

Perspektiven der pneumologischen Pharmakotherapie

Symposium der Paul-Martini-Stiftung 2007
in Verbindung mit der Deutschen Akademie
der Naturforscher Leopoldina
am 9./10. November 2007 in Berlin

Dokumentation der Vorträge in Abstracts

Wissenschaftliche Leitung:
Prof. Dr. Dr. h. c. Peter C. Scriba
Prof. Dr. Werner Seeger

Inhalt

Scriba, P. C., Seeger, W. <i>Vorwort</i>	729	Pre-Dinner Lecture	
I Innovationen pulmonaler Pharmakotherapie		Perl, A.-K. <i>Entwicklungsbiologie der Lunge als Muster regenerativer Therapieansätze</i>	743
Kissel, T. et al. <i>Nano-Carrier für die pulmonale Wirkstoff-Deposition</i>	730	IV Obstruktive Lungenerkrankungen	
Eickelberg, O. <i>Local Delivery of Chemically Modified siRNA in Lung Fibrosis – a Therapeutic Option?</i>	731	Kroegel C. <i>Therapie des Asthma bronchiale – Fortschritte und Perspektiven</i>	745
Anderson, W. H. <i>Pharmacogenetics: A Key to Enhanced Asthma Therapy and Disease Insight</i>	732	Hamelmann, E. <i>Asthma – natürlicher Verlauf und neue Strategien zur Prävention</i>	746
II Vaskulär-parenchymatöse Lungenerkrankungen		Vogelmeier, C. <i>Therapie der COPD – Fortschritte und Perspektiven</i>	747
Rapp, U. R. <i>Proteinkinase-Inhibitoren – Neue Targets in NSCLC und COPD/Bronchoalveolärer Dysplasie</i>	734	Elmlinger, M. <i>Entwicklung klinisch valider Biomarker für COPD durch Expression Profiling Technologien</i>	748
Müller-Quernheim, J. <i>Sarkoidose – Evidenz neuer Biologicals?</i>	735	Voswinckel, R. <i>Regeneration von Lungenparenchym – Konzept der Zukunft?</i>	749
Günther, A. <i>Perspektiven der Therapie fibrosierender Lungenerkrankungen</i>	736	V Pneumologische Intensivmedizin	
Ghofrani, H. A. et al. <i>„Reverse Remodeling“ – neues Therapieziel bei pulmonaler Hypertonie</i>	738	Uhlig, S. <i>Vom Barotrauma zum Biotrauma – neue Ansätze zur protektiven Beatmung?</i>	750
III Pulmonale Infektionen		Mayer, K. <i>ARDS – lost in translation?</i>	752
Bals, R. <i>Defensine im bronchopulmonalen Kompartiment – Muster neuer Therapiestrategien</i>	741	Pfeifer, M. <i>Therapie der Lungenembolie – Evidenz oder Empirie?</i>	753
Suttorp, N. <i>Rationale Therapie der Pneumonie [Abstract lag bei Drucklegung noch nicht vor.]</i>		Anschriften der Referenten	754
Ehlers, S. et al. <i>Immunologie der Tuberkulose – Grundlage neuer Therapieansätze?</i>	741		

Vorwort

Wer in den letzten fünfzehn Jahren die Entwicklung der Pneumologie verfolgt hat, hat ein eindrucksvolles Beispiel dafür gesehen, was moderne Medikamentenforschung zu leisten vermag: Für Patienten mit chronischer pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) gab es 1991 praktisch keine Therapieoption. Die Ärzte waren gegen das Fortschreiten dieser Krankheit machtlos, und die mittlere Überlebenszeit nach der Diagnose betrug lediglich knapp drei Jahre. Heute stehen dem behandelnden Arzt – nicht zuletzt dank einiger deutscher oder von Deutschland aus koordinierter Studien – schon drei Klassen spezifischer Präparate zur Verfügung. Sie verbessern nicht nur die oft stark eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten, sondern auch deren Lebenserwartung. Derzeit sind Kombinationen dieser Präparate und darüber hinaus fünf neue Medikamente in der fortgeschrittenen Erprobung, so dass bald mit weiteren Therapiefortschritten bei PAH zu rechnen ist.

Im gleichen Zeitraum jedoch, in dem es bei der PAH diese Erfolge gab, ist der Medizin eine andere Lungenerkrankung gewissermaßen pharmakotherapeutisch entglitten: die Tuberkulose. Diese Krankheit galt ja eigentlich schon als „gelöstes Problem“, doch seit Anfang dieses Jahrzehnts breitet sich mit dem XDR-TB-Stamm eine Form des Erregers aus, die nur noch auf einige wenige Präparate anspricht, und mittlerweile sind erste Fälle beobachtet worden, in denen die Erreger gegen *alle* derzeit verfügbaren Tuberkulose-Medikamente resistent waren. Die Dringlichkeit, hier wieder medizinisch die Oberhand zu erlangen, ist offensichtlich – und das nicht nur aus Verantwortungsgefühl für Patienten in Schwellen- und Entwicklungsländern, sondern auch mit Blick auf Mitteleuropa. Denn in Zeiten „globalisierter Mobilität“ ist nicht zu erwarten, dass die hochresistenten Stämme darum einen Bogen machen. Gut, dass die Arzneimittelforschung auf diesem Gebiet inzwischen deutlich an Fahrt gewonnen hat!

Dies sind nur zwei von vielen Beispielen, die belegen, dass die Lunge als Ziel der Pharmakotherapie in den letzten Jahren mehr denn je in den Vordergrund gerückt ist. Das ist Anlass für die Paul-Martini-Stiftung (PMS) und die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, den erreichten pharmakotherapeutischen Fortschritt in diesem Bereich in einem Symposium zu verdeutlichen sowie mögliche oder wahrscheinliche Therapieoptionen der näheren Zukunft aufzuzeigen.

Vaskulär-parenchymatöse Lungenerkrankungen sind ein wichtiges Themenfeld dieses Symposiums: Aerosoltechniken, die gezielte Applikationen im Alveolarraum ermöglichen, und moderne molekularbiologische Ansätze sind hier viel versprechende Innovationen; und es gibt neue Ansätze zur Beeinflussung von Fibrosierung und pulmonalem Druck. Zur Behandlung des Emphysems und anderer Lungenerkrankungen wird an regenerativen Ansätzen gearbeitet, die sich teilweise auf Erkenntnisse zur Entwicklungsbiologie der Lunge gründen. Auch Infektionskrankheiten, obstruktive Lungenerkrankungen und pneumologische Intensivmedizin erhalten im Symposium breiten Raum. Angesichts der Fülle relevanter Aspekte musste hingegen auf den Bereich der Onkologie verzichtet werden; dieser soll aber bei einem späteren PMS-Symposium behandelt werden.

Wie bereits in den Vorjahren, hat die PMS Wissenschaftler aus den Universitäten und aus der Industrie sowie Sachverständige aus Ministerien, Behörden und Verbänden zu diesem Symposium eingeladen – in der Erwartung, dass diese beim Symposium nicht nur neueste Ergebnisse erfahren, sondern auch eine fruchtbare Diskussion führen können.

Als wissenschaftliche Leiter dieses Symposiums möchten wir unseren besonderen Dank an den Vorstand der Paul-Martini-Stiftung für dessen Mitwirkung bei der Programmerstellung aussprechen; ebenso an den Träger der Stiftung, den Verband Forschender Arzneimittelhersteller, für die großzügige Unterstützung der Tagung. Planung und Vorbereitung waren dank der hervorragenden Hilfe von Frau Barbara Schwalbach in der Geschäftsstelle der Paul-Martini-Stiftung eine große Freude.

Prof. Dr. Dr. h.c. Peter C. Scriba
Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. Werner Seeger
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

I Innovationen pulmonaler Pharmakotherapie

Nano-Carrier für die pulmonale Wirkstoff-Deposition

Thomas Kissel¹, Christine Oster¹, Matthias Wittmar¹, Lea Ann Dailey¹, Thomas Schmehl², Tobias Gessler², Werner Seeger²

¹ Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Philipps-Universität Marburg

² Zentrum für Innere Medizin des Universitätsklinikums Gießen

Nanowissenschaften erleben weltweit einen explosionsartigen Aufschwung. Die Anwendung der Nanotechnologie für die Behandlung, Diagnose und Überwachung von Krankheiten ist unter dem Begriff „Nanomedizin“ zusammengefasst worden. Die ESF (European Science Foundation) versteht hierunter die enge Wechselwirkung zwischen Materialwissenschaften einerseits und Biologie und Biomedizinischen Disziplinen andererseits, um das übergeordnete Ziel zu erreichen, nämlich die Schaffung von „Better treatment modalities for patients by integrating Biomedical Sciences and Nanotechnology“ (s. Abb. 1) [1].

Gegenwärtig werden zahlreiche Nanosysteme als Träger für Wirkstoffe oder als Kontrastmittel intensiv untersucht, hierzu zählen beispielsweise Nanopartikel aus Polymeren oder anorganischen Materialien, Liposomen, Mizellen, Quantum Dots, Dendrimere, Polymer-Konjugate und viele andere Systeme [2]. Die globalen Ziele der Anwendung solcher neuartiger Trägersysteme sind die Minimierung des Wirkstoffabbaus, die Verhinderung unerwünschter Nebenwirkungen, die Erhöhung der Bioverfügbarkeit und die selektive Akkumulation des Wirkstoffs im erkrankten Gewebe. Die Anwendung derartiger Trägersysteme für die Behandlung von Lungenerkrankungen wurde bislang nicht intensiv untersucht. Aus theoretischer Sicht ist eine größenabhängige dreidimensionale Deposition von Nanopartikeln nach Inhalation zu erwarten [3], die jedoch von zahlreichen anderen Faktoren beeinflusst wird. Zu den erwarteten Vorteilen einer inhalativen Applikation von Nano-Objekten zählen: längere Retentionszeiten im Lungengewebe, eine verbesserte intrazelluläre Aufnahme, die Steuerung der Verteilung, verlängerte Wirkstoffabgabe und ein Targeting von Lungenzellen.

Am Beispiel verschiedenartiger Nano-Carrier soll der mögliche Einsatz bei Lungenerkrankungen diskutiert werden. Die Gentherapie könnte möglicherweise ein

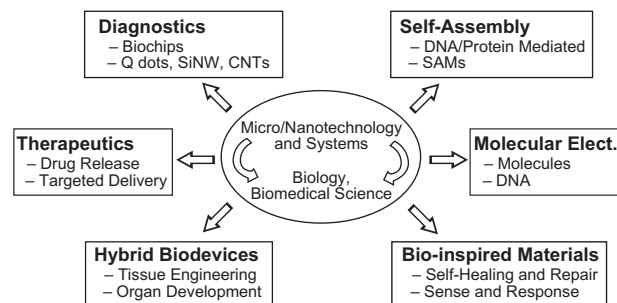


Abb. 1: Nanomedizin als Schrittmacher für neue Therapieansätze.

