FEV1 in % des Sollwerts vor Therapie und dem Ansprechen auf eine Behandlung mit Sirolimus dargestellt als Veränderung des FEV1 in ml/d. Patientinnen, deren spirometrisch bestimmten Ausgangswerte höher waren, schienen in größerem Maße von einer Therapie mit mTOR- Inhibitoren zu profitieren; bei ihnen konnte ein deutlicherer Anstieg des FEV1 im Verlauf beobachtet werden. Die Gegenüberstellung des Alters der Patientinnen und dem Ausmaß des Ansprechens auf die Therapie ließ zudem eine Tendenz des deutlicheren Profits bei jüngeren Frauen des Kollektivs erkennen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie eine deutliche Verbesserung limitierender lungenfunktioneller Parameter bei allen von insgesamt 10 Patientinnen mit progredienter pulmonaler Verschlechterung bei LAM unter Therapie mit Sirolimus als spezifischen mTOR Inhibitor. Eine medikamentöse Inhibition der mTOR Signaltransduktionskaskade stellt somit eine vielversprechende und sinnvolle Therapieoption für ausgewählte betroffene junge Frauen mit pulmonaler Beteiligung und progredienter Verschlechterung bei LAM oder TS dar.

Aufgrund der bis zum heutigen Zeitpunkt fehlenden Langzeitergebnisse bleibt jedoch die Frage, ab welchem Krankheitsstadium eine Medikation mit Sirolimus für Patienten mit pulmonaler Beteiligung bei LAM oder TS generell sinnvoll erscheint, weiterhin unklar und weitere, Placebo kontrollierte langfristige Beobachtungen sind erforderlich.

VII. Tabellarische Übersichten

1. Sirolimus- Kollektiv (n=10):

Pat-ID	FEV1 (ml)							
	baseline	3 Mo	delta 3 Mo	p	6 Mo	delta 6 Mo	p	change 6 Mo (%)
1	1790	1390	-400		2220	430		24.02
2	1510	1890	380		1880	370		24.50
3	1690	1860	170		1980	290		17.16
4	1390	1840	450		1890	500		35.97
5	340	530	190		640	300		88.23
6	1000	1130	130		1350	350		35.00
7	930	1040	110		1110	180		19.35
8	850	1030	180		1050	200		23.53
9	950	1220	270		1300	350		36.84
10	490	1010	520		1080	590		120.41
Mean	1094	1294	200		1450	356		42.50
±	±	±	±	0.0339	±	±	0.0001	±
SEM	154.55	141.96	80.04		161.71	40.01		10.79

Pat-ID	FEV1 (% Soll)							
	baseline	3 Mo	delta 3 Mo	p	6 Mo	delta 6 Mo	p	change 6 Mo (%)
1	62.00	49.00	-13.00		77.60	15.60		25.16
2	44.80	56.10	11.30		55.30	10.50		23.44
3	44.30	48.70	4.40		51.90	7.60		17.16
4	43.70	58.60	14.90		60.00	16.30		37.30
5	12.30	19.10	6.80		23.30	11.00		89.43
6	29.80	33.90	4.10		41.10	11.30		37.92
7	34.30	38.70	4.40		41.30	7.00		20.41
8	25.80	31.30	5.50		31.90	6.10		23.64
9	27.60	41.60	14.00		44.40	16.80		60.87
10	22.40	45.70	23.30		48.90	26.50		118.30
Mean	34.70	42.27	7.57		47.57	12.87		45.36
±	±	±	±	0.033	±	±	0.0001	±
SEM	4.51	3.79	3.01		4.79	1.94		10.75

Pat-ID	VC (ml)							
	baseline	3 Mo	delta 3 Mo	p	6 Mo	delta 6 Mo	p	change 6 Mo (%)
1	2650	2750	100		3170	520		19.62
2	3020	3270	250		3260	240		7.95
3	2900	2990	90		3120	220		7.57
4	2580	3060	480		3360	780		30.23
5	780	1580	800		1540	760		97.43
6	2960	2680	-280		2910	-50		-1.69
7	3170	3260	90		2990	-180		-5.68
8	2380	3350	970		2540	160		6.72
9	2670	2980	310		3180	510		19.10
10	1400	2310	910		2610	1210		86.43
Mean	2451	2823	372		2868	417		26.77
±	±	±	±	0.0187	±	±	0.0123	±
SEM	242.84	170.33	129.9		170.04	133.67		11.38

Pat-ID	VC (%Soll)							
	baseline	3 Mo	delta 3 Mo	p	6 Mo	delta 6 Mo	p	change 6 Mo (%)
1	77.40	81.10	3.70		93.20	15.80		20.41
2	78.30	84.80	6.50		84.10	5.80		7.41
3	66.10	67.30	1.20		71.40	5.30		8.02
4	71.70	85.50	13.80		93.30	21.60		30.13
5	24.90	49.60	24.70		48.10	23.20		93.17
6	75.00	69.90	-5.10		76.20	1.20		1.60
7	99.00	104.00	5.00		96.00	-3.00		-3.03
8	63.40	89.10	25.70		67.20	3.80		5.99
9	61.00	88.00	27.00		94.20	33.20		54.43
10	52.30	85.00	32.70		95.50	43.20		82.60
Mean	66.91	80.43	13.52		81.92	15.01		30.07
±	±	±	±	0.0097	±	±	0.0119	±
SEM	6.13	4.69	4.14		5.05	4.78		11.01

Pat-ID	DLCO (% Soll)			
	baseline	6 Mo	p	change 6 Mo (%)
1	46	51		10.87
2	38	38		0
3	37	40		8.11
4	26	30		15.38
5	16	18		12.5
6	23	25		8.69
7	12	19		58.33
8	22	30		36.36
9	34	36		5.88
10	27	32		18.52
Mean	28.1	31.9		17.464
±	±	±	0.0009	±
SEM	3.34	3.16		5.48

Pat-ID	pO ₂ (mmHg)			
	baseline	6 Mo	p	change 6 Mo (%)
1	68	68		0.00
2	67	69		2.98
3	62	69		11.29
4	56	74		32.14
5	52	48		-7.69
6	69	61		-11.59
7	55	56		1.82
8	59	63		6.78
9	60	62		3.33
10	58	67		15.52
Mean	60.6	63.7		5.46
±	±	±	0.2048	±
SEM	1.84	2.38		3.89

Pat-ID	6-Min-Gehtest (m)			
	baseline	6 Mo	p	change 6 Mo (%)
1	700	730		4.29
2	500	530		6.00
3	-	-		-
4	420	510		21.43
5	-	-		-
6	510	535		4.90
7	330	370		12.12
8	-	-		-
9	-	-		-
10	-	-		-
Mean	492	535		9.75
±	±	±	0.0231	±
SEM	61.27	57.4		3.24

2. Historisches Kontroll- Kollektiv (n=10):

PAT-ID	FEV1 (ml)							
	baseline	3 Mo	delta 3 Mo	p	6 Mo	delta 6 Mo	p	change 6 Mo (%)
11	2120	1720	-400		1760	-360		-16.98
12	2270	2280	10		2160	-110		-4.85
13	1210	1230	20		1120	-90		-7.44
14	1360	1160	-200		700	-660		-48.53
15	1380	2070	690		1960	580		42.03
16	640	830	190		900	260		40.63
17	1160	1080	-80		1080	-80		-6.90
18	3000	2060	-940		2170	-830		-27.67
19	940	920	-20		700	-240		-25.53
20	1080	1100	20		1070	-10		-0.93
Mean	1516	1445	-71		1362	-154		-5.62
±	±	±	±	0.6019	±	±	0.2642	±
SEM	228.23	169.16	131.36		186.16	129.32		9.00

PAT-ID	FEV1 (% Soll)							
	baseline	3 Mo	delta 3 Mo	p	6 Mo	delta 6 Mo	p	change 6 Mo (%)
11	70.10	57.50	-12.60		59.20	-10.90		-15.55
12	112.40	104.00	-8.40		99.00	-13.40		-11.92
13	37.60	38.20	0.60		34.80	-2.80		-7.45
14	44.30	38.10	-6.20		23.60	-20.70		-46.73
15	47.40	71.10	23.70		67.30	19.90		41.98
16	24.10	31.20	7.10		34.10	10.00		41.49
17	32.40	30.40	-2.00		30.40	-2.00		-6.17
18	85.70	58.80	-26.90		62.00	-23.70		-27.65
19	69.00	63.00	-6.00		58.00	-11.00		-15.94
20	65.40	67.30	1.90		66.10	0.70		1.07
Mean	58.84	55.96	-2.88		53.45	-5.39		-4.69
±	±	±	±	0.5071	±	±	0.2368	±
SEM	8.54	7.17	4.17		7.23	4.25		8.78

PAT-ID	VC (ml)							
	baseline	3 Mo	delta 3 Mo	p	6 Mo	delta 6 Mo	p	change 6 Mo (%)
11	3840	3110	-730		3530	-310		-8.07
12	3030	2950	-80		2710	-320		-10.56
13	2010	2180	170		2130	120		5.97
14	2650	2650	0		1410	-1240		-46.79
15	2080	3030	950		2940	860		41.35
16	1280	1770	490		2020	740		57.81
17	2950	2700	-250		2620	-330		-11.19
18	4540	3220	-1320		3290	-1250		-27.53
19	1530	1450	-80		1320	-210		-13.73
20	2410	2330	-80		2350	-60		-2.49
Mean	2632	2539	-93		2432	-200		-1.52
±	±	±	±	0.6457	±	±	0.3870	±
SEM	318.73	188.20	195.56		232.41	220.02		9.72

PAT-ID	VC (% Soll)							
	baseline	3 Mo	delta 3 Mo	p	6 Mo	delta 6 Mo	p	change 6 Mo (%)
11	110.00	90.00	-20.00		103.00	-7.00		-6.36
12	125.00	110.00	-15.00		101.00	-24.00		-19.20
13	53.00	57.00	4.00		56.00	3.00		5.66
14	75.00	75.00	0.00		40.00	-35.00		-46.67
15	61.00	88.00	27.00		86.00	25.00		40.98
16	41.00	57.00	16.00		66.00	25.00		60.97
17	72.00	67.00	-5.00		64.00	-8.00		-11.11
18	113.00	80.00	-33.00		81.00	-32.00		-28.32
19	45.00	43.00	-2.00		39.00	-6.00		-13.33
20	121.00	117.00	-4.00		119.00	-2.00		-1.65
Mean	81.60	78.40	-3.20		75.50	-6.10		-1.90
±	±	±	±	0.5704	±	±	0.3762	±
SEM	10.32	7.47	5.43		8.59	6.55		10.05

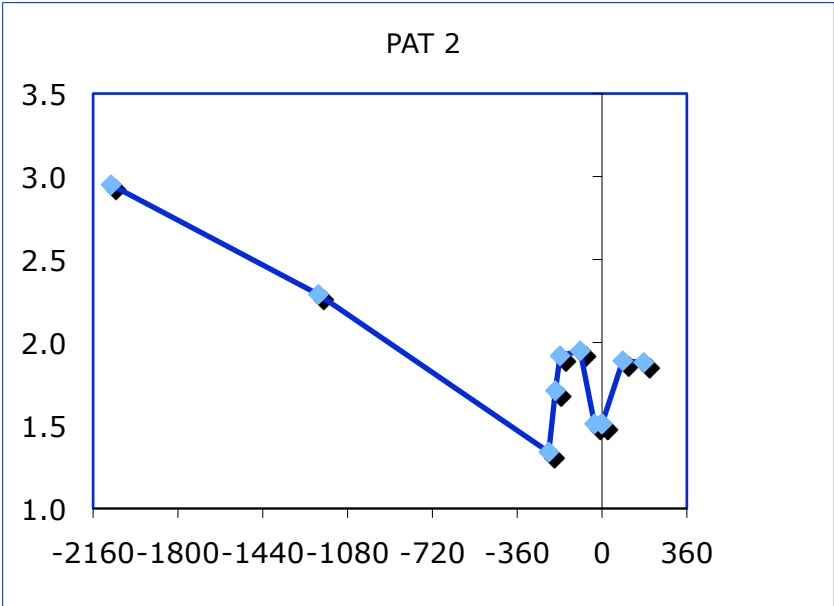
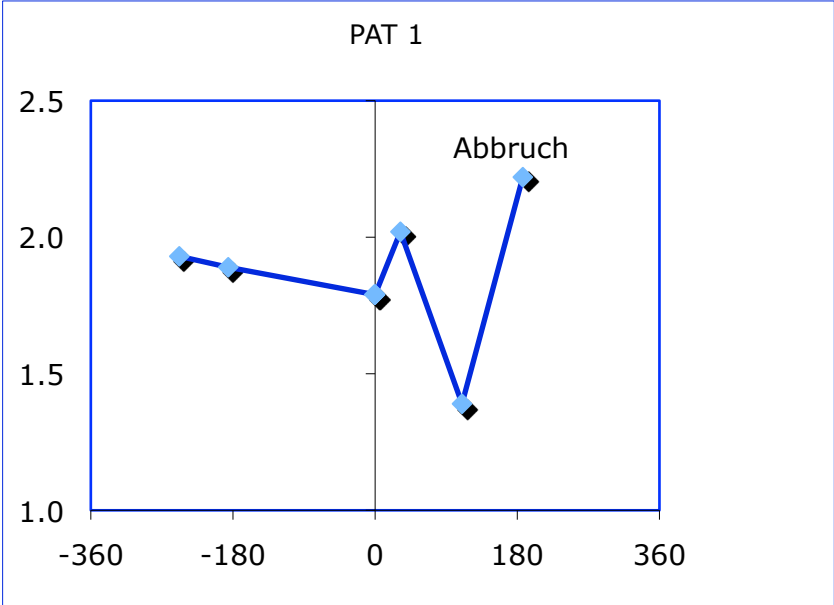
PAT-ID	DLCO (%Soll)			
	baseline	6 Mo	p	change 6 Mo (%)
11	32	29		-9.37
12	60	58		-3.33
13	41	37		-9.76
14	40	42		5.00
15	57	58		1.75
16	-	-		-
17	34	31		-8.82
18	54	37		-31.48
19	52	43		-17.31
20	41	33		-19.51
Mean	45.67	40.89		-10.31
±	±	±	0.0393	±
SEM	3.42	3.58		3.75

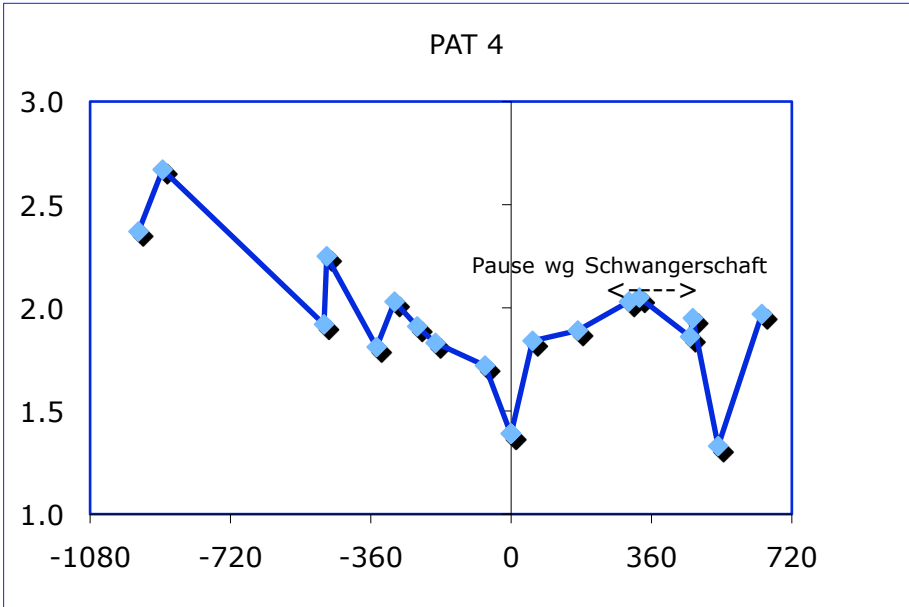
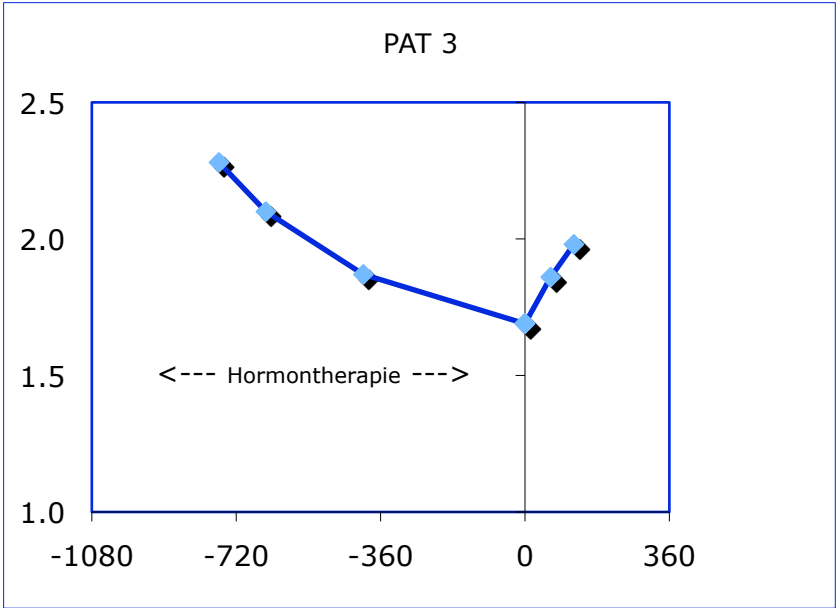
PAT-ID	pO ₂ (mmHG)			
	baseline	6 Mo	p	change 6 Mo (%)
11	60	46		-23.33
12	37	27		-27.03
13	29	28		-3.45
14	61	66		8.20
15	78	64		-17.95
16	40	41		2.50
17	61	57		-6.56
18	69	70		1.45
19	55	59		7.27
20	50	53		6.00
Mean	54.00	51.10		-5.29
±	±	±	0.2394	±
SEM	4.79	4.82		4.13

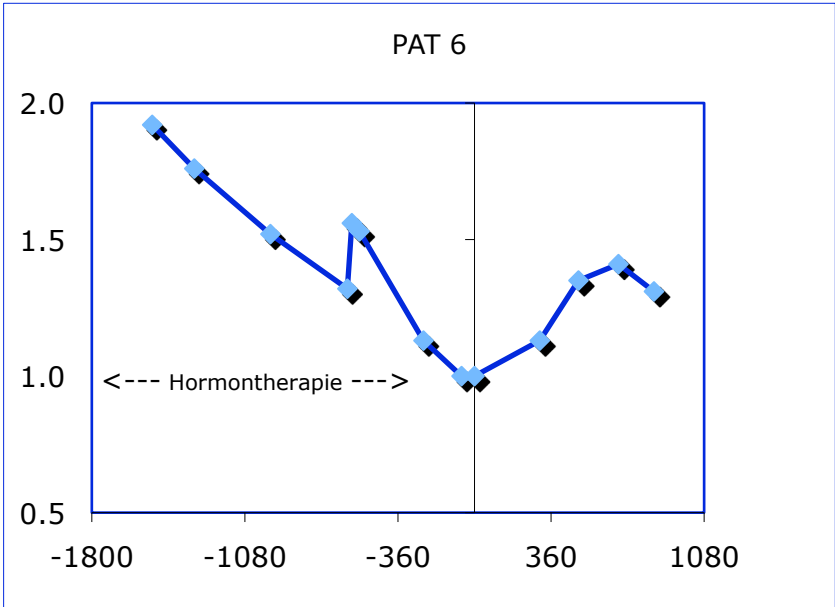
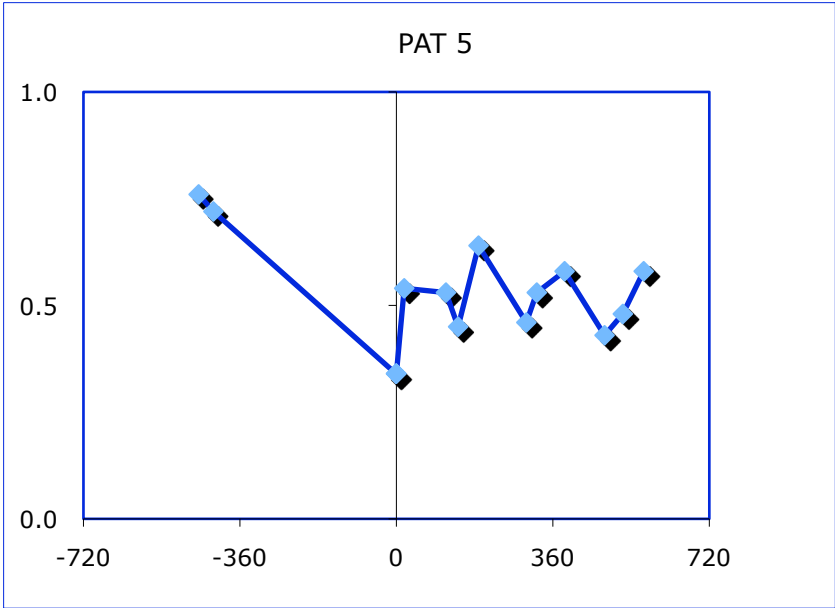
VIII: Einzelverläufe:

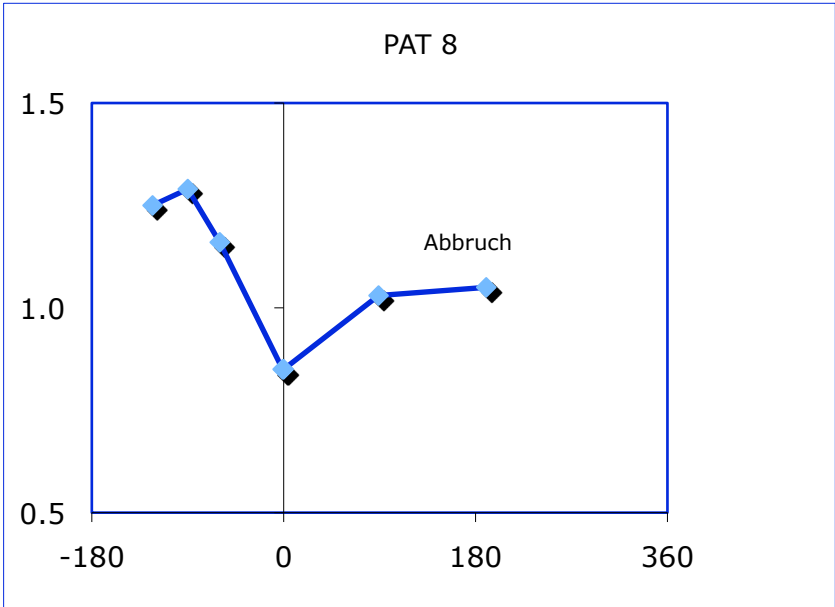
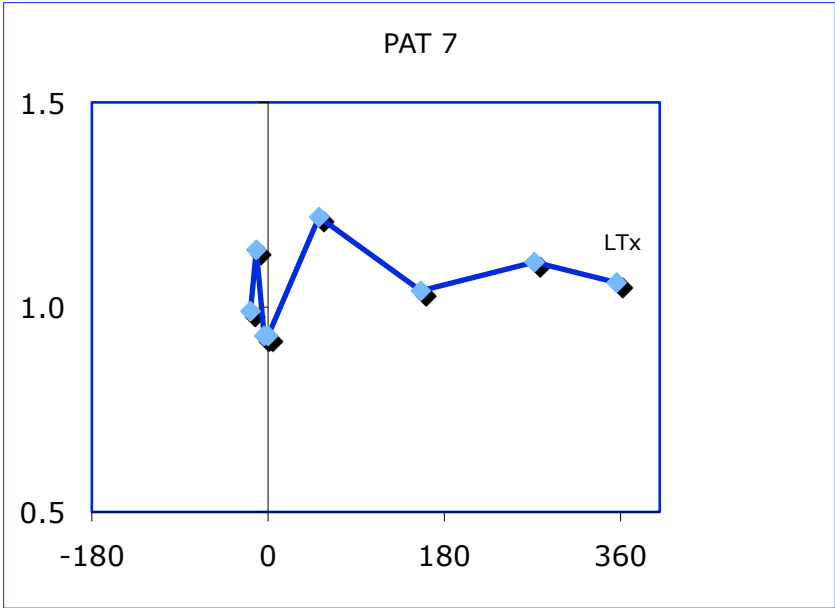
I. Sirolimus- Kollektiv:

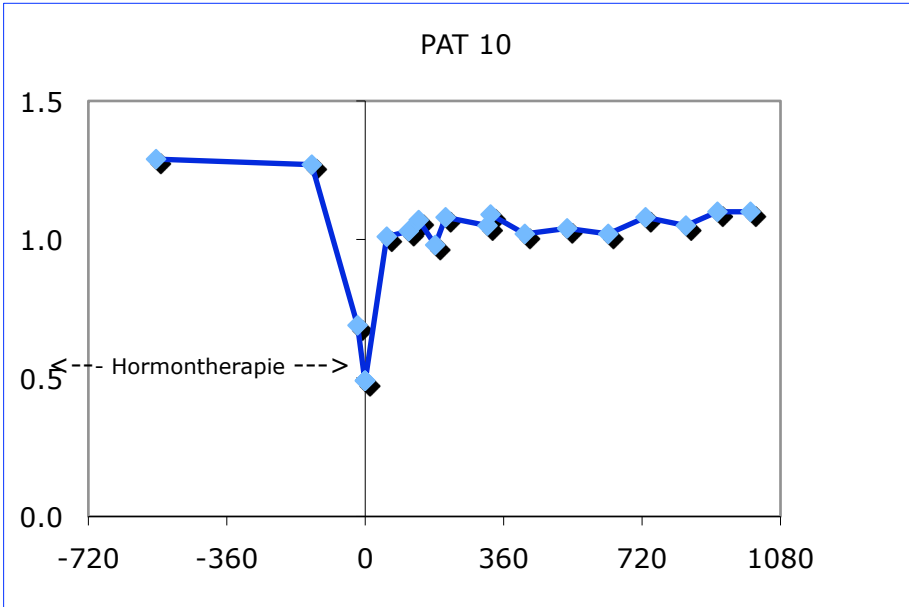
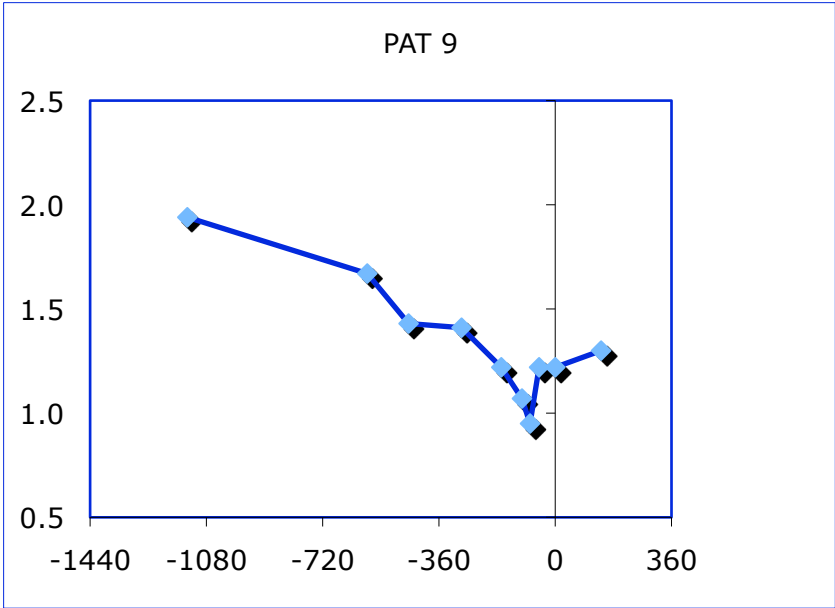
Veränderung des FEV1 in Litern pro Patient während Beobachtungszeitraum in Tagen





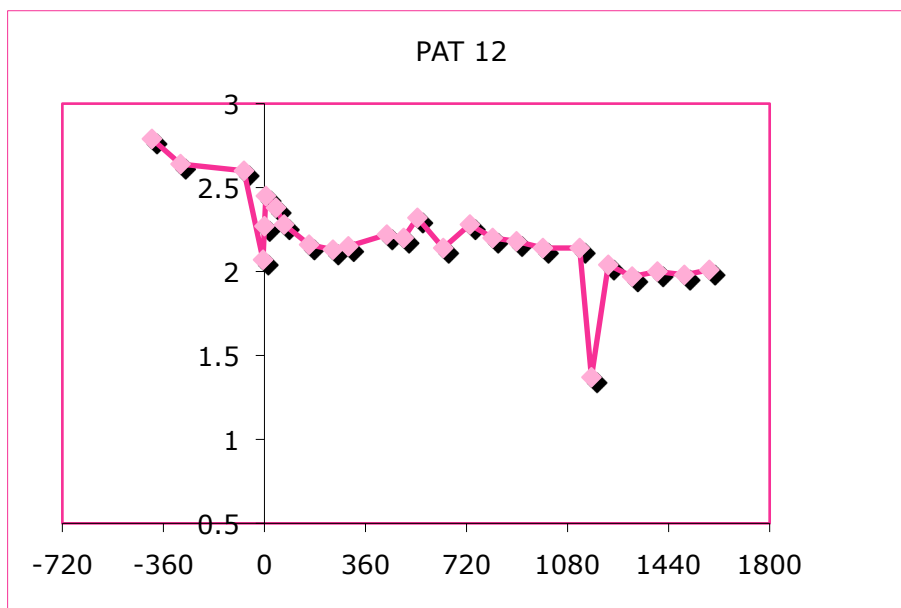
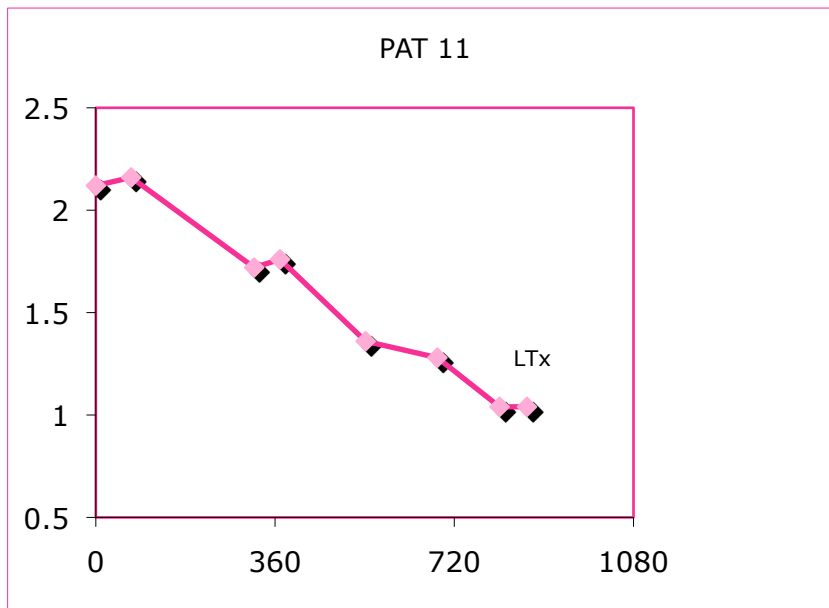


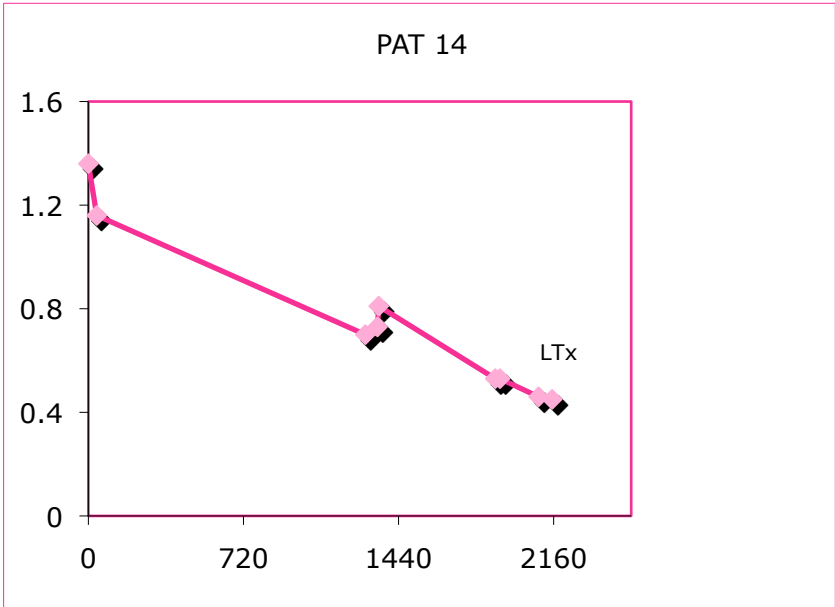
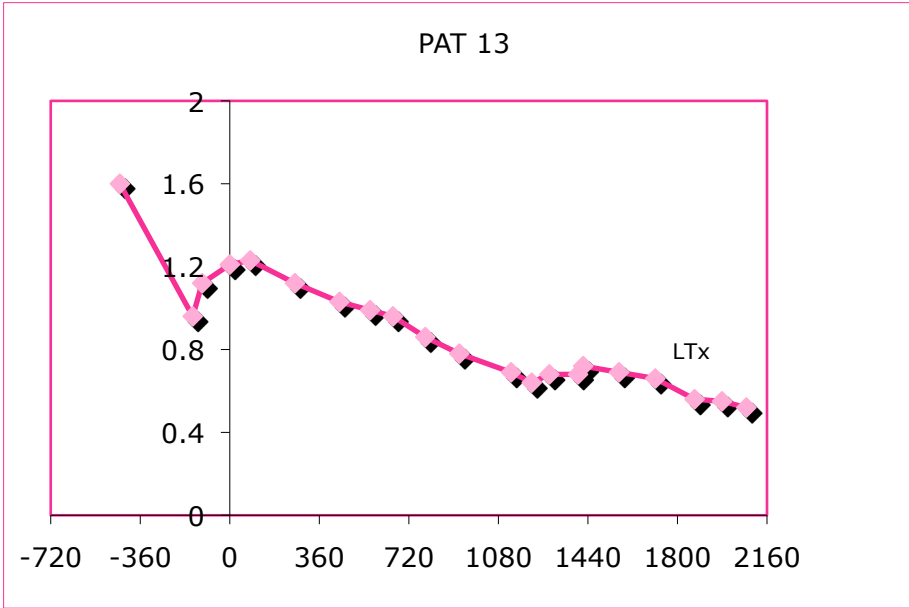


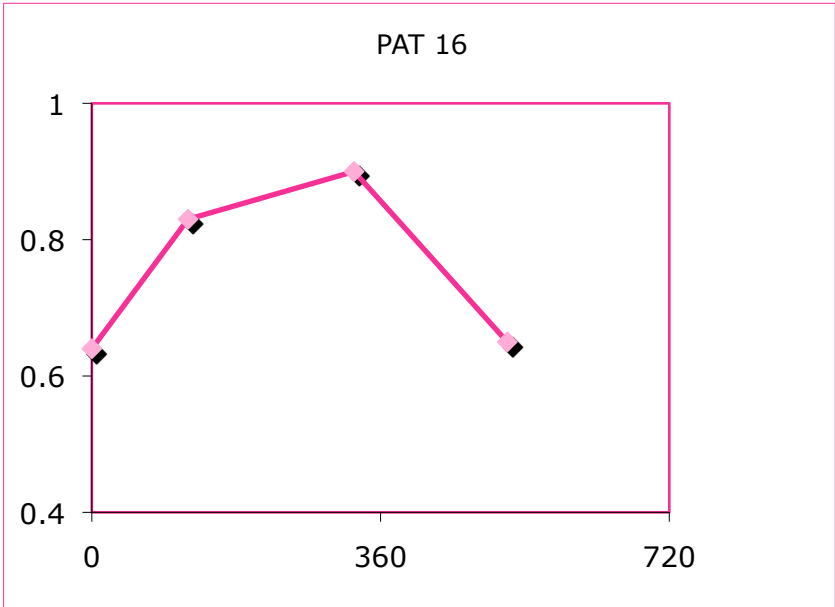
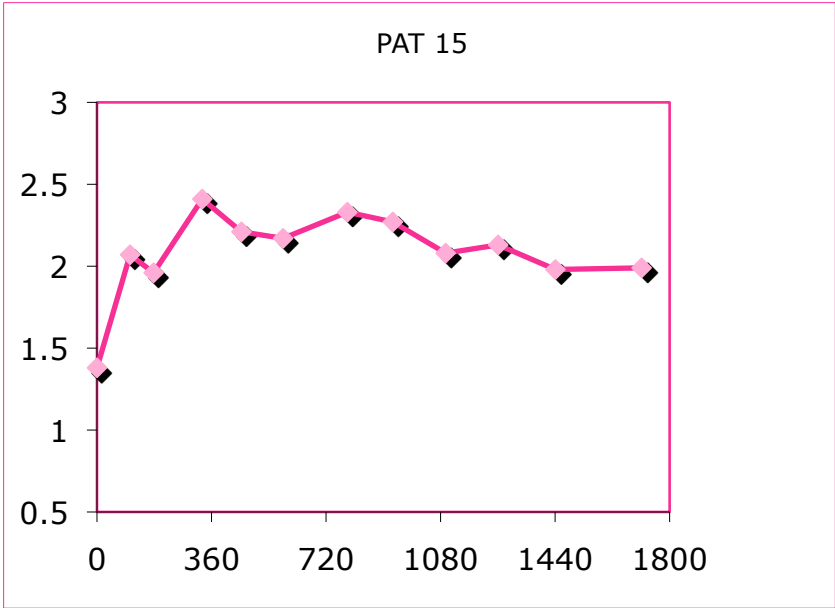


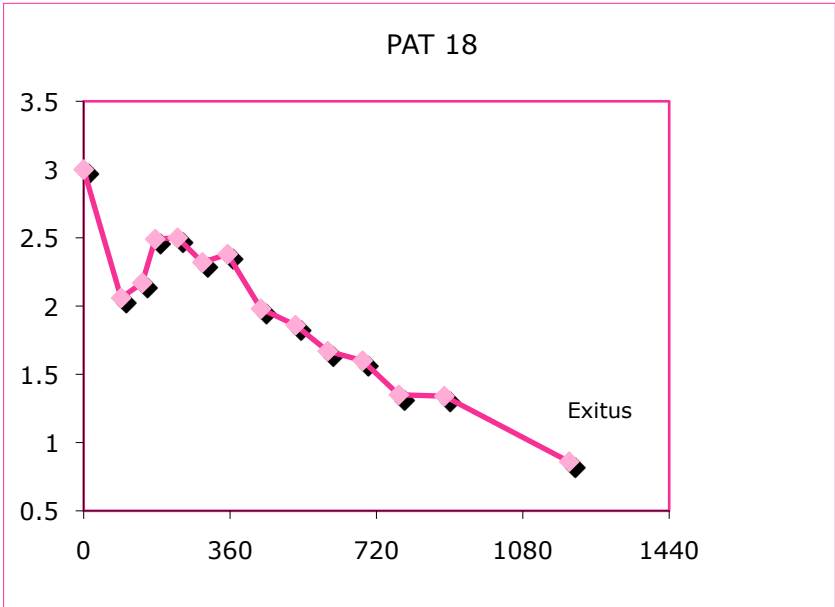
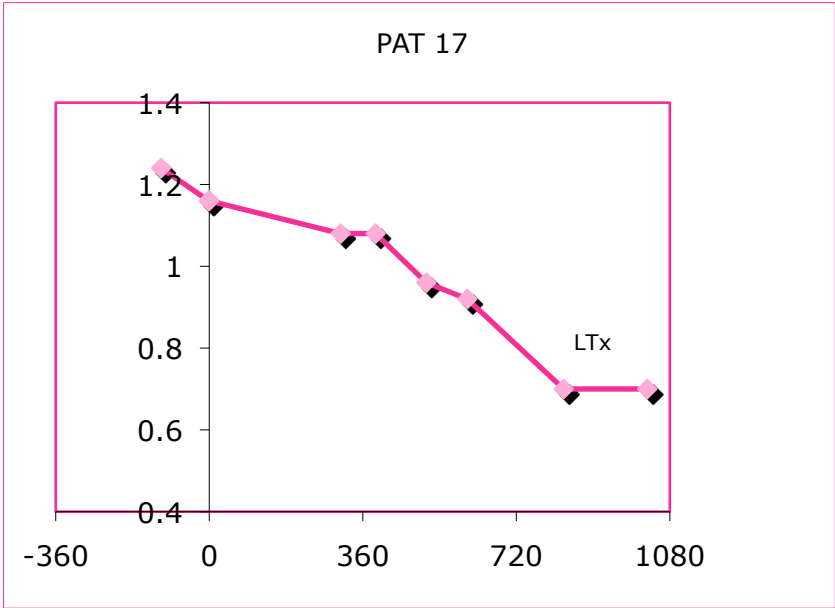
II. Historisches Kontroll- Kollektiv

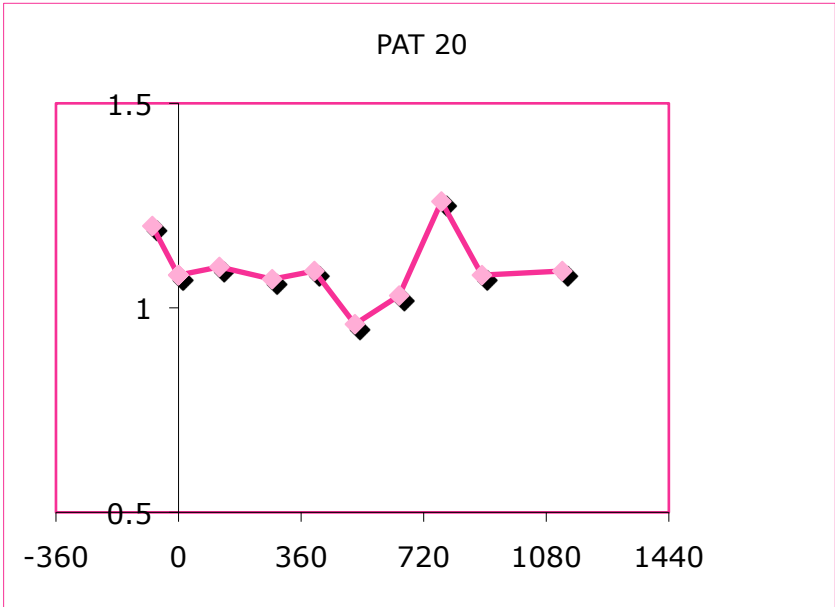
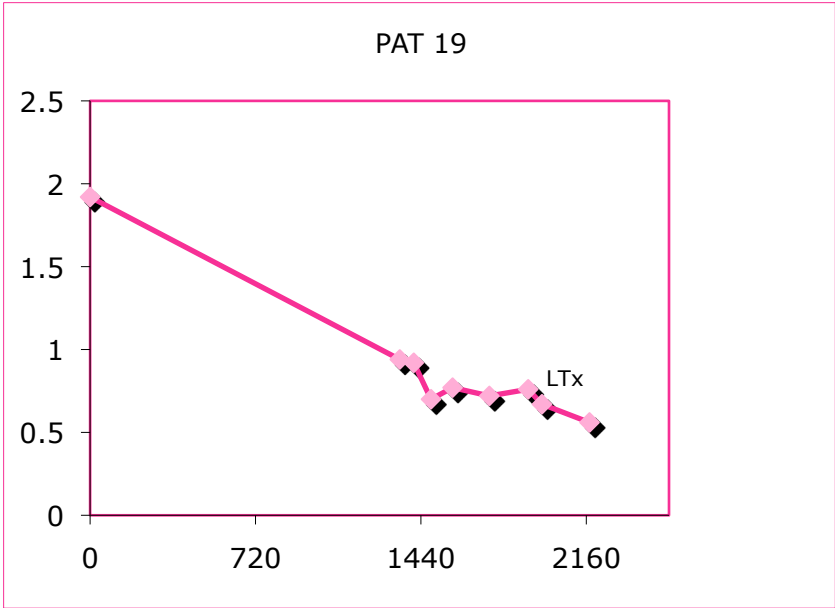
Veränderung des FEV1 in Litern pro Patient während Beobachtungszeitraum in Tagen











IX. Literaturverzeichnis

1. Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Moss J. Lymphangioliomyomatosis. *Cancer Control*. 2006 Oct;13(4):276-85.
2. Johnson SR. Lymphangioliomyomatosis. *Eur Respir J*. 2006 May;27(5):1056-65.
3. Krymskaya VP. Smooth muscle-like cells in pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Jan 1;5(1):119-26.
4. Urban T, Lazor R, Lacronique J, et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. A study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P)*. *Medicine (Baltimore)*. 1999 Sep;78(5):321-37.
5. Goncharova EA, Krymskaya VP. Pulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM): progress and current challenges. *J Cell Biochem*. 2008 Feb 1;103(2):369-82.
6. Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):749-52.
7. Juvet SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ, Downey GP. Molecular pathogenesis of lymphangioliomyomatosis: lessons learned from orphans. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007 Apr;36(4):398-408.
8. Sampson JR. Therapeutic targeting of mTOR in tuberous sclerosis. *Biochem Soc Trans*. 2009 Feb;37(Pt 1):259-64.
9. Crooks DM, Pacheco-Rodriguez G, DeCastro RM, et al. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangioliomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Dec 14;101(50):17462-7.
10. McCormack FX, Travis WD, Colby TV, Henske EP, Moss J. Lymphangioliomyomatosis: calling it what it is: a low-grade, destructive, metastasizing neoplasm. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 15;186(12):1210-2.
11. Rui L. A link between protein translation and body weight. *J Clin Invest*. 2007 Feb;117(2):310-3.
12. Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A, et al. Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. A role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM). *J Biol Chem*. 2002 Aug 23;277(34):30958-67.
13. Henske EP, McCormack FX. Lymphangioliomyomatosis - a wolf in sheep's clothing. *J Clin Invest*. Nov 1;122(11):3807-16.
14. Kahan BD, Julian BA, Pescovitz MD, Vanrenterghem Y, Neylan J. Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: a phase II trial. *Rapamune Study Group*. *Transplantation*. 1999 Nov 27;68(10):1526-32.
15. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioliomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med*. 1990 Nov 1;323(18):1254-60.
16. Johnson S. Rare diseases. 1. Lymphangioliomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax*. 1999 Mar;54(3):254-64.
17. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patients with lymphangioliomyomatosis. *Thorax*. 2004 Sep;59(9):800-3.
18. Warren SE, Lee D, Martin V, Messink W. Pulmonary lymphangiomyomatosis causing bilateral pneumothorax during pregnancy. *Ann Thorac Surg*. 1993 Apr;55(4):998-1000.
19. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioliomyomatosis. *Respir Med*. 2009 May;103(5):766-72.
20. Storm DW, Mowad JJ. Conservative management of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006 Feb;107(2 Pt 2):490-2.

21. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010 Jan;35(1):14-26.
22. McCormack FX. Lymphangiomyomatosis: a clinical update. *Chest*. 2008 Feb;133(2):507-16.
23. Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, et al. Management of pneumothorax in lymphangiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest*. 2006 May;129(5):1274-81.
24. Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 1996 Oct 24;335(17):1275-80.
25. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, Sahn SA. Chylothorax in lymphangiomyomatosis. *Chest*. 2003 Feb;123(2):623-7.
26. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangiomyomatosis in the UK. *Thorax*. 2000 Dec;55(12):1052-7.
27. Silverstein EF, Ellis K, Wolff M, Jaretzki A, 3rd. Pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1974 Apr;120(4):832-50.
28. Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J. Lymphangiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology*. 2000 Jul;216(1):147-53.
29. Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. *Radiology*. 2002 Nov;225(2):451-6.
30. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol*. 2002 Oct;168(4 Pt 1):1315-25.
31. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology*. 2002 Oct;225(1):78-82.
32. Costabel U, Guzman J. [Pulmonary lymphangiomyomatosis]. *Pneumologie*. 2002 May;56(5):309-15.
33. Avila NA, Bechtle J, Dwyer AJ, Ferrans VJ, Moss J. Lymphangiomyomatosis: CT of diurnal variation of lymphangiomyomas. *Radiology*. 2001 Nov;221(2):415-21.
34. Mavroudi M, Zarogoulidis P, Katsikogiannis N, et al. Lymphangiomyomatosis: current and future. *J Thorac Dis*. Feb;5(1):74-9.
35. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Frazier AA, Franks TJ, Pugatch RD, Galvin JR. From the archives of the AFIP: lymphangiomyomatosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005 May-Jun;25(3):803-28.
36. Tanaka H, Imada A, Morikawa T, et al. Diagnosis of pulmonary lymphangiomyomatosis by HMB45 in surgically treated spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J*. 1995 Nov;8(11):1879-82.
37. Otori NP, Yousem SA, Sonmez-Alpan E, Colby TV. Estrogen and progesterone receptors in lymphangiomyomatosis, epithelioid hemangioendothelioma, and sclerosing hemangioma of the lung. *Am J Clin Pathol*. 1991 Oct;96(4):529-35.
38. Valencia JC, Matsui K, Bondy C, et al. Distribution and mRNA expression of insulin-like growth factor system in pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Investig Med*. 2001 Sep;49(5):421-33.
39. Zompatori M, Poletti V, Battista G, Schiavina M, Fadda E, Tetta C. Diffuse cystic lung disease in the adult patient. *Radiol Med*. 2000 Jan-Feb;99(1-2):12-21.
40. Muller NL, Chiles C, Kullnig P. Pulmonary lymphangiomyomatosis: correlation of CT with radiographic and functional findings. *Radiology*. 1990 May;175(2):335-9.
41. Lenoir S, Grenier P, Brauner MW, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis: comparison of radiographic and thin-section CT findings. *Radiology*. 1990 May;175(2):329-34.

42. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Feb;151(2 Pt 1):527-33.
43. Chu SC, Horiba K, Usuki J, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangiomyomatosis. *Chest*. 1999 Apr;115(4):1041-52.
44. Koyama M, Johkoh T, Honda O, et al. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Mar;180(3):827-35.
45. Sherrier RH, Chiles C, Roggli V. Pulmonary lymphangiomyomatosis: CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1989 Nov;153(5):937-40.
46. Pallisa E, Sanz P, Roman A, Majo J, Andreu J, Caceres J. Lymphangiomyomatosis: pulmonary and abdominal findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2002 Oct;22 Spec No:S185-98.
47. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI lymphangiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jan 1;173(1):105-11.
48. Bonetti F, Chiodera PL, Pea M, et al. Transbronchial biopsy in lymphangiomyomatosis of the lung. *HMB45 for diagnosis*. *Am J Surg Pathol*. 1993 Nov;17(11):1092-102.
49. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest*. 2004 Dec;126(6):1867-74.
50. Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 15;164(6):1072-6.
51. Maurer JR, Ryu J, Beck G, et al. Lung transplantation in the management of patients with lymphangiomyomatosis: baseline data from the NHLBI LAM Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2007 Dec;26(12):1293-9.
52. Benden C, Rea F, Behr J, et al. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Jan;28(1):1-7.
53. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Jul;25(7):745-55.
54. Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, et al. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Sep;24(9):1247-53.
55. Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, Keenan R, Griffith BP. Lymphangiomyomatosis: recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1994 Jul-Aug;13(4):714-9.
56. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008 Jan 10;358(2):140-51.
57. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res*. 2011 Jun 15;17(12):4071-81.
58. Burrows B, Lebowitz MD, Camilli AE, Knudson RJ. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. Methodologic considerations and findings in healthy nonsmokers. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Jun;133(6):974-80.

59. Lazor R, Valeyre D, Lacronique J, Wallaert B, Urban T, Cordier JF. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Respir Med*. 2004 Jun;98(6):536-41.
60. Lee L, Sudentas P, Donohue B, et al. Efficacy of a rapamycin analog (CCI-779) and IFN-gamma in tuberous sclerosis mouse models. *Genes Chromosomes Cancer*. 2005 Mar;42(3):213-27.
61. Kenerson H, Dundon TA, Yeung RS. Effects of rapamycin in the Eker rat model of tuberous sclerosis complex. *Pediatr Res*. 2005 Jan;57(1):67-75.
62. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993 Mar;16:5-40.
63. Vollmer WM, McCamant LE, Johnson LR, Buist AS. Long-term reproducibility of tests of small airways function. Comparisons with spirometry. *Chest*. 1990 Aug;98(2):303-7.
64. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):319-38.
65. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993 Mar;16:41-52.
66. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005 Oct;26(4):720-35.
67. McEvoy JD, Jones NL. Arterialized capillary blood gases in exercise studies. *Med Sci Sports*. 1975 Winter;7(4):312-5.
68. Brooks D, Solway S, Gibbons WJ. ATS statement on six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 1;167(9):1287.
69. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001 Jan;119(1):256-70.
70. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111-7.
71. Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE, et al. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008 Jan 10;358(2):200-3.
72. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011 Apr 28;364(17):1595-606.
73. Paul E, Thiele E. Efficacy of sirolimus in treating tuberous sclerosis and lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008 Jan 10;358(2):190-2.
74. Egan JJ, Remund KF, Corris P. Sirolimus for lymphangiomyomatosis lesions. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1963-4; author reply 4.
75. Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss J. Sporadic lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangiomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology*. 2007 Jan;242(1):277-85.
76. Lungenfunktions- Manual, W. T. Ulmer; 2004 Georg Thieme Verlag

X. Bildnachweis

Bild 1: Nahaufnahme eines Lungenparenchympräparates mit dem Nachweis ausgedehnter zystischer Veränderungen³⁵

Bild 2: Hochauflösendes photomikroskopisches Bild einer transbronchialen Biopsie mit dem Nachweis von charakteristischen LAM- Zellen durch Anfärbung von HMB- 45.³⁵

Bild 3 und 4: HR- CT Aufnahmen von Patienten mit pulmonaler LAM und dem Nachweis multipler, grössenvariabler, teils dünn- teils dickwandiger Zysten im Lungenparenchym³⁵

Bild 5: CT-Aufnahme des Abdomens einer Patientin mit LAM und dem Nachweis einer grossen multiseptierten retroperitonealen Masse (*) mit Verlagerung der Aorta abdominalis (A) sowie der V. cava inferior (V)⁷⁵

Bild 6: Kontrastmittel angereicherte CT-Aufnahme des Abdomens einer Patientin mit LAM und dem Nachweis bilateraler renaler sowie eines intrahepatischen Angiomyolipoms⁷⁵

XI. Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6 Minuten- Gehstest
BGA	Blutgasanalyse
CT	Computertomographie
d	Tag
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
gp	Glykoprotein
H-E	Hämatoxylin- Eosin
HMB-45	Human melanoma black
HRCT	high resolution CT
l	Liter
LAM	Lymphangioliomyomatosis
m	Meter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

mTOR	mammalian target of rapamycine
NYHA	New York Heart Association
PAT-ID	Patienten- Identifikation
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
TS	Tuberöse Sklerose
TSC 1/2	Tuberöse Sklerose Komplex 1/2
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VC	Vitalkapazität
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
Z.n.	Zustand nach

XII. Publikationsverzeichnis

Abstracts:

Sirolimus As Therapeutic Option In Patients With Progressive Lymphangiomyomatosis?

Anna L. Hoffmann, Claus Neurohr, Patrick Huppmann, Rainer Baumgartner, Gregor Zimmermann, Werner von Wulffen, Hanno Leuchte, Tobias Meis, and Jürgen Behr

Am J Respir Crit Care Med

Poster:

1. Sirolimus als Therapieoption bei LAM?

A. Hoffmann/München, C. Neurohr, P. Huppmann, R. Baumgartner, G. Zimmermann, H. Leuchte, T. Meis, W. von Wulffen, J. Behr

51. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

17. - 20. März 2010; Hannover

2. Sirolimus as therapeutic option in patients with progressive lymphangiomyomatosis?

A.L. Hoffmann, Student of medicine, C. Neurohr, MD, P. Huppmann, resident, R. Baumgartner, MD, G. Zimmermann, MD, W. von Wulffen, resident, H. Leuchte, MD, T. Meis, MD, J. Behr, MD
Munich/DE

American Thoracic Society International Conference, 14.-19. Mai 2010, New Orleans

Originalarbeit:

Is sirolimus a therapeutic option for patients with progressive pulmonary lymphangiomyomatosis?

Neurohr C, Hoffmann AL, Huppmann P, Herrera VA, Ihle F, Leuschner S, von Wulffen W, Meis T, Baezner C, Leuchte H, Baumgartner R, Zimmermann G, Behr J.

Respir Res. 2011 May 21;12:66.

XIII. Danksagung

Ich danke dem Direktor der Medizinischen Klinik V der LMU München Herrn Prof. Dr. Jürgen Behr für die Bereitstellung des Themas und die Ermöglichung der Durchführung dieser Dissertation.

Besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Claus Neurohr, der mir als Betreuer des Themas zu jeder Zeit mit guten Ideen während vielversprechenden regelmässigen Treffen zur Seite stand.

Für die Durchführung der Lungenfunktionsprüfungen, der Blutentnahmen sowie der Betreuung der Patientinnen auf Station möchte ich mich im besonderen bei den Kollegen und Mitarbeitern der Medizinischen Klinik V in Grosshadern bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich während der Fertigstellung der Arbeit immer wieder motiviert und mit gutem Rat unterstützt haben.