

# Beste experimentelle und beste klinische Doktorarbeit

Der Doktorandenpreis der Lungenstiftung wurde anlässlich des 55. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin in Bremen verliehen. Der mit 6000 € dotierte Preis wird jährlich von der Firma Boehringer Ingelheim gesponsert. Die diesjährigen Preisträger Dr. Fabian Pietsch, Hamburg, und Dr. Lars Lunding, Borstel, stellen nachfolgend die Inhalte ihrer ausgezeichneten Arbeiten kurz vor.

## Aktivierung der Atemmuskulatur durch spezifisches Training – Quantifizierung durch EMG

Spezifisches inspiratorisches Atemmuskeltraining stellt für Patienten mit verringerter oder dysfunktionaler Atemmuskulatur sowie für Leistungssportler eine wichtige Unterstützung dar. Zurzeit gibt es 3 wissenschaftlich anerkannte Methoden des spezifischen Atemmuskulaturtrainings: die normokapnische Hyperpnea (Voluntary Isocapnic Hyperpnea, VIH), die kontrollierte Stenoseatmung (Inspiratory Flow Resistive Loading, IFRL) und ein Schwellendruck-Training, bei welchem die Inspiration erst möglich ist, sobald ein vorab definierter Grenzdruck bei einem Inspirationsversuch erreicht wird (Inspiratory Pressure Threshold Loading, IPTL).

Alle bisherigen Studien verwendeten zur Quantifizierung des Trainingseffekts auf die Atemmuskulatur vor und nach dem Training gemessene Druck- und Volumewerte wie z.B. den max. statischen inspiratorischen Mundverschlussdruck (P<sub>lmax</sub>) als Parameter für die Atemmuskulaturkraft oder die max. willkürliche Ventilation (Maximal Voluntary Ventilation, MVV) als Parameter für die Atemmuskelausdauer. Waren P<sub>lmax</sub> bzw. MVV nach abgeschlossenem Training erhöht, wurde dies als Steigerung der Atemmuskulaturkraft bzw. -ausdauer gedeutet. Eine Aussage über die Atemmuskulaturspezifität der Trainingsmethoden ließ sich hingegen nicht treffen.

Eine direkte Quantifizierung der Muskelaktivität stellt die Oberflächen-Elektromyografie (EMG) dar: Über die zu untersuchenden Muskeln werden auf die Haut Elektroden geklebt, welche die durch

Muskelkontraktion entstehenden myoelektrischen Signale detektieren; die Muskelaktivierung korreliert mit der Signalgröße in der EMG nach Umrechnung der Signale mit speziellen Formeln (Root-Mean-Square). Ziel dieser Pilotstudie war es, mittels EMG die Aktivierungsgrade der Atemmuskeln bei den 3 verschiedenen Trainingsmethoden zu vergleichen.

Dabei war die Frage von besonderem Interesse, ob es eine Trainingsmethode gibt, die spezifisch das Zwerchfell aktiviert. Für jede Trainingsmethode wurde ein kommerziell erhältlicher Atemmuskeltrainer verwendet: für das IPTL der POWERbreathe<sup>®</sup>, für das IFRL der RespiFit<sup>®</sup> im Ausdauermodus und für die VIH der SpiroTiger<sup>®</sup>. Die Atemmuskeltrainer SpiroTiger<sup>®</sup> und RespiFit<sup>®</sup> wurden gemäß Herstellerempfehlung verwendet, der POWERbreathe<sup>®</sup> wurde auf 80% P<sub>lmax</sub> eingestellt.

Die 41 gesunden Probanden trainierten in randomisierter Reihenfolge für jeweils 1 min mit den verschiedenen Atemmuskeltrainern, dabei wurden die elektromyografische Aktivität des Zwerchfells (Dia), der parasternalen Intercostalermuskulatur (Para) und des Musculus sternocleidomastoideus (SCM) über Hautelektroden gemessen. Die Signalstärke hängt u. a. von der individuellen Körpermorphologie, z. B. dem Ausprägungsgrad der Subcutis, ab. Um trotzdem einen intraindividuellen Vergleich der verschiedenen Muskeln und einen interindividuellen Vergleich der Probanden miteinander zu ermöglichen, wurden sog. Relativwerte ermittelt und analysiert: Jeder Proband führte vor dem Training mit den Atemmuskeltrainern 4 verschiedene Atemmaximalmanöver (P<sub>lmax</sub>, MVV, Sniff-Test

und Inspiration bis zur totalen Lungkapazität) durch. Das dabei größte gemessene Signal für jeden Muskel stellte den Maximalwert dar. Alle während der Trainingseinheiten gemessenen Werte wurden in Relation zu diesem Wert gesetzt, die resultierenden Relativwerte (% Max) wurden somit intra- und interindividuell vergleichbar.

## Stärkste Aktivierung

Es zeigte sich, dass VIH und IPTL alle 3 Muskeln stärker aktivierten als IFRL. Das Zwerchfell wurde am stärksten durch IPTL aktiviert. Beim Vergleich der Aktivierungsgrade von SCM, Para und Dia durch dieselbe Trainingsmethode zeigte sich, dass IPTL und VIH die Atemhilfsmuskulatur stärker aktivierten als das Zwerchfell. Beim IFRL gab es keinen Unterschied in der Aktivierung von SCM, Para und Dia. In einem zusätzlichen Studienteil wurde bei 10 Probanden ein Vergleich von IPTL und IFRL bei gleichen Munddrücken während des Trainings durchgeführt. Unter dieser Bedingung zeigten sich in allen Muskeln keine Unterschiede der beiden Trainingsmethoden bei Munddrücken von 20, 40, 60 und 80% des P<sub>lmax</sub>. Im Vergleich der Trainingsmethoden miteinander aktiviert IPTL das Zwerchfell stärker als IFRL und VIH. Beim Vergleich der Aktivierungsgrade von SCM, Para und Dia durch denselben Atemmuskeltrainer konnte keine spezifische Zwerchfellaktivierung einzelner Methoden gefunden werden. Bei gleichem Munddruck unterscheiden sich IPTL und IFRL in der Aktivierung der 3 Muskeln nicht.

*Dr. Fabian Pietsch, Hamburg*

## Zur Rolle der Interleukin 1/Toll-like Rezeptor-Superfamilie bei der Immunpathogenese des allergischen Asthma bronchiale

Asthma ist eine der häufigsten Krankheiten weltweit und insbesondere in Ländern mit westlichem Lebensstil stark verbreitet. Daher ist die Forschung bestrebt die zugrunde liegenden Mechanismen aufzuklären und neue Ansatzpunkte für Therapien zu entdecken. Da allergisches Asthma eine entzündliche Erkrankung ist, könnte einer dieser Ansatzpunkte aus der Interleukin-1/Toll-like Rezeptor-Superfamilie stammen. Diese aus der IL1R- und der TLR-Familie bestehende Superfamilie ist an den meisten entzündlichen Vorgängen

gen beteiligt und kann sowohl pro- als auch antiinflammatorisch auf die Entzündung einwirken. Die Doktorarbeit fügt dem bestehenden Wissen neue Erkenntnisse über 2 verschiedene Signalwege der Interleukin-1/Toll-like Rezeptor-Superfamilie und deren Beteiligung am allergischen Asthma hinzu. Auf der einen Seite die aggravierenden proinflammatorischen Effekte des TLR-Familienmitglieds TLR3 auf das experimentelle Asthma und auf der anderen Seite die antiinflammatorische Wirkung von IL-37 im Zusammenspiel mit dem IL1R-Familienmitglied IL-18R $\alpha$ .

TLR3 scheint an den Mechanismen beteiligt zu sein, welche einer Virus-induzierten Asthma-Exazerbation zugrunde liegen. Exazerbationen sind verbreitete Ereignisse bei Asthmatikern und können zur Ausbildung von schweren Symptomen führen. Die zugrunde liegende Entzündung zeichnet sich durch ein heterogenes Infiltrat mit eosinophilen und großen Mengen an neutrophilen Granulozyten in Sputum und der bronchoalveolären Lavage (BAL) aus. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine virale Infektion der Atemwege der Hauptauslöser für Exazerbationen ist. Während der Replikation aller wichtigen respiratorischen Viren wird doppelsträngige RNA (dsRNA) als Zwischenprodukt gebildet, welches vom Immunsystem über den TLR3 erkannt werden kann. Daher ist es denkbar, dass der TLR3 eine wichtige Rolle bei der Ausbildung einer akut-allergischen Exazerbation spielt.

Ziel im 1. Teil der Doktorarbeit war es, ein Mausmodell einer TLR3-induzierten Exazerbation zu etablieren und anschließend die zugrunde liegenden Mechanismen aufzuklären. In Mäusen konnte durch die intranasale (i.n.) Applikation des synthetischen TLR3-Liganden poly(I:C) (pIC) eine Exazerbation des experimentellen allergischen Asthmas ausgelöst werden. Diese zeichnete sich durch eine verstärkte Atemweghyperreagibilität (AHR), vermehrte Mukusproduktion und erhöhte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine aus. Zusätzlich kam es zu einer verstärkten Infiltration von neutrophilen Granulozyten und TH17-Zellen in die Atemwege. In IL-17 defizienten Tieren konnte keines dieser Merkmale beobachtet werden, was auf eine wichtige Rolle dieses Zytokins bei der Ausbildung einer TLR3-induzierten Exazerbation hinweist. In IL-23p19-defizienten Tieren, welche

keine reifen IL-17 produzierenden  $\gamma\delta$ -T-Zellen und TH17 Zellen ausbilden können, führte die lokale i.n. Applikation von pIC wiederum zu einer Exazerbation des experimentellen Asthmas. Das legt die Vermutung nahe, dass IL-17-produzierende iNKT-Zellen eine wichtige Rolle bei der TLR3-induzierten Exazerbation des allergischen Asthmas in der Maus spielen.

Da die Standardbehandlung entzündlicher Erkrankungen mit Kortikosteroiden starke Nebenwirkungen mit sich bringt, ist die Forschung bestrebt neue therapeutische Ansatzpunkte zu identifizieren. Dabei sind antiinflammatorisch wirkende Komponenten von besonderem Interesse. Das Zytokin IL-37, ein Mitglied der IL-1-Familie, könnte eine dieser Komponenten sein. Verschiedene In-vitro- und In-vivo-Studien haben den antiinflammatorischen Effekt von IL-37 auf Modelle der angeborenen Immunantwort gezeigt. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch bisher nicht bekannt. Bisher konnte nur gezeigt werden, dass IL-37 in zellfreien Assays an IL-18R $\alpha$  binden kann.

Im 2. Teil der Doktorarbeit wurde die antiinflammatorische Wirkung von IL-37 auf die adaptive Immunantwort untersucht und es sollte aufgeklärt werden, über welche Signalwege diese Wirkung vermittelt wird. Die intraperitoneale (i.p.) Applikation von IL-37 während der Sensibilisierung hatte auf den Phänotyp in Mäusen mit experimentellem Asthma keine Auswirkungen. Die i.n. Applikation von IL-37 führte hingegen zu einer Reduktion der Entzündung. Dies zeichnete sich durch eine Verminderung der AHR, Mukusproduktion, Anzahl der Entzündungszellen in der BAL und proinflammatorischen Zytokine aus. In IL-18R $\alpha$ -defizienten Tieren war dieser antiinflammatorische Effekt nicht mehr zu beobachten, was auf eine essentielle Rolle dieses Rezeptors bei der Vermittlung der antiinflammatorischen Wirkung von IL-37 schließen lässt.

Zusammengefasst fügt diese Arbeit neue Erkenntnisse auf dem Feld der Interleukin-1/Toll-like Rezeptor-Superfamilie hinzu. Im 1. Teil wurde TLR3 als potenzieller Auslöser einer Asthma Exazerbation identifiziert. Im 2. Teil wurde IL-37 erstmals als Inhibitor einer adaptiven Immunantwort beschrieben, dessen Wirkung über IL-18R $\alpha$  vermittelt wird.

*Dr. Lars Lunding, Borstel*

## Fortbildung

# Akademisches Upgrade für Atmungstherapeuten

Ausgebildete Atmungstherapeuten, die bereits eine Weiterbildung von mind. 600 Stunden nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) absolviert haben, können durch die Weiterbildung „Atmungstherapie – akademisches Upgrade“ der Deutschen Gesellschaft für pflegerische Weiterbildung (DGpW) ein Hochschulzertifikat erwerben.

Die Teilnehmer dieses 3-wöchigen Lehrgangs erhalten nach bestandener Prüfung das Hochschulzertifikat „Respiratory Therapy“. Mit dem Abschluss werden 30 Credit Points erworben, die für Hochschulstudiengänge anrechenbar sind.

Die Qualifikation entspricht der Vertiefungsphase des Bachelorstudiengangs Social Management and Healthcare Service mit dem Schwerpunkt Respiratory Therapy, in den sich die Teilnehmer unmittelbar nach oder noch während der Absolvierung des Lehrgangs einschreiben können.

Nach erfolgreicher Absolvierung der Vertiefungsphase und des eineinhalbjährigen Grundlagenstudiums an einem der Standorte der Steinbeis Business Academy/ Steinbeis-Hochschule Berlin kann der staatlich anerkannte und international vergleichbare akademische Grad des Bachelor of Arts (B. A.) in Social Management and Healthcare Service (Respiratory Therapy) erworben werden.

Start der Weiterbildung ist der 24. November 2014 in Traunstein im Chiemgau.

Nähere Informationen zur Qualifikationsmaßnahme für Atmungstherapeuten erhalten Sie bei der DGpW, Ansprechpartner: René Limberger M.A., M.Sc. per Telefon 01 52 – 29 522 445 oder via Internet unter [www.dg-pw.de](http://www.dg-pw.de) oder E-Mail: [info@dg-pw.de](mailto:info@dg-pw.de).

*Mitteilung der Deutsche Gesellschaft für pflegerische Weiterbildung bR, Bergen*