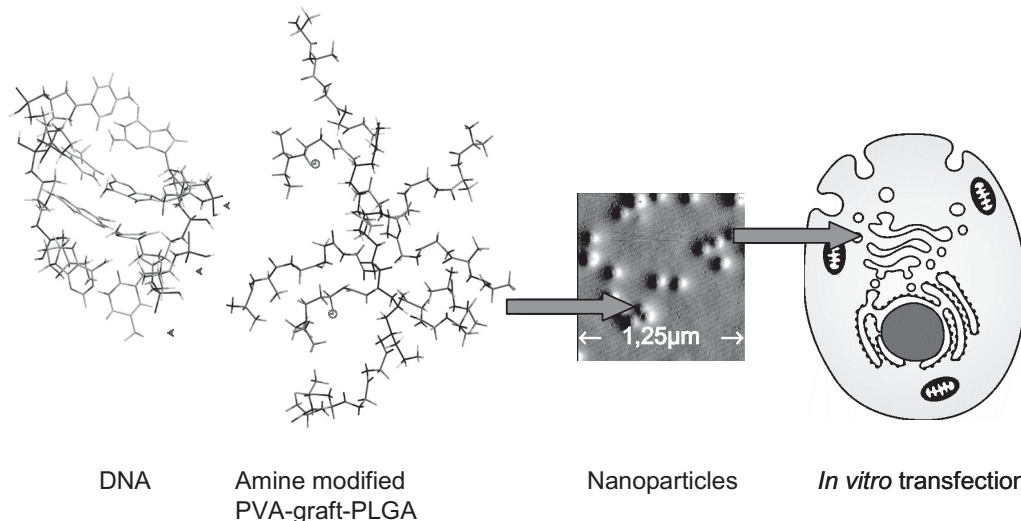


Abb. 2: Schematische Darstellung der Transfektion unter Verwendung von DNA-Nanopartikeln.

aussichtsreicher Ansatz für die Behandlung von Lungenerkrankungen darstellen. Er basiert darauf, entweder ein defektes mutiertes Allel durch ein funktionelles zu ersetzen oder die Expression eines pathologisch induzierten Transkripts zu unterdrücken. Dabei stellt sich die Herausforderung, hydrophile, negativ geladene Wirkstoffe von hohem Molekulargewicht, wie Plasmid-DNA, Oligonukleotide oder siRNA, mit hoher Effizienz ins Lungengewebe einzuschleusen. Ansätze, die auf „intelligenten“ Polymeren beruhen, erlauben die Herstellung von Nano-Objekten, welche eine schonende Verkapselung dieser empfindlichen Substanzen ermöglichen. Bioabbaubare Nano-Carrier können mit Hilfe der Lösungsmittel-Verdünnungsmethode unter Verwendung neuartiger Kamm-Polymere des Typs Poly[vinyl-3-(dialkylamino)alkylcarbamate-co-vinyl acetate-co-vinyl alcohol]-graft-poly(D,L-lactide-co-glycolide), abgekürzt als DEAPA-PVAL-g-PLGA, reproduzierbar gewonnen werden [4]. Diese verzweigten Polyester sind in wassermischbaren organischen Lösungsmitteln löslich und erlauben die Nano-Verkapselung von DNA und Proteinen basierend auf dem Marangoni-Effekt. Die prinzipielle Machbarkeit dieses Ansatzes wurde mit Reporter-Genen, welche Luziferase exprimieren, näher untersucht (s. Abb. 2). Dabei zeigten diese Nanopartikel im Vergleich zu unverkapselter DNA und Polyplexen mit Poly(ethylenimin) als negative und positive Kontrolle bei einem N/P-Verhältnis (Polymer/DNA-Verhältnis bezogen auf Ladungen) von 9 eine circa 56-fach höhere Transfektionseffizienz

als das häufig untersuchte Reagenz Poly(ethylenimin) [5]. Das Potential dieser bioabbaubaren Nano-Carrier wurde dann ebenfalls in Bezug auf die pulmonale Anwendung in Form von Aerosolen untersucht. Darreichungsformen dieser Nanopartikel aus DEAPA-PVAL-g-PLGA konnten durch Carboxy-methyl-cellulose stabilisiert werden und erlaubten eine Vernebelung mittels handelsüblicher Nebulisatoren. Durch die Manipulation der Oberflächenladung war eine Steuerung der zellulären Aufnahme zu beobachten. Ein relativ niedriges inflammatorisches Potential zeigte sich in akuten toxiologischen Studien an Mäusen nach intratrachealer Gabe. Diese ersten Ergebnisse mit Nano-Carriern erscheinen aussichtsreich für weiterführende Studien.

Wir bedanken uns für die finanzielle Unterstützung der Forschergruppe FOR 627 "Nanohale" durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Literatur

- [1] European Science Foundation. ESF Strategic Plan 2006–2010.
- [2] Torchilin V (ed.). *Nanoparticles as Drug Carriers*. Imperial College Press; 2006.
- [3] Zhang Z, et al. *Aerosol Sci*. 2005;36:211–233.
- [4] Wittmar M, Kissel T. *Macromolecules*. 2006;39:1417–1424.
- [5] Oster CG, Wittmar M, Bakowsky U, Kissel T. *J Control Rel*. 2006;111:371–381.

Local Delivery of Chemically Modified siRNA in Lung Fibrosis – a Therapeutic Option?

Oliver Eickelberg

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Justus-Liebig-Universität Gießen

The general use of siRNA molecules represents a novel and potent therapeutic strategy for post-transcriptional silencing of disease-relevant genes. This strategy is especially attractive in organs amenable to local therapy to minimize systemic side effects. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is a life-threatening disease with poor quality of life without treatment options for affected individuals. IPF is characterized by upregulation of the TGF-beta system, which is causally linked to increased deposition of collagens and extracellular matrix molecules that are the hallmark of IPF. Since systemic interference with the TGF-beta system leads to severe inflammatory side effects, local delivery of siRNA to the lung would be a favorable approach.

Three steps are needed to address this question:

- 1) optimize delivery options for siRNA to the diseased lung,
- 2) design and compare the efficacy of different siRNAs in vitro, and
- 3) select the most potent option from aim 1 and 2 for a clinical trial of local siRNA delivery in IPF patients.

The clinical trial will consist of a dose-finding and pharmacokinetic study, which will be a prerequisite for the consecutive phase I/II and III trial in human IPF. In the phase I/II trial, tolerability and safety of the inhalative application of siRNA targeting the TGF-beta system will be assessed.

In this seminar, the author will present novel data on the application of chemically modified siRNA to the lung, and discuss possibilities and pitfalls of this approach. Hence, this translational research programme

will span “from molecules to patients“ to the benefit of molecular understanding and new treatments of IPF, a prototype disease of interstitial remodelling.

Pharmacogenetics: A Key to Enhanced Asthma Therapy and Disease Insight

Wayne H. Anderson

Pharmacogenetic Pharmacovigilance, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, North Carolina (USA)

Variability in response to drug therapy is inherent in clinical research and clinical practice. It stems from a multitude of sources including environmental factors such as diet, concurrent disease, patient compliance (including inhaler technique), variability in disease subtypes or phenotypes and genetic variability in the molecular response pathway. There are well characterized genetic polymorphisms associated with changes in absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs. Genetic variability can lead to both poor and enhanced efficacy responses and increased susceptibility to adverse reactions. The application of genetic and genomic techniques to the study of drug response has generated a wealth of pharmacogenetic data, which is now beginning to impact clinical practice. There are many publications on the pharmacogenetics of respiratory therapeutics, in particular leukotriene antagonists and beta-2 adrenergic bronchodilators [1, 2].

The leukotrienes are a potent set of mediators derived from arachidonic acid that have both bronchoconstricting and proinflammatory effects. Leukotrienes are generated by a set of perinuclear enzymes that exert their effects through both the CYS-LT1 and CYS-LT2 receptors. Two classes of drugs are available that modulate this pathway; 5-lipoxygenase inhibitors (Ziluton) that inhibit the rate limiting enzyme in the synthesis of the leukotrienes and leukotriene antagonists that block the CYS-LT1 receptor. A repeating unit in the SP-1 promoter region of the 5-lipoxygenase gene (ALOX5) is associated with a reduced promoter activity in vitro and a poor response to 5-lipoxygenase inhibitors [3, 4]. The data suggest that individuals with polymorphisms in the promoter region of ALOX5 would produce significantly smaller amounts of leukotrienes, thus reducing the efficacy of drugs targeting this pathway. In fact, variability in leukotriene production following antigen challenge has been reported [5]. Based on this hypothesis, individuals with the ALOX5 promoter polymorphism might also demonstrate a poor response to drugs that block the leukotriene receptor.

We investigated this hypothesis utilizing data from a clinical trial in which the leukotriene antagonist zafirlukast was utilized as a comparator to fluticasone propionate. We studied the ALOX5 polymorphisms as well as polymorphisms in other enzymes of the leukotriene biosynthetic pathway including the leukotriene receptors. In our study, there was significant variation in response to zafirlukast with approximately 1/3 of the subjects not responding, as measured by FEV₁. We also found that the promoter polymorphism in 5-lipoxygenase was associated with a poor response to the leukotriene antagonist zafirlukast, supporting the previous data. However, this did not account for all of the poor responders. A second polymorphism in the 5-lipoxygenase enzyme was also associated with a reduced response as well as a polymorphism in the enzyme LTC₄ synthase. We were able to replicate our findings in a second study utilizing a different leukotriene antagonist, montelukast [6]. Several polymorphisms in ALOX5 and 2 polymorphisms in the CYS-LT2 receptor were associated with a reduced response. In total, these data suggest that asthma may be divided into subjects that are high and low leukotriene producers. It would be interesting to investigate if changes in leukotriene production during the natural course of asthma variability, such as during exacerbations, were affected by polymorphisms in the leukotriene biosynthetic pathway. Interestingly, our group found the CYS-LT2 receptor to be a susceptibility gene for asthma [7]. The most significant polymorphism causes a change from methionine to valine at position 201 in the coding region of the receptor which is associated with a 5-fold reduction in response to the leukotriene LTD₄ in vitro.

Polymorphisms have also been identified in the β_2 -adrenergic receptor, the target of endogenous catecholamines and β_2 -agonist bronchodilators. In vitro, polymorphisms at position 16, 27 and 164 of the β_2 -adrenergic receptor gene (ADRB2) have all been associated with an altered response to beta agonists [8, 9]. The polymorphism at position 164 has been demonstrated

to decrease beta-agonist binding. This polymorphism is relatively rare in the population, and we have not seen a subject containing 2 alleles (homozygous) for the aberrant copy of the beta receptor. Polymorphisms at the 16 and 46 positions may be associated with maintaining receptor number on the cell surface, and are very frequent in the population. The position 16 polymorphism in which subjects have either arginine or glycine, has been most studied, and numerous papers exist demonstrating the full range of potential results from no effect to marked loss of response over time to beta-agonist bronchodilators [10, 11]. We have studied the effects of polymorphisms in ADRB2 and other genes in the beta-receptor response pathway on the response to the long-acting beta-agonist salmeterol. We have taken 3 approaches; 1) single study analyses, 2) combinations of studies to increase power and 3) a prospective study in which beta-agonist genotype at the 16 position was an inclusion criteria.

In one of the single studies we looked at bronchodilator response over 12 weeks as measured by pre-dose FEV₁ and AM PEF relative to the polymorphism at position 16 (arginine or glycine). We found no difference in response to the combination of salmeterol and fluticasone propionate or loss of response over time [12]. In a combination of studies we looked at the 12-h bronchodilator response to salmeterol with and without concurrent inhaled corticosteroid over a 12-week period. We did not find any significant effect of single polymorphisms or haplotypes in the beta receptor to be associated with variability in response to salmeterol. Similar results were obtained in a retrospective analysis of nearly 1000 subjects across 10 clinical trials.

Since most of the reported studies have been retrospective in nature and often underpowered to detect an effect of the polymorphisms, we designed and conducted a prospective trial, adequately powered, in which we recruited equal numbers of subjects (90 per genotype per treatment arm) for the genotypes at position 16 of the β_2 -adrenergic receptor (Arg/Arg, Arg/Gly and Gly/Gly). The two treatment arms were salmeterol and salmeterol plus fluticasone propionate. The primary endpoint was AM PEF, but we also collected FEV₁, total symptom score and rescue bronchodilator use as efficacy endpoints. Maximum albuterol response was also obtained during the study. The study included a 16-week run-in period followed by a 16-week treatment period and a 2-week washout. The subjects baseline FEV₁ was between 70 and 100% of predicted. Ipratropium was used as a rescue bronchodilator during the treatment periods. At this time, the genotyping is complete and the statistical analysis is ongoing. The preliminary results of this important study will be presented at the conference.

Data is emerging on genetic polymorphisms and response to inhaled corticosteroids. In addition, genetic studies are uncovering susceptibility genes for asthma and COPD. These data will increase our understanding of the molecular mechanisms of asthma and other respiratory diseases and contribute to a new generation of therapy. Genetic studies will also help unravel the multitude of sub-phenotypes that make up asthma and COPD which in conjunction with pharmacogenetic analyses will help in more effective clinical management.

References

- [1] Weiss ST, Litonjua AA, Lange C, Lazarus R, Liggett SB, Bleeker ER, *et al.* Overview of the Pharmacogenetics of Asthma. *Pharmacogenomics J.* 2006;6:311–326.
- [2] Taylor MRG. Pharmacogenetics of the Human Beta-Adrenergic Receptors. *Pharmacogenomics J.* 2007;7:29–37.
- [3] Silverman ES, Drazen JM. Genetic Variations in the 5-Lipoxygenase Core Promoter. Description and Functional Implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:S77–S80.
- [4] Drazen JM, Yandava CN, Dube L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, *et al.* Pharmacogenetic Association Between ALOX5 Promoter Genotype and the Response to Anti-Asthma Treatment. *Nature Genetics.* 1999;22:168–170.
- [5] Hasday JD, Meltzer SS, Moore WC, Wisniewski P, Hebel RJ, Lanni C, *et al.* Anti-Inflammatory Effects of Zileuton in a Subpopulation of Allergic Asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1229–1236.
- [6] Klotsman M, York TP, Pillai SG, Vargas-Irwin C, Sharma SS, van den Oord, EJCG, *et al.* Pharmacogenetics of the 5-Lipoxygenase Biosynthetic Pathway and Variable Clinical Response to Montelukast. *Pharmacogenetics and Genomics.* 2007;17:189–196.
- [7] Pillai SG, Cousens DJ, Barnes AA, Buckley PT, Chiano MN, Hosking LK, *et al.* A Coding Polymorphism in the CYSLT2 Receptor with Reduced Affinity to LTD₄ is Associated with Asthma. *Pharmacogenetics.* 2004;14:627–633.
- [8] Liggett SB. β_2 -Adrenergic Receptor Pharmacogenetics. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:S197–S201.
- [9] Leineweber K, Brodde O-E. β_2 -Adrenoceptor Polymorphisms: Relation Between in vitro and in vivo Phenotypes. *Life Sci.* 2004;74:2803–2814.
- [10] Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Town GI. Asthma Exacerbations during Long Term β Agonist use: Influence of β_2 Adrenoceptor Polymorphism. *Thorax.* 2000;55:762–767.
- [11] Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, *et al.* The Effect of Polymorphisms of the β_2 -Adrenergic Receptor on the Response to Regular Use of Albuterol in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:75–80.
- [12] Bleeker ER, Yancey SW, Baitinger LA, Edwards LD, Klotsman M, Anderson WH, *et al.* Salmeterol Response is Not Affected by β_2 -Adrenergic Receptor Genotype in Subjects with Persistent Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:809–816.

II Vaskulär-parenchymatöse Lungenerkrankungen

Proteinkinase-Inhibitoren – Neue Targets in NSCLC und COPD/Bronchoalveolärer Dysplasie

Ulf R. Rapp

Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung (MSZ), Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Die WHO hat für das Jahr 2030 einen signifikanten Anstieg der Krebstoten von gegenwärtig rund acht auf mehr als 11 Millionen prognostiziert. Während in der Vergangenheit durch Verbesserung und Kombination der klassischen Therapieformen durchaus beachtliche Fortschritte erzielt wurden, erweisen sich bestimmte Tumorarten nach wie vor als nahezu therapieresistent. Große Hoffnungen werden zukünftig an Therapien gestellt, die unter dem Begriff „Targeted Therapy“ zusammengefasst werden. Ziel dieser Therapien ist es, auf bestimmte Schlüsselfaktoren einzuwirken, die das Tumorstadium bzw. das gesamte Tumorverhalten steuern. Experimentelle Grundlage hierfür liefert die Beobachtung, dass viele unterschiedliche Tumorarten nur von einigen wenigen Signalwegen bzw. Schrittmacher-Molekülen abhängen. Diese Abhängigkeit wird durch das Konzept „Differenzielle Sensitivität“ bzw. „Oncogene Addiction“ umschrieben. Erste Wirkstoffe, die dieses Konzept ausnutzen, darunter Kinase-, Angiogenese- und Zellzyklus-Inhibitoren sind heute bereits in der klinischen Anwendung bzw. in der fortgeschrittenen klinischen Evaluation.

Zusätzlich hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass in vielen soliden – wenn nicht allen – Tumoren Tumor-Stammzellen zu finden sind. Diese Tumor-Stammzellen haben Eigenschaften wie die gut charakterisierten gewebespezifischen Stammzellen. Das sind z.B. die Fähigkeit zur Selbsterneuerung sowie das Vermögen, unterschiedlich differenzierte Zellnachkommen zu bilden. Zusätzlich verfügen diese Zellen aber auch über ein einzigartiges onkogenes Potential, das zukünftig in der Therapie berücksichtigt werden muss. So konnten wir z.B. schon Ende der 80er Jahre zeigen, dass die Transformation von Vorläuferzellen des B-myeloiden Systems zu einer Vielzahl verschiedener Tumoren führen kann, die ontogenetisch verwandt sind und reprogrammierbar sind und damit phänotypische Instabilität zeigen (Principato *et al.* 1988). Während das Gros heutiger Therapieformen auf die Eliminierung der breiten Tumormasse zielt, die sich aus dem Kompartiment der Vorläuferzellen oder aber auch aus der Stufe enddifferenzierter Zellen rekrutiert, greifen nur wenige neue Medikamente die Tumor-Stammzelle an. Dies ist sicherlich eine der Ursachen für Therapieresistenz und Rezidiv.

Als Beispiele sind hier der Einsatz des Anti-CD20 Monoklonalen Antikörper Rituximab bei B-Zelltumoren zu erwähnen, der die Stammzellen des Multiplen Myeloms angreift, sowie der Bcr-Abl-Hemmer Gleevec® (Imatinib mesylat), der die Tumormasse, nicht aber die CML-Stammzellen eliminiert.

Die Suche nach Zellen der Lunge mit Stammzell-Eigenschaften hat sich in der Vergangenheit als schwierig erwiesen. Im Bereich der distalen Lunge konnten mehrere Zelltypen charakterisiert werden, die in regenerative Prozesse eingreifen. Darunter sind z.B. bestimmte Typ-II-Zellen, die den Marker SP-C stark und den Marker E-Cadherin gleichzeitig nur gering exprimieren. Weitere Zellpopulationen sind variante Clara-Zellen, die Naphthalen-resistent sind, bzw. sog. BASCs (Bronchoalveolar Stem Cells) und PNPCs (Pulmonary Neonatal Oct-4 positive Stem/Progenitor Cells), die sich teilweise in ihrer Marker-Expression (z.B. SP-C, CD34 oder Oct-4) unterscheiden. Aufgrund unterschiedlicher experimenteller Systeme und angewandter Methoden ist die Frage nach *bona fide* Stammzellen der Lunge und ihrer Beteiligung an Prozessen der Lungentumor-Bildung ein offenes, aber sehr zukunftsträchtiges Forschungsgebiet.

Die Kinasen aus der RAF-Familie sind von besonderer Bedeutung für grundlegende biologische Prozesse, wie z.B. Proliferation, Wachstum, Zellüberleben und Differenzierung. Darüber hinaus konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass RAF-vermittelte Signalprozesse in vielen humanen Tumoren gestört sind. So weisen z.B. 20% aller humanen Tumore in der COSMIC-Datenbank Mutationen in B-RAF auf. Ebenso haben rund 5% aller humanen Lungentumore Mutationen in B- oder C-RAF. Um Prozesse der RAF-abhängigen Malignität näher untersuchen zu können, wurde von uns ein Mausmodell für menschliche Lungentumore etabliert, bei dem Onkogen-aktivierte RAF-Kinase spezifisch in der Lunge in sog. Typ-II-Zellen exprimiert wird (Kerckhoff *et al.* 2000). Diese Mäuse entwickeln nach wenigen Wochen langsam wachsende, phänotypisch stabile Lungentumoren. In nachfolgenden Studien konnten wir belegen, dass die RAF-vermittelte Tumorbildung entsprechend der Position von RAF in Signaltransduktionskaskaden, die Zellzyklus-Progression bzw. Apoptose re-

gulieren, durch mehrere Schlüsselfaktoren beeinflusst werden kann, darunter p53 (Fedorov *et al.* 2003), BCL-2 (Fedorov *et al.* 2002) und BAG-1 (Götz *et al.* 2004).

Vor kurzem gelang es uns durch genetische Inaktivierung des Adhäsionsmoleküls E-Cadherin den Progressionsblock vom Adenom zum metastasierenden Adenokarzinom in unserem Mausmodell zu überwinden (Ceteci *et al.* 2007). Dabei stellten wir als Voraussetzung die Induktion eines angiogenen Switch via β -Catenin-VEGF fest. Die Aktivierung von β -Catenin unter diesen Bedingungen führte zusätzlich zu einer gesteigerten Expression von Endoderm-Markern im Lungentumor und legt nahe, dass Reprogrammierprozesse in den Typ-II-Pneumozyten durch die Inaktivierung von E-Cadherin induziert wurden. Daraus leiten wir nun ein neues Modell ab, in dem die metastatische Konversion sich als gestörte Rekapitulation der Ontogenese manifestiert (Rapp. 2007): Im Verlauf der Progression wird in der Lungentumorzelle ein Zustand der Plastizität induziert, der eine Umkehr der Differenzierung ermöglicht. Die Typ-II-Zelle durchläuft rückwärts die ontogenetische Entwicklungsreihe vom Endoderm zur Typ-II-Zelle. Je weiter die Rückwärtsbewegung erfolgt, desto höher ist der Malignitätsgrad bzw. die Metastasierungswahrscheinlichkeit. Zusätzliche Mutationen in MYC, p53 und weiteren Genen bewirken dann, dass es zu einer Arretierung bzw. abnormalen Differenzierung auf einer bestimmten Entwicklungsstufe kommt, da dadurch eine Redifferenzierung unterbunden wird. Diese Reprogrammierprozesse sind in unseren Augen auch Voraussetzung für das Entstehen von Zellen, die Organ-spezifisch metastasieren. Wir erhoffen uns, durch

unsere Untersuchungen am Mausmodell Schrittmacherprozesse der frühen und späten Lungentumor-Entwicklung zu entschlüsseln und dadurch auch neue Target-Zellpopulationen und Target-Moleküle zu identifizieren, die in die Entwicklung zukünftiger molekularer Therapien bei NSCLC (non-small cell lung cancer) einfließen werden.

Eine überraschende Beobachtung machten wir kürzlich, als wir in unserem Lungentumor-Modell C-RAF durch eine mutierte B-RAF Version ersetzen. Diese V600E B-RAF-Mutation ist die Mutation, die am häufigsten in menschlichen Tumoren auftritt. In SP-CV600E B-RAF-Mäusen traten Lungenadenome nur sehr spät und mit niedrigerer Frequenz auf. Hingegen entwickelten die Mäuse mit hoher Penetranz Cysten und weitere Merkmale, die mit der Entwicklung einer COPD übereinstimmen. Dadurch ergibt sich die Fragestellung, ob Mutationen in B-RAF auch in COPD-Patienten zu finden und von diagnostischer Relevanz sind. Zusätzliche Informationen zum Modell und seiner Eignung für die Entwicklung neuer COPD-Therapeutika werden diskutiert werden.

Literatur

- Ceteci *et al.* *Cancer Cell*. 2007;12:145–159.
 Fedorov *et al.* *Cancer Res.* 2002;62:6297–6303.
 Fedorov *et al.* *Cancer Res.* 2003;63:2268–2277.
 Götz *et al.* *BMC Cancer*. 2004;4:85.
 Kerckhoff *et al.* *Cell Growth Differ.* 2000;11:185–190.
 Principato *et al.* *Curr Top Microbiol Immunol.* 1988;141:31–41.
 Rapp. *Nature Precedings*: doi: 10.1038/npre.2007.805.1.

Sarkoidose – Evidenz neuer Biologicals

Joachim Müller-Quernheim

Abteilung für Pneumologie, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg/Breisgau

Unter Biologika versteht man *ex-vivo* kreierte oder naturgleiche Proteine, die rekombinant oder synthetisch hergestellt werden. Sie eignen sich zur gezielten Manipulation von körpereigenen Vorgängen mit dem Ziel, Pathomechanismen zu durchbrechen. Bei der Sarkoidose sind die Ungleichgewichte im immunologischen Netzwerk detailliert beschrieben. Sie führen zu einer chronischen Inflammation, die günstigenfalls sich selbst limitiert oder aber in eine chronische, Kortikosteroid-resistente Erkrankung mit Granulom-Bildung mündet und in Extremfällen zur Zerstörung der Lunge führt.

Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) ist ein Mediator, der mit einer ungünstigen Verlaufsform assoziiert ist und sich daher als Ziel einer Therapie mit Biologika an-

bietet. Zur Reduktion der TNF α -Spiegel im Blut und im Gewebe eignen sich das chimäre anti-TNF Infiximab und der rekombinante TNF-Rezeptor Etanercept. Beide Medikamenten wurden in klinischen Studien bei der Sarkoidose getestet. Für Etanercept konnte weder ein günstiger immunbiologischer noch der erwartete klinische Effekt demonstriert werden. Die Infiximab-Studie demonstrierte eine Vielzahl günstiger klinischer Effekte auf das Krankheitsbild, aber leider erreichte die Studie ihren primären Endpunkt einer 10%igen Verbesserung des atemphysiologischen Parameters Vitalkapazität nicht, so dass trotz der dokumentierten klinischen Remissionen eine Zulassung für die Indikation Sarkoidose nicht beantragt wurde.

Zwischen Nerven- und Immunsystem bestehen komplexe bidirektionale Kommunikationen, für die Zytokine, Hormone, Chemokine und Neuropeptide genutzt werden. Das Neuropeptid vasointestinales Peptid (VIP) erfüllt in dieser Kommunikation eine Vielzahl regulatorischer Aufgaben, zu denen auch die Dämpfung der Inflammation gehört. Zwei für die Sarkoidose kritische Mechanismen werden durch VIP günstig beeinflusst. Es supprimiert die Gentranskription einer Reihe proinflammatorischer Zytokine, u.a. TNF α , und rekrutiert die immundämpfende CD4⁺, CD25⁺ regulatorische T-Zelle

(T_{reg}). In einer Phase-I-Studie konnte gezeigt werden, dass diese Wirkungen auch bei der Sarkoidose eintreten und eine vierwöchige Inhalation von VIP sowohl die TNF α -Freisetzung durch Alveolar-Makrophagen signifikant supprimiert als auch die Zahl der T_{reg} in der Alveole erhöht. Diese Studie zeigt, dass die gezielte Manipulation des immunologischen Ungleichgewichts bei Sarkoidose durch die VIP-Inhalation möglich ist. Dieses Prinzip kann nun in weiteren Studien zu einer Therapie entwickelt werden.

Perspektiven der Therapie fibrosierender Lungenerkrankungen

Andreas Günther

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Gießen

Der Begriff Lungenfibrose stellt kein ätiologisch einheitliches Erkrankungsbild dar, sondern fasst über 140 verschiedene diffus-parenchymatöse Lungenerkrankungen (DPLD) zusammen, die in einen progressiven, fibrotischen Umbau der Lunge einmünden können. Die in Deutschland häufigsten diffus-parenchymatösen Lungenerkrankungen sind die Sarkoidose, die exogen-allergische Alveolitis (EAA) und die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF). Die sichere diagnostische Einordnung des vorliegenden Krankheitsbildes stellt daher eine anspruchsvolle Voraussetzung jeglicher Therapieform dar.

Prinzipiell kann man die DPLD in solche mit primär entzündlichem Triggermechanismus und in der Regel guter Ansprache auf eine immunsuppressive Therapie (z.B. Sarkoidose, EAA) und solche mit primär nicht-entzündlichem Triggermechanismus und in der Regel fehlender Ansprache auf einen solchen Therapieansatz (z.B. IPF) einteilen. Gerade die IPF weist mit einer mittleren Überlebenszeit von 2–4 Jahren die schlechteste Prognose auf und repräsentiert daher die aggressivste Form einer DPLD überhaupt. Vor diesem Hintergrund und aufgrund neuer Erkenntnisse zum Pathomechanismus der IPF wurden in den vergangenen Jahren neue Therapieansätze für die IPF im Rahmen präklinischer oder klinischer Studien entwickelt, die im Folgenden aufgeführt sind.

Radikal-Scavenging in der Alveole – NAC

Im alveolären Kompartiment von IPF-Patienten findet sich ein Exzess an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und ein Mangel an Antioxidantien, insbesondere Glutathion.

N-Acetylcystein dient als Cystein-Lieferant für die Glutathionsynthese und fördert so die Bereitstellung von Antioxidantien. In einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten europäischen Multicenterstudie wurde der Effekt einer Hochdosierung von N-Acetylcystein bei IPF untersucht. Nach einem Behandlungszeitraum von einem Jahr lagen sowohl die Vitalkapazität als auch die CO₂-Diffusion in der Verum-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. In dieser Studie konnte außerdem die gute Verträglichkeit der N-Acetylcystein-Gabe dokumentiert werden; die Rate an Nebenwirkungen in der Verum-Gruppe lag auf dem Plazebo-Niveau, und darüber hinaus scheint die durch Azathioprin bedingte Knochenmarksdepression sogar vermindert zu sein.

Suppression der Wachstumsfaktoren CTGF, PDGF und TGF- β

Transforming Growth Factor- β (TGF- β) spielt als der übergeordnete Wachstumsfaktor bei der Entwicklung der IPF eine entscheidende Rolle, vermittelt dieser Wachstumsfaktor doch annähernd alle pathophysiologisch relevanten Veränderungen der distalen Lunge (z.B. Fibroblastenproliferation, Matrixdeposition). Mit Pirfenidon (5-Methyl-1-phenyl-2-(1H)-Pyridon) wurde jüngst ein erstes Medikament mit einer hemmenden Wirkung auf das TGF- β -System klinisch getestet. Hier fällt eine endgültige und umfassende Beurteilung des Behandlungseffektes schwer. In der doppel-blinden, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie aus dem Jahre 2005, an der insgesamt 107 Patienten mit IPF teilnahmen, führte die orale Gabe von Pirfenidon bis zu einer

maximalen täglichen Dosis von 1800 mg zu keiner signifikanten Verbesserung der niedrigsten kapillären Sauerstoffsättigung während des 6-Minuten-Gehtestes (primärer Endpunkt) nach 6 bzw. 9 Monaten im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Geplant war eigentlich eine Verabreichung über ein Jahr, die Studie wurde allerdings wegen einer signifikant höheren Anzahl von akuten Exazerbationen in der Placebo-Gruppe vorzeitig abgebrochen, was als ein Indiz für eine klinische Wirksamkeit gewertet werden könnte.

Abgesehen von Pirfenidon werden derzeit direkte TGF- β -Antagonisten wie GC1008 (ein neutralisierender Antikörper) innerhalb von Phase-I-Studien angewendet; andere, den TGF- β -Pfad blockierende Substanzen befinden sich in der präklinischen Entwicklung (Serin/Threonin-Kinasehemmer, siRNA gegen TGF- β).

Neben TGF- β wurde auch den Wachstumsfaktoren *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF) und *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) eine Rolle bei der Lungenfibrose im allgemeinen und der IPF im speziellen zugewiesen. Die Blockade CTGF-abhängiger Prozesse durch einen neutralisierenden Antikörper (FG-3019) steht im Mittelpunkt einer ersten klinischen Studie (Phase I) an IPF-Patienten. Ebenfalls wird derzeit klinisch überprüft, ob die Verabreichung des Tyrosin-Kinase-Inhibitors Imatinib und die hierauf beruhende Blockade PDGF-abhängiger Prozesse bei der IPF einen sicheren Ansatz darstellt. Die Ergebnisse einer jüngst in den USA durchgeführten multizentrischen, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zur Erfassung der Wirksamkeit von Imatinib bei der IPF dürften demnächst vorliegen.

Endothelin-Antagonisten

Der Nachweis einer spontanen Entwicklung einer Lungenfibrose in Endothelin-überexprimierenden Mäusen wie auch der Nachweis einer erhöhten Endothelin-1-Expression im Lungengewebe von IPF-Patienten legen eine mögliche Bedeutung von Endothelin bei der Pathogenese der IPF nahe und eröffnen neue therapeutische Möglichkeiten durch eine Endothelinrezeptorblockade. In einer kürzlich durchgeführten kontrollierten Phase-III-Studie zur Erfassung der Wirksamkeit von Bosentan bei IPF-Patienten konnte wohl keine signifikante Beeinflussung des primären Endpunktes (6 Minuten Gehstrecke), wohl aber ein Trend zur positiven Beeinflussung

des kombinierten sekundären Endpunktes „Tod oder Therapieversagen nach 12 Monaten“ beobachtet werden (Daten noch nicht publiziert). Eine weitere Phase-III-Studie wird gegenwärtig durchgeführt.

Alveoläre Antikoagulation bzw. Fibrinolyse

Auch das pulmonale Gerinnungssystem könnte eine wichtige Rolle bei der Entwicklung fibrosierender Lungenerkrankungen spielen. Eine Dominanz prokoagulatorischer und eine Suppression fibrinolytischer Kapazitäten in der BAL wurden bei verschiedenen interstitiellen Lungenerkrankungen beobachtet; bei der IPF waren diese Veränderungen am stärksten ausgebildet. In der Folge konnte auch eine vermehrte pulmonale Fibrindeposition bei IPF-Patienten nachgewiesen werden. In präklinischen Untersuchungen konnte durch Blockade prokoagulatorischer (Heparin, Thrombinantagonisten) bzw. eine Verstärkung fibrinolytischer (Urokinase, aktiviertes Protein C) Aktivitäten eine deutliche Attenuierung einer experimentell ausgelösten Lungenfibrose erzielt werden. Als potentielle Wirkmechanismen wurden neben der Unterdrückung der Fibrin-Deposition eine Beeinflussung von Protease activated receptor (PAR)-1- bzw. Hepatocyte Growth Factor-vermittelten, zellulären Prozessen wie Proliferation (Fibroblast) bzw. Apoptose (Epithel) diskutiert. Folgerichtig existieren auch auf klinischer Ebene bereits erste Studien zur Überprüfung antikoagulatorischer Therapieansätze bei der IPF. In einer jüngst publizierten japanischen Studie wurden 56 IPF-Patienten prospektiv in einen Standardbehandlungsarm (Kortison) bzw. einen Interventionsarm (orale Antikoagulation mit Warfarin und Standardbehandlung) randomisiert (Kubo *et al. Chest* 2005;128:1475). Obgleich viele wichtige klinische Daten (z. B. Verlauf der Lungenfunktion) in dieser Arbeit vorenthalten wurden, was den Wert deutlich mindert, konnte eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit in der mit Warfarin behandelten Gruppe beobachtet werden. In einer offenen Phase-II-Studie zur Sicherheit und Verträglichkeit von inhalativem Heparin bei der IPF erwies sich diese Anwendung über einen Zeitraum von 28 Tagen als ein gut verträgliches Therapieregime; eine Phase-III-Studie ist derzeit in Vorbereitung (Manuskript in Vorbereitung).

„Reverse Remodeling“ – neues Therapieziel bei pulmonaler Hypertonie

Hossein Ardeschir Ghofrani, Ralph T. Schermuly, Norbert Weissmann, Werner Seeger, Friedrich Grimminger

Medizinische Klinik II/V, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Gießen

Definition und Einteilung der pulmonalen Hypertonie

Die chronische prä-kapilläre pulmonale Hypertonie ist eine schwerwiegende Erkrankung mit schlechter Prognose [1]. Die Definition der pulmonalen Hypertonie (PHT) orientiert sich an hämodynamischen Parametern. Bei einem pulmonalarteriellen Mitteldruck (mPAP) von >25 mmHg in Ruhe spricht man von chronischer PHT. Hiervon wird die latente PHT abgegrenzt, bei der der mPAP in Ruhe normal ist, jedoch unter Belastung auf >30 mmHg ansteigt. Der pulmonalvaskuläre Widerstand wird im Wesentlichen durch drei Faktoren erhöht: 1. Vasokonstriktion, 2. In-situ-Thrombosierung und 3. chronischer Gefäßwandumbau durch Zellproliferation. Neben einer Imbalance von vasokonstriktiven und vasodilatativen Mediatoren kommen als auslösende Faktoren auch die alveoläre Hypoxie sowie inflammatorische Stimuli in Frage [2]. Neuerdings wird für die idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie (iPAH, früher primäre pulmonale Hypertonie [PPH]) eine genetische Aberration im Bone Morphogenetic Protein Receptor II-Gen (BMPRII) postuliert, die sowohl für die familiäre als auch für die sporadische Form der Erkrankung nachgewiesen wurde [3–5]. Nach der neuen WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Konsensusitzung von 2003 in Venedig, [6]), werden fünf Gruppen der chronischen pulmonalen Hypertonie, basierend auf pathophysiologischer, histologischer und therapeutischer Verwandtschaft der einzelnen Subgruppen, zusammengefasst (Tab. 1).

Tab. 1: WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie.

Gruppe 1	Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)
Gruppe 2	Pulmonal-venöse Hypertonie (z. B. im Gefolge linkskardialer Funktionsstörungen)
Gruppe 3	Pulmonale Hypertonie im Gefolge chronischer Lungenerkrankungen (z.B. COPD, Fibrose)
Gruppe 4	Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie
Gruppe 5	Seltene Auslöser der pulmonalen Hypertonie (z. B. Sarkoidose, Histiozytosis X).

Spezifische medikamentöse Therapien

Zugelassene Medikamente zur Behandlung der PAH sind Substanzen aus der Familie der Prostanoiden, der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und der Phosphodiesterase (PDE)-Hemmstoffe. Obwohl die molekularen Zielstrukturen dieser Medikamente sehr unterschiedlich sind, stellen alle genannten Substanzgruppen mehr oder weniger potente Vasodilatoren dar. Die gefäßerweiternde Eigenschaft kann entweder pulmonal selektiv sein (wie beim Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmer Sildenafil [7–9]), oder unselektiv, wie im Falle von systemisch verabreichten Prostanoiden und den Endothelin-Antagonisten [10–13]). Eine Zwischenstellung nimmt hierbei das inhalierte Iloprost ein, welches aufgrund seiner Darreichungsform eine vorwiegende Wirkung in der Lungenstrombahn entfaltet [14–16]. Alle vorgenannten Substanzgruppen haben in kontrollierten klinischen Studien ihre Wirksamkeit in der Behandlung der PAH gezeigt und sind auf der Grundlage dieser Studien mit mehr oder weniger eingeschränkter Indikation in den USA und Europa zugelassen [10, 17–19].

Gefäß-Remodeling als therapeutisches Ziel zur Behandlung der PAH

Histologisches Korrelat der chronischen pulmonalen Hypertonie ist eine Hypertrophie der präkapillären pulmonalen Widerstandsgefäße, welche typischerweise vergesellschaftet ist mit Endothelproliferation, Intimaverdickung, Mediahypertrophie und In-situ-Thrombosierung [32]. Durch die Proliferation aller Zellschichten in den Lungengefäßen kommt es zu einer zunehmenden Reduktion des perfundierbaren Gefäßlumens mit konsekutiver Druck- und Widerstandserhöhung in der pulmonalen Zirkulation [33–36]. Es ist somit einleuchtend, dass vasodilative Therapien, insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung, nur in begrenztem Maße wirksam sein können. Ende der 90iger Jahre wurde die Idee einer monoklonalen endothelialen Proliferation als Ursache der progredienten vaskulären Obstruktion in der primären pulmonalen Hypertonie aufgebracht [37]. Demnach fanden sich monoklonale endotheliale Zellkonglomerate in den plexiformen Läsionen von Patienten mit primärer, aber nicht mit sekundärer pulmonaler Hypertonie. Diese Untersuchungen griffen den nahe liegenden Aspekt einer tumorartigen Gewebe-

wucherung auf, die auch aufgrund ihrer sehr eingeschränkten Prognose viele Aspekte maligner Erkrankungen gemein hat.

Tyrosinkinasen stellen neuesten Erkenntnissen nach zentrale Zielmoleküle in der Entstehung und im Verlauf vieler chronisch-proliferativer Erkrankungen dar. Imatinib ist ein PDGF-Rezeptor-Antagonist aus der Gruppe der Tyrosinkinase-Hemmstoffe, welcher zur Behandlung der chronisch-myeloischen Leukämie (CML) und gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) zugelassen ist. Schermuly *et al.* zeigten in grundlagenexperimentellen Untersuchungen überraschende Zusammenhänge zwischen Tumorerkrankungen und pulmonalvaskulärer Gefäßproliferation auf; molekulare Mechanismen, die zur malignen Zellvermehrung in Tumoren führen, spielen auch bei chronischen Gefäßveränderungen im Rahmen der pulmonalen Hypertonie eine zentrale Rolle [38]. In dieser experimentellen Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass die Wirkung des Tyrosinkinase-Hemmstoffes darin bestand, die Apoptose (kontrollierter Zelltod), die bei vielen Krebsformen und offensichtlich auch bei der schweren pulmonalen Hypertonie im Gefäßkompartiment ausgeschaltet ist, wieder zu aktivieren und somit der progredienten Gewebeproliferation entgegen zu wirken. Erste Anwendungen von Imatinib bei Patienten in Endstadien der chronisch-progressiven pulmonalen Hypertonie, die sich trotz ausgereizter Kombinationstherapie mit den verfügbaren Vasodilantien verschlechterten, führten zu teilweise drastischen Verbesserungen der pulmonalen Druck- und Widerstandsverhältnisse, der körperlichen Belastbarkeit und der funktionellen NYHA-Klasse [39]. Neben dieser ersten Fallbeschreibung sind mittlerweile gleich lautende Berichte publiziert worden. Außerdem wurde eine kontrollierte Studie initiiert, um die Frage nach der klinischen Wirksamkeit dieser neuen anti-proliferativen Therapie letztendlich zu evaluieren.

Fazit und Ausblick

Die chronische pulmonale Hypertonie ist eine schwerwiegende Erkrankung, für die bis vor wenigen Jahren keine spezifischen medikamentösen Therapieoptionen verfügbar waren. Die Zulassung des inhalierten Prostanoids Iloprost, der oralen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan und Sitaxentan sowie des oralen Phosphodiesterase-5-Hemmers Sildenafil hat zu einer erheblichen Verbesserung der Prognose von betroffenen Patienten geführt. Kombinationstherapien mit zwei oder drei der vorgenannten Substanzen werden derzeit im Rahmen kontrollierter klinischer Studien auf ihre Sicherheit und Effektivität untersucht und stellen mittelfristig die wichtigste Therapieentwicklung dar. Neue anti-proliferative Therapiestrategien, z.B. mit Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren, haben erstmals das Potential, eine Regression der chronisch-proliferativen Vorgänge in den betroffenen Gefäßarealen herbeizuführen.

Literatur

- [1] Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1997;336:111–117.
- [2] Olschewski HF, Rose E, Grunig HA, Ghofrani D, Walmrath R, Schulz R, *et al.* Cellular pathophysiology and therapy of pulmonary hypertension. *J Lab Clin Med.* 2001;138:367–377.
- [3] Morse JH, Jones AC, Barst RJ, Hodge SE, Wilhelmsen KC, Nygaard TG. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32. *Circulation.* 1997;95:2603–2606.
- [4] Nichols WC, Koller DL, Slovis B, Foroud T, Terry VH, Arnold ND, *et al.* Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31–32. *Nat Genet.* 1997;15:277–280.
- [5] Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA, III, Loyd JE, *et al.* Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet.* 2000;26:81–84.
- [6] Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, *et al.* Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:5S–12S.
- [7] Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, *et al.* Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:895–900.
- [8] Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, *et al.* Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 2002;136:515–522.
- [9] Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, Mrosek EH, Seeger T, Olschewski H, *et al.* Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med.* 2004;141:169–177.
- [10] Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, *et al.* A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:296–302.
- [11] Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:600–607.
- [12] Williamson DJ, Wallman LL, Jones R, Keogh AM, Scroope F, Penny R, *et al.* Hemodynamic effects of Bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000;102:411–418.
- [13] Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, *et al.* Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:800–804.
- [14] Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, *et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322–329.
- [15] Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Hoper MM, *et al.* Inhaled iloprost to treat severe pul-

- monary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med.* 2000;132:435–443.
- [16] Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 1996;124:820–824.
- [17] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896–903.
- [18] Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, *et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322–329.
- [19] Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, *et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353:2148–2157.
- [20] Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:81S–88S.
- [21] Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri C, Zannoli R, *et al.* Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol.* 2005;100:131–138.
- [22] Schermuly RT, Kreisselmeier KP, Ghofrani HA, Yilmaz H, Butrous G, Ermert L, *et al.* Chronic sildenafil treatment inhibits monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:39–45.
- [23] Grosser T, Bonisch D, Zucker TP, Schror K. Iloprost-induced inhibition of proliferation of coronary artery smooth muscle cells is abolished by homologous desensitization. *Agents Actions.* 1995;Suppl 45:85–91.
- [24] Hassoun PM, Thappa V, Landman MJ, Fanburg BL. Endothelin 1: mitogenic activity on pulmonary artery smooth muscle cells and release from hypoxic endothelial cells. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992;199:165–170.
- [25] Wort SJ, Mitchell JA, Woods M, Evans TW, Warner TD. The prostacyclin-mimetic cicaprost inhibits endogenous endothelin-1 release from human pulmonary artery smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;36:S410–S413.
- [26] Ali FY, Egan K, Fitzgerald GA, Desvergne B, Wahli W, Bishop-Bailey D, *et al.* Role of prostacyclin versus peroxisome proliferator-activated receptor beta receptors in prostacyclin sensing by lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006 Feb;34(2):242–246.
- [27] Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, *et al.* Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 2002;136:515–522.
- [28] Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, *et al.* Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:158–164.
- [29] Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2004;24:1007–1010.
- [30] Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, *et al.* Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:487–492.
- [31] Wensel R, Opitz CF, Ewert R, Bruch L, Kleber FX. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000;101:2388–2392.
- [32] Dorfmueller P, Humbert M, Capron F, Muller KM. Pathology and aspects of pathogenesis in pulmonary arterial hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003;20:9–19.
- [33] Yi ES, Kim H, Ahn H, Strother J, Morris T, Masliah E, *et al.* Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension. A morphometric and immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1577–1586.
- [34] Haworth SG. Pulmonary vascular remodeling in neonatal pulmonary hypertension. State of the art. *Chest.* 1988;93:133S–138S.
- [35] Stenmark KR, Mecham RP. Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling. *Annu Rev Physiol.* 1997;59:89–144.
- [36] Botney MD. Role of hemodynamics in pulmonary vascular remodeling: implications for primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:361–364.
- [37] Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tuder RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest.* 1998;101:927–934.
- [38] Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, Pullamsetti S, Savai R, Roth M, *et al.* Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest.* 2005;115:2811–2821.
- [39] Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353:1412–1413.

III Pulmonale Infektionen

Defensine im bronchopulmonalen Kompartiment – Muster neuer Therapiestrategien

Robert Bals

Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg

Die Lunge ist ständig in Kontakt mit Mikroorganismen und besitzt verschiedene Mechanismen, um invasive Infektion zu verhindern. Antimikrobielle Peptide (AMPs) sind Effektormoleküle der Lunge, die mit daran wirken, die Homöostase der Lunge aufrecht zu erhalten. Aufgrund ihrer Struktur können AMPs in verschiedene Familien eingeteilt werden. Beim Menschen kommen Peptide der Defensin-, Cathelizidin- und Histatin-Familie vor.

Das zunehmende Wissen über AMPs erlaubt eine Überführung in die klinische Medizin und kann so für Patienten mit Lungenerkrankungen nutzbar gemacht werden:

- AMP sind endogene Antibiotika, ihr antimikrobielles Spektrum ist weit und umfasst gram-negative und -positive Bakterien, Pilze und lipidumhüllte Viren. Ausgehend von natürlich vorkommenden AMPs werden Molekülstrukturen verändert, um die Substanzen

als Antibiotika weiter zu entwickeln. Die Entwicklung innovativer Antibiotika ist angesichts der zunehmenden Resistenzentwicklung pathogener Mikroorganismen von Bedeutung. Auch die Induktion endogener AMPs kann einen therapeutischen Effekt haben.

- Einige AMPs haben neben ihrer antimikrobiellen Aktivität noch weitere Funktionen, die therapeutisch genutzt werden können: Angiogenese, Modulation der Tumorbilologie.
- Die Expressionmuster von AMPs zeigen Prädispositionen für infektiöse und entzündliche Erkrankungen und können so als Biomarker genutzt werden.
- Grundlagenbiologische Erkenntnisse zeigen, dass AMPs multifunktionale Moleküle der angeborenen Immunität sind.

Das Referat zeigt Erkenntnisse der aktuellen Forschung über AMPs und deren Translation in klinische Medizin auf.

Immunologie der Tuberkulose – Grundlage neuer Therapieansätze?

Stefan Ehlers, Dominik Rückerl, Alexandra Rausch, Tanja Schreiber, Christoph Hölscher

Bereich Molekulare Infektiologie, Forschungszentrum Borstel, Borstel

Im Rahmen der immunologischen Abwehr der Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* sind antimikrobiell wirksame Schutzmechanismen eng verknüpft mit entzündlichem Gewebeschaden. Die überragende Bedeutung einer von T-Zellen getragenen, protektiven Typ-1-Immunantwort, die vorwiegend über die Sekretion von IFN γ zur klassischen Aktivierung von Mykobakterienhaltigen Makrophagen führt, ist im experimentellen

Mausmodell gut dokumentiert. Die Rolle einer Typ-2-Immunantwort, die mit einer erhöhten IgE-Produktion und alternativer Makrophagenaktivierung über IL-4/IL-13 einhergeht, ist hingegen wenig verstanden (Abb. 1).

Überlegungen zu immunmodulierenden Maßnahmen zur Unterstützung der antituberkulösen Chemotherapie basieren darauf, entweder die Typ-1-Immunantwort zu verstärken oder die Typ-2-Immunantwort zu begrenzen.

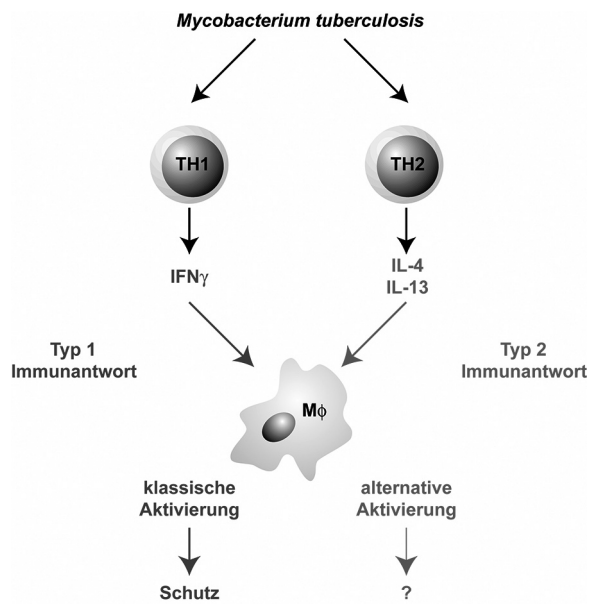


Abb. 1: Eine Infektion mit *M. tuberculosis* kann sowohl eine Typ-1- als auch eine Typ-2-Immunantwort induzieren, die zu einer unterschiedlichen Form der Makrophagen-Aktivierung führen.

Typ-1-verstärkende Interventionen

Die Überexpression von IL-15 führt durch die Erhöhung der Anzahl Antigen-spezifischer, IFN γ -sezernierender CD8⁺ T-Zellen zu einer verstärkten Typ-1-Immunantwort; damit einher geht eine Verringerung der Keimzahl in aerogen mit *M. tuberculosis* infizierten IL-15-transgenen Mäusen. Allerdings führt die Verstärkung der Typ-1-Immunantwort zu einer unkontrollierten Entzündungsreaktion mit vermehrter Granulomnekrone, und IL-15-transgene Mäuse versterben frühzeitig an tuberkulösem Lungenversagen.

Der Verlust des IL-27-Rezeptors ist mit einer Erhöhung der T-zellgetragenen IFN γ -Produktion und einer verstärkten, klassischen Makrophagenaktivierung assoziiert; dies führt zu einer Verminderung der Keimlast in IL-27-R-defizienten *M. tuberculosis*-infizierten Mäusen. Jedoch hat auch diese Verstärkung der Typ-1-Immunantwort zur Konsequenz, dass eine überschießende Entzündungsreaktion den frühen Tod IL-27-R-defizienter Mäuse herbeiführt.

Therapeutische Interventionen zur Verstärkung einer Typ-1-Antwort sind demnach nur dann sinnvoll, wenn sie einen nachgewiesenen Typ-1-Defekt (z. B. im Rahmen einer IL-12- oder IFN γ R-Defizienz) korrigieren.

Typ-2-blockierende Interventionen

Seit langem ist bekannt, dass die Erhöhung des Gesamt-IgE mit einem chronischen Verlauf der Tuberkulose mit ausgeprägten Granulomverkäsungen korreliert. Auch Polymorphismen des IL-4-Rezeptors, die mit einer erhöhten Signaltransduktion einhergehen, sind mit einer ausgeprägteren Lungenpathologie (Kavernenbildung) asso-

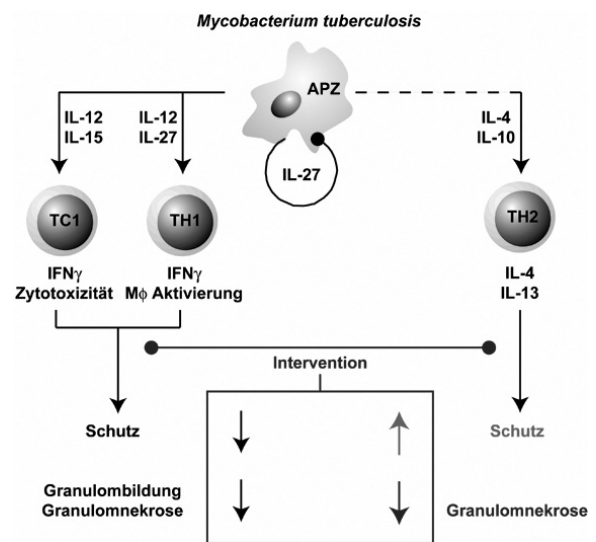


Abb. 2: Vision: Immunologisch basierte Förderung von antimikrobiellem Schutz und Verminderung von entzündlichem Schaden bei selektiver Typ-2-Blockade.

ziiert. Interessanterweise ist eine Variante von IL-4 (IL-4 δ 2), die die Funktion von IL-4 weitgehend neutralisiert, mit einem gewissen Schutz vor ausgeprägter Lungenzerstörung gekoppelt.

Im Mausmodell führt eine über die transgene Expression von IL-13 verstärkte Typ-2-Immunantwort zu einer Reaktivierung der Tuberkulose mit zentral verkäsenden Nekrosen. Grund hierfür ist eine sog. alternative Makrophagenaktivierung mit erhöhter Produktion von Arginase-1, einem Gegenspieler-Enzym der induzierbaren Stickoxidsynthase. Andererseits ist der Verlust von IL-4 oder des IL-4-Rezeptors für die effiziente Beherrschung der Tuberkulose-Herde im Tiermodell nicht von Bedeutung.

Die Therapie einer überschießenden Typ-2-Immunantwort im Rahmen der Tuberkulose ist damit möglicherweise sowohl zur Verminderung des entzündlichen Gewebeschadens als auch zur Verbesserung der antimikrobiellen Immunantwort geeignet (Abb. 2).

Literatur

- [1] Ehlers S, Hölscher C. DTH-associated pathology. *Topley and Wilson – Microbiology and Microbial Infections*. 10th ed. (Immunology volume). Kaufmann S, Steward M, eds. London: Arnold Publishers; 2004. p. 705–730.
- [2] Rausch A, Hessmann M, Hölscher A, Schreiber T, Bulfone-Paus S, Ehlers S, Hölscher C. 2006. Interleukin-15 mediates protection against experimental tuberculosis: A role for NKG2D-dependent effector mechanisms of CD8(+) T cells. *Eur J Immunol*. 2006;36:1156–1167.
- [3] Hölscher C, Hölscher A, Rückerl D, Yoshimoto T, Yoshida H, Saris C, Ehlers S. The IL-27 receptor chain WSX-1 differentially regulates antibacterial immunity and survival during experimental tuberculosis. *J Immunol*. 2005;174:3534–44.

- [4] North RJ. Mice incapable of making IL-4 or IL-10 display normal resistance to infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Exp Immunol*. 1998 Jul;113(1):55–8.
- [5] Umemura M, Nishimura H, Saito K, Yajima T, Matsuzaki G, Mizuno S, Sugawara I, Yoshikai Y. Interleukin-15 as an immune adjuvant to increase the efficacy of *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin vaccination. *Infect Immun*. 2003 Oct;71(10):6045–8.
- [6] Rook GA, Lowrie DB, Hernandez-Pando R. Immunotherapeutics for tuberculosis in experimental animals: is there a common pathway activated by effective protocols? *J Infect Dis*. 2007 Jul 15;196(2):191–8.
- [7] Dheda K, Chang JS, Breen RA, Kim LU, Haddock JA, Huggett JF, Johnson MA, Rook GA, Zumla A. In vivo and in vitro studies of a novel cytokine, interleukin 4delta2, in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Aug 15;172(4):501–8.

Pre-Dinner Lecture

Entwicklungsbiologie der Lunge als Muster regenerativer Therapieansätze

Anne-Karina Perl

Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio (USA)

At birth the parenchyma of the mouse and rat lung is still in the saccular stage, there are no mature alveoli. With the beginning of alveolarization a multitude of small buds appear along the primary septa. These buds increase in height and project into the alveolar sac, subdividing the airspaces into smaller units, the alveoli. The primary immature septae are thick and contain a double capillary network and alveolar myofibroblasts, which are positive for alpha smooth muscle actin (aSMA). At the end of alveolarization lung septae are thinner, contain a single capillary and the alveolar myofibroblast has disappeared.

The loss of alveolar septa and alveolar remodeling are associated with the pathogenesis of chronic lung diseases like Broncho-Pulmonary Dysplasia (BPD), emphysema and pulmonary fibrosis, resulting in compromised gas exchange in the alveoli. Treatment of mice with dexamethasone (Dex) or inhibition of fibroblast growth factor (FGF) signaling during lung morphogenesis causes alveolar simplification. Retinoic acid (RA), a biologically active derivative of vitamin A, can induce regeneration of alveoli after pulmonary injury in rodents. Retinoids are known to play a key regulatory role in embryonic lung development. Mechanisms by which retinoids influence the regeneration of the alveoli and initiate formation of new septa remain unknown.

Alveolarization and FGF

FGF signaling plays an important role in branching morphogenesis of the embryonic lung and is required for repair following hyperoxia induced lung repair. Mice deficient in *Fgfr3* and *Fgfr4* do not form secondary septa. Published data from our lab support the idea of critical

time windows for FGF signaling during early lung development and alveolarization. We demonstrated that conditional expression of the dominant negative FGFR-HFc (dnFGFR) prenatally results in postnatal alveolar simplification. However, once the process of alveolarization has started, it can continue in the absence of FGF. Data from our lab demonstrated that prenatal inhibition of FGF signaling from E14.5 to E18.5 increased expression of aSMA during early alveologenesi. However, inhibition of FGF signaling from E14.5 throughout alveolarization inhibited aSMA expression. These data suggest a temporal role of FGF signaling on myofibroblast progenitors and myofibroblast differentiation.

Retinoic acid and alveolarization

In early endoderm and lung development, many studies have focused on retinoid-responsive genes, their temporal and spatial expression, and their regulators. A major role for RA in early lung development is to selectively maintain mesodermal proliferation, and to regulate temporal and spatial expression of FGFs.

During alveolar septation RA synthesizing enzymes, receptors, and cytoplasmic proteins are very abundant. Mice that are mutant for RA receptor-gamma fail to form alveoli normally. Interstitial lipofibroblasts, which store and traffic retinoids in the lipid inclusions, are positioned beneath alveolar type II cells [4, 21, 29]. Torday et al. propose that the retinol rich lipofibroblasts release retinoids and trans-differentiate into myofibroblasts, the cellular core of the alveolar septum. All these studies show the importance of retinoids in septation and their ability to regulate FGF signaling.

Alveolar repair model using retinoic acid

RA, a biologically active derivative of vitamin A, is important for lung organogenesis, homeostasis and repair. It has been known for many decades that vitamin A deprivation in rats caused squamous metaplasia of conducting airway epithelium, which could be reversed by vitamin A repletion. Similar to vitamin A-depleted animals, infants who develop BPD show squamous metaplasia of the conducting airways and alveolar arrest. In a multi-center trial, vitamin A supplementation caused a small, but significant reduction in BPD. Several clinical studies and animal models have supported the importance of dietary retinoids in lung morphogenesis and repair.

Neonatal dexamethasone treatment impairs alveolar septa formation. Dexamethasone induced alveolar simplification is associated with focal premature capillary fusion and reduction of both cell proliferation and programmed cell death. RA treatment of adult rats, previously made emphysematous by neonatal dexamethasone treatment, causes the re-initiation of septation. However, in some injury models RA is ineffective in restoring alveolar structures.

Our data demonstrate that RA can repair alveolar simplification caused by prenatal inhibition of FGF signaling. In the alveolar septum of a normal adult lung aSMA is not expressed. Our data show that RA treatment re-induces aSMA expression in the lung parenchyma. In the absence of FGF signaling induction of aSMA and RA mediated regeneration was not detected. Our data suggest that FGF signaling regulates myofibroblast differentiation, which is essential for alveolar repair.

Literature

Belloni PN, Garvin L, Mao CP, Bailey-Healy I, Leaffer D. Effects of all-trans-retinoic acid in promoting alveolar repair. *Chest*. 2000;117:235S-41S.

Burri PH. *The Lung: Scientific Foundations*. Crystal RG, West JB, eds. 2nd ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott-Raven; 1997. p. 1013-26.

Cardoso WV. Molecular regulation of lung development. *Annu Rev Physiol*. 2001;63:471-9s4.

Gewolb IH, Torday JS. High glucose inhibits maturation of the fetal lung in vitro. Morphometric analysis of lamellar bodies and fibroblast lipid inclusions. *Lab Invest*. 1995; 73:59-63.

Hind M, Maden M. Retinoic acid induces alveolar regeneration in the adult mouse lung. *Eur Respir J*. 2004;23:20-7.

Hokuto I, Perl AK, Whitsett JA. Fgf signaling is required for pulmonary homeostasis following hyperoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;286:L580-7.

Hokuto I, Perl AK, Whitsett JA. Prenatal, but not postnatal, inhibition of fibroblast growth factor receptor signaling causes emphysema. *J Biol Chem*. 2003;278:415-21.

Liebeskind A, Srinivasan S, Kaetzel D, Bruce M. Retinoic acid stimulates immature lung fibroblast growth via a Pdgf-mediated autocrine mechanism. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;279:L81-9s0.

Lucey EC, Goldstein RH, Breuer R, Rexer BN, Ong DE, Snider GL. Retinoic acid does not affect alveolar septation in adult Fvb mice with elastase-induced emphysema. *Respiration*. 2003; 70:200-5.

Luyet C, Burri PH, Schittny JC. Suppression of cell proliferation and programmed cell death by dexamethasone during postnatal lung development. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;282:L477-83.

Malpel S, Mendelsohn C, Cardoso WV. Regulation of retinoic acid signaling during lung morphogenesis. *Development*. 2000;127:3057-67.

Massaro GD, Massaro D. Postnatal treatment with retinoic acid increases the number of pulmonary alveoli in rats. *Am J Physiol*. 1996;270:L305-10.

Massaro GD, Massaro D. Retinoic acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Nat Med*. 1997;3:675-7.

McGowan S, Jackson SK, Jenkins-Moore M, Dai HH, Chambon P, Snyder JM. Mice bearing deletions of retinoic acid receptors demonstrate reduced lung elastin and alveolar numbers. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2000;23:162-7.

Mitchell JJ, Reynolds SE, Leslie KO, Low RB, Woodcock-Mitchell J. Smooth muscle cell markers in developing rat lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1990;3:515-23.

Pearson E, Bose C, Snidow T, Ransom L, Young T, Bose G, Stiles A. Trial of vitamin A supplementation in very low birth weight infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1992;121:420-7.

Perl AK, Hyatt B, Wert S, John S, Impagnatiello MA, Christofori G, Whitsett J. Sprouty-4 inhibits pulmonary branching morphogenesis but not cellular differentiation in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:A761.

Perl AK, Hokuto I, Impagnatiello MA, Christofori G, Whitsett JA. Temporal effects of sprouty on lung morphogenesis. *Dev Biol*. 2003;258:154-68.

Robbins ST, Fletcher AB. Early vs delayed vitamin A supplementation in very-low-birth-weight Infants. *J Parenter Enteral Nutr*. 1993;17:220-5.

Roth-Kleiner M, Berger TM, Tarek MR, Burri PH, Schittny JC. Neonatal dexamethasone induces premature microvascular maturation of the alveolar capillary network. *Dev Dyn*. 2005;233:1261-71.

Schultz CJ, Torres E, Londos C, Torday JS. Role of adipocyte differentiation-related protein in surfactant phospholipid synthesis by type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283:L288-96.

Shenai JP, Chytil F, Jhaveri A, Stahlman MT. Plasma vitamin A and retinol-binding protein in premature and term neonates. *J Pediatr*. 1981;99:302-5.

Shenai JP, Chytil F, Stahlman MT. Liver vitamin A reserves of very low birth weight neonates. *Pediatr Res*. 1985;19:892-3.

Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, Stahlman MR. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1987;111:269-77.

Snyder JM, Jenkins-Moore M, Jackson SK, Goss KL, Dai HH, Bangsund PJ, et al. Alveolarization in retinoic acid receptor-beta-deficient mice. *Pediatr Res*. 2005;57:384-91.

Srinivasan G, Bruce EN, Houtz PK, Bruce MC. Dexamethasone-induced changes in lung function are not prevented by concomitant treatment with retinoic acid. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283:L275-87.

Tepper J, Pfeiffer J, Aldrich M, Tumas D, Kern J, Hoffman E, et al. Can retinoic acid ameliorate the physiologic and morphologic effects of elastase instillation in the Rat? *Chest*. 2000;117:242S-4S.

Tschanz SA, Damke BM, Burri PH. Influence of postnatally administered glucocorticoids on rat lung growth. *Biol Neonate*. 1995;68:229-45.

Vaccaro C, Brody JS. Ultrastructure of developing alveoli. I. The role of the interstitial fibroblast. *Anat Rec*. 1978;192:467-79.

Warburton D, Schwarz M, Tefft D, Flores-Delgado G, Anderson KD, Cardoso WV. The molecular basis of lung morphogenesis. *Mech Dev*. 2000;92:55-81.

Weinstein M, Xu X, Ohyama K, Deng CX. Fgfr-3 and Fgfr-4 function cooperatively to direct alveogenesis in the murine lung. *Development*. 1998;125:3615-23.

Wolbach SB, Howe PR. Epithelial repair in recovery from vitamin A deficiency: An experimental study. *J. Exp Med*. 1933;57:511-26.

IV Obstruktive Lungenerkrankungen

Therapie des Asthma bronchiale – Fortschritte und Perspektiven

Claus Kroegel

Klinik für Innere Medizin I, Abteilung Pneumologie und Allergologie/Immunologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Asthma ist eine chronische Erkrankung der Atemwege, an der gegenwärtig weltweit etwa 300 Millionen Menschen leiden und die mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität einhergeht. In den letzten Jahrzehnten haben Fortschritte zum pathogenetischen Verständnis und die darauf aufbauende Entwicklung neuer Behandlungsformen für viele Betroffene eine verbesserte Kontrolle ihrer Erkrankung ermöglicht. Ein Beispiel hierfür bildet die Entwicklung nebenwirkungsarmer und langwirksamer anti-entzündlicher (z. B. Ciclesonid) sowie bronchodilatatorischer inhalativer Medikamente (z. B. LABAs) in Verbindung mit der Erkenntnis, dass

1. es sich beim Asthma um eine entzündliche Erkrankung handelt, die einer anti-entzündlichen Basistherapie bedarf,
2. eine Kombinationstherapie (ICS mit Bronchodilatoren) wirkungsvoller ist als eine Dosiserhöhung inhalativer Kortikosteroide,
3. eine Therapie mit einem Kombinationsinhalator die Compliance und damit die Kontrolle verbessern kann,
4. das Wissen des Patienten über seine Erkrankung (Schulung und Selbstmanagement) eine wesentliche Bedeutung für ein umfassendes Behandlungskonzept besitzt und
5. eine auf der Grundlage der Krankheitskontrolle vorgenommene Einteilung flexibel genug ist, die Therapie den individuellen Gegebenheiten, der Schwere und den Änderungen der Krankheitsaktivität im Verlauf anzupassen.

Trotz dieser Fortschritte besteht allerdings bei vielen Asthmatikern nach wie vor keine ausreichende Kontrolle ihrer Erkrankung. Die Gründe hierfür sind vielfältig und dürften sowohl an ärztlichen als auch an patientenabhängigen Faktoren liegen. Darüber hinaus existieren Asthma-Formen moderater bis schwerer klinischer Ausprägung, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert sind und bei denen eine Kontrolle der Erkrankung trotz des Einsatzes aller heute verfügbaren Medikamente nicht möglich ist. Am deutlichsten wird dies bei dem auf orales Kortison angewiesenen, schwergradig-persistierenden Asthma. Davon abgesehen steht bisher kein Ansatz zur Verfügung, der den natürlichen Verlauf der Erkrankung modifiziert oder in der Lage wäre, die Erkrankung zu heilen. Deshalb besteht nach wie vor ein Bedarf an alternativen Therapiemöglichkeiten.

Die heute erkennbaren Optionen der Asthma-Therapie lassen sich nach ihrer Wirkung im Rahmen der allergischen Entzündungskaskade in folgende Medikamentengruppen unterteilen:

- **Unifunktionelle Immuninhibitoren.** Unterbrechung isolierter, unilateraler Entzündungssignale auf der extrazellulären Signalebene (z. B. Anti-IgE, Anti-Zyokin-Ak, Anti-Chemokin-Ak, Zytokin- bzw. Chemokin-Rezeptorblocker, Antisense-Oligonukleotide).
- **Multifunktionelle Immuninhibitoren.** Unterbrechung multivalenter Signale auf der intrazellulären Ebene (Orphan-Rezeptoren, wie z. B. G-Protein-coupled Receptor (GPCR), nukleäre Rezeptoren (Agonist für peroxisome proliferator receptor (PPAR-g), AP-1, NF-κB).

- *Nicht-zelluläre Immunmodulatoren.* Beeinflussung der allergischen Entzündung durch multilateral wirkende Substanzen oder Faktoren (IFN-alpha, IL-10, DNA-basierte Therapie mittels CpG-Oligodeoxynukleotiden).
- *Zelluläre Immunmodulation.* Beeinflussung der allergischen Entzündung (z.B. Toleranzmechanismen) durch regulatorische Zellen (Tregs).

Die neuen Technologien im Bereich der Molekularbiologie und Immunogenetik machen es möglich, spezifische monoklonale Antikörper (mAb) und Antisense-Oligonukleotide (AS-ONs) und kleine interferierende RNAs (small interfering RNAs; siRNAs) gegen nahezu alle relevanten Zielantigene zu synthetisieren.

Verschiedene Beispiele für die Wirkung der Medikamente aus diesen Gruppen, wie z.B. der Einsatz von Omalizumab, TNF- α -Hemmern oder IFN- α , zeigen, dass gezielte Interventionen an definierten Signalen bzw. Prozessen innerhalb der allergischen Entzündung möglich sind. Die Erfahrungen mit diesen neuen Substanzen zeigen aber auch, dass die therapeutische Wirkung anderer Medikamente (anti-IL-4, anti-IL-5) hinter den Erwartungen zurückbleibt. Das mag einerseits daran liegen, dass multifunktionelle, ubiquitär vorkommende

biologische Faktoren neben ihrer pathogenetischen Beteiligung beim Asthma auch eine physiologische Funktion bei der Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus erfüllen und daher bei einer Intervention mit Nebenwirkungen zu rechnen ist. Die idealen Zielmoleküle bzw. -faktoren der Zukunft sollten daher außer der Bedeutung für die asthmatische Erkrankung keine weitere biologische Funktion besitzen. Gleichzeitig sollten sie Allergen/Antigen-spezifisch sein und möglichst weit proximal, am Ausgangspunkt der Immunregulation, eingreifen.

Die Herausforderung der kommenden Jahre wird sein, die Funktion und Rolle einzelner Zielantigene im Kontext der Immunregulