

Ausgezeichnet

## Der Doktorandenpreis 2015

Der Doktorandenpreis der Deutschen Lungenstiftung e.V. wurde im März 2015 anlässlich des 56. DGP-Kongresses in Berlin verliehen. Der mit 6000 € dotierte Preis wird jährlich von der Firma Boehringer Ingelheim gesponsert. Die diesjährigen Preisträger Dr. med. Lavinia Mägel, Hannover, und Dr. phil. Rainer Glöckl, Schönau a. K., stellen nachfolgend die Inhalte ihrer ausgezeichneten Arbeiten vor.

### Charakterisierung der humanen plexiformen Vaskulopathie bei pulmonal-arterieller Hypertonie

Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine den Patienten schwer beeinträchtigende Erkrankung mit permanentem Anstieg des Blutdrucks im Lungenkreislauf. Sie wird definiert als eine persistierende Erhöhung des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks über 25 mmHg [1]. Aufgrund einer unspezifischen Symptomatik, wie z. B. rasche Ermüdbarkeit, abnehmende Leistungsfähigkeit, Luftnot, Herzrasen oder Schwindel, vergehen i. d. R. Jahre bevor die Diagnose gesichert und der Patient zielgerichtet (medikamentös) behandelt werden kann. Da es bis heute noch keinen heilenden Therapieansatz gibt, geht die PH mit einer schlechten Prognose und hohen Mortalität einher. Letztlich verbleibt als Ultima Ratio oft nur eine Lungentransplantation [2, 3].

Aktuell wird die PH in der Nizza-Klassifikation von 2013 je nach ihrer Ätiologie in 5 Gruppen unterteilt [4]. Histomorphologisch wird der Schweregrad der PH bereits seit 1958 nach dem Progressionsmodell von Heath und Edwards in 6 Stufen graduiert. Bei Grad 1 und 2 kommt es dabei zunächst zu einer Mediahypertrophie und Intimaproliferation der pulmonal-arteriellen Gefäßwand. Im fortgeschrittenen Stadium treten sog. konzentrische Läsionen auf, die durch eine prominente Intimafibrose und Hypertrophie der glatten Muskelzellen mit subtotalem Verschluss des Gefäßlumens charakterisiert sind (Grad 3). Distal der konzentrischen Läsion kommt es zu einer Aussackung der Pulmonalarterien mit Auftreten von sog. plexiformen Läsionen (Grad 4–5). Plexiforme Läsionen sind komplexe glomeruloide Gefäßformationen, welche aus den Arte-

rienwandungen aussprossen. Beide Läsionen können den Blutfluss behindern und sind somit funktionell an der Arteriopathie und Hypertonie beteiligt.

Die Entwicklung und Bedeutung dieser Läsionen werden weiterhin kontrovers diskutiert und sind bis heute nicht abschließend verstanden. Noch nicht einmal die genaue zelluläre Zusammensetzung der plexiformen Läsionen konnte abschließend geklärt werden [5, 6]. Rein deskriptiv besteht eine morphologische Ähnlichkeit zu „glomeruloid-like lesions“ in hochgradigen neuronalen Tumoren, insbesondere dem Glioblastoma multiforme. Daher wurde wiederholt die malignom-assoziierte Neoangiogenese als ein Modell für die plexiforme Vaskulopathie diskutiert [7]. Gemeinhin wird davon ausgegangen, dass die plexiformen Läsionen ein zirkumskriptes angiogenetisches Reservoir aus apoptoseresistenten Endothelien

mit einem quasi neoplastischen Verhalten aufweisen und so zum Umbau der Pulmonalgefäße beitragen [8].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Eigenlungenexplantate, die im Rahmen von Lungentransplantationen verfügbar wurden, mittels In-situ-Methoden wie (Fluoreszenz-) Immunhistochemie und 3D-Rekonstruktion untersucht. Zur Identifizierung von lokalen Signalwegen und spezifischen mRNAs und microRNAs wurde eine kompartimentenspezifische Lasermikrodissektion mit struktur- und angiogenese-assoziierten mRNA-Expressionsanalysen sowie eine Untersuchung auf regulatorische microRNAs durchgeführt. In weiteren pathologisch-anatomischen und molekulargenetischen Untersuchungen wurde die plexiforme Vaskulopathie mit „glomeruloid-like lesions“ aus zerebralen highgrade Neoplasien verglichen [9, 10].

Die gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass plexiforme Läsionen einen speziellen charakteristischen zellulären Aufbau und ein spezielles Mikromilieu aufweisen und sich klar von anderen Prozessen des Gefäßumbaus bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie unterscheiden. Sie sind von einem kontinuierlich proliferierenden Endothel ausgekleidet und werden von einem homogenen, spezialisierten myogenen Interstitium gestützt. Eine vermutete Stammzell-Nische bei der plexiformen Vaskulopathie fand sich nicht, wohl aber eine „inflammatorische Nische“. Strukturell bestand auffallend häufig um die plexiformen Läsionen ein zarter Saum aus T-Lymphozyten und assoziierten, neugebildeten



Die Preisträger Dr. Rainer Glöckl und Dr. Lavinia Mägel (vordere Reihe); PD Dr. Thomas Glaab, Boehringer Ingelheim, Prof. Adrian Gillissen und Prof. Tobias Welte (v. l. n. r. hintere Reihe).

Lymphgefäßen, deren Bedeutung aktuell noch weiter untersucht wird. Die gefundene „entzündliche Nische“ könnte möglicherweise eine wichtige Funktion in der Entstehung und Verschlechterung der PH haben und so zur Entwicklung neuer Therapieansätze beitragen. Die morphologischen Veränderungen der plexiformen Vaskulopathie spiegeln sich in den Veränderungen der mRNA-Expressionslevel wider. Die „glomeruloid-like lesions“ weisen sowohl strukturell als auch molekular genetisch keine Ähnlichkeiten zu plexiformen Läsionen auf.

Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen abgeleitet werden, dass die plexiforme Vaskulopathie ein hochdifferenziert reguliertes, aber unspezifisches Epiphänomen im Rahmen der PH darstellt. In Bezug auf neue Therapieansätze ist das neoplastische Modell als weitere Forschungsplattform für die plexiforme Vaskulopathie wenig erfolgversprechend. Vielmehr sollten adäquate Tiermodelle für die PH (weiter) entwickelt und insbesondere die entzündliche Nische in weiteren Studien untersucht werden.

Dr. Lavinia Mägel, Hannover

#### Literatur

- 1 Hoepfer MM *et al.* Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42–D50
- 2 Galie N *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537
- 3 Jonigk D *et al.* Histopathological aspects of pulmonary hypertension. *Pathologie* 2012; 33: 183–191
- 4 Simonneau G *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34–D41
- 5 Stevens T. Molecular and cellular determinants of lung endothelial cell heterogeneity. *Chest* 2005; 128: 558S–564S
- 6 Owens GK *et al.* Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiol Rev* 2004; 84: 767–801
- 7 Tuder RM, Voelkel NF. Plexiform lesion in severe pulmonary hypertension: association with glomeruloid lesion. *Am J Pathol* 2001; 159: 382–383
- 8 Rai PR *et al.* The cancer paradigm of severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 558–564
- 9 Jonigk D *et al.* Plexiform lesions in pulmonary arterial hypertension composition, architecture, and microenvironment. *Am J Pathol* 2011; 179: 167–179
- 10 Bockmeyer CL *et al.* Plexiform vasculopathy of severe pulmonary arterial hypertension and microRNA expression. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 764–772

### Multimodale Rehabilitation bei Patienten vor Lungentransplantation: Evaluation von 2 Trainingsformen

Die Dissertation bestand aus 2 unabhängigen Studien. Ziel der ersten Studie (Intervalltraining) war es, 2 verschiedene Ausdauertrainingsformen, die sich bisher in der Trainingstherapie von Patienten mit moderater COPD bewährt hatten, auf Effektivität und Machbarkeit bei Patienten mit endgradiger Erkrankung vor Lungentransplantation zu überprüfen. In einer randomisiert kontrollierten Studie wurden 60 Patienten mit COPD (FEV<sub>1</sub> 25±5%) rekrutiert, die eine 3-wöchige stationäre, multimodale Rehabilitation in der Schön Klinik Berchtesgadener Land absolvierten. Als Voraussetzung zur Studienteilnahme mussten die Patienten bereits zur Lungentransplantation (LTx) gelistet sein oder sich im Evaluationsprozess befinden. Alle durchliefen das gleiche Rehabilitationsprogramm, dessen multimodaler Ansatz neben medizinischer Betreuung auch Atemphysiotherapie, medizinische Trainingstherapie, physikalische Maßnahmen, Ernährungsberatung, Schulung und psychologische Unterstützung beinhaltet. Die Patienten wurden in eine der beiden Interventionsgruppen mit moderatem Ausdauer- (MAT) oder intensivem Intervalltraining (HIT) randomisiert (je 5 Trainingseinheiten pro Woche). Die Patienten der MAT-Gruppe trainierten bei 60% ihrer max. Wattleistung über eine Dauer von 10 bis 30 Minuten pro Tag, die Probanden der HIT-Gruppe mit einer Intervalldauer von 30 Sekunden bei 100% ihrer max. Wattleistung im Wechsel mit 30 Sekunden Pause über eine vergleichbare Dauer. Die 6-Minuten-Gehtest (6-MGT)-Strecke verbesserte sich in beiden Gruppen statistisch signifikant (p<0,05) und klinisch relevant um 36±42 Meter (MAT) bzw. 35±28 Meter (HIT). Die max. Wattleistung steigerte sich signifikant (p<0,05) um 9±10 Watt (MAT) bzw. 12±8 Watt (HIT). Der Hauptunterschied zwischen den Trainingsmodalitäten konnte beim subjektiven Belastungsempfinden bezüglich der Trainingsprotokolle beobachtet werden. Die Patienten in der MAT-Gruppe verspürten mehr Dyspnoe während des Trainings (7,1±1,7 auf der modifizierten Borg-Skala von 0 bis 10) im Vergleich zu den Probanden der HIT-Gruppe (6,2±1,8). Fazit dieser Studie war, dass sowohl ein MAT- als auch ein HIT-Training vergleichbar effektive Methoden sind, um die körperliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit sehr schwerer COPD vor Lungentransplantation zu verbessern. Auf-

grund eines geringeren subjektiven Belastungsempfindens und einer besseren Toleranz des Trainingsprotokolls ist ein intensives Intervalltraining dem moderaten Ausdauertraining vorzuziehen und sollte als Methode der Wahl angesehen werden.

In der zweiten Studie wurden erstmals die Effekte eines Vibrationstrainings bei Patienten mit schwerer COPD untersucht. Dabei wurden 72 Patienten mit dem COPD-Schweregrad III/IV inkludiert und in jeweils eine von 2 Interventionsgruppen randomisiert. Alle Patienten durchliefen dabei das gleiche 3-wöchige stationäre Rehabilitationsprogramm wie beschrieben. Neben konventionellem Kraft- und Ausdauertraining (jeweils 5-mal pro Woche) führten alle Patienten 3-mal pro Woche für je 3-mal 3 Min. in selbst gewähltem Tempo Kniebeugen durch. Der Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen bestand lediglich darin, dass die Patienten der Vibrationstrainingsgruppe (VTG) die Kniebeugen auf einer Vibrationsplatte (Galileo) mit hoher Frequenz (26 Hz) durchführten, während die Patienten der Kontrollgruppe (KG) auf normalem Untergrund trainierten. Die 6-MGT-Strecke verbesserte sich im Untersuchungszeitraum in beiden Gruppen jenseits der klinisch relevanten Schwelle von 30 Meter. Die VTG-Patienten steigerten sich um 64±59 Meter (p<0,001), die Probanden der VG um 37±52 Meter (p<0,001). Dies entsprach einem Gruppenunterschied von 27 Metern (95%-KI 1-53 Meter, p=0,046). Die VTG-Patienten wurden beim Sit-to-stand-Test um -4,0±4,8 Sekunden (p<0,001) schneller, die Teilnehmer der KG nur um -2,0±3,1 Sekunden (p<0,05). Der Unterschied war von klinisch relevantem Ausmaß. Die zugrundeliegenden Wirkmechanismen dieser zusätzlichen Leistungssteigerung sind weiterhin unklar. Vor allem eine Verbesserung der intermuskulären Koordination und eine Optimierung neuromuskulärer Ansteuerungsprozesse werden angenommen. Das Vibrationstraining wurde von den Patienten gut toleriert und zumeist positiv bewertet. Über den gesamten Studienverlauf wurden im Zusammenhang mit dem Vibrationstraining keinerlei Nebenwirkungen beobachtet. Die Implementierung eines Vibrationstrainings scheint für Patienten mit schwerer COPD eine machbare, sichere und dem Standardprogramm überlegene Methode zu sein. Es könnte ein vielversprechender Ansatz in der Trainingstherapie von Patienten mit schwerer COPD sein.

Dr. Rainer Glöckl, Schönau a.K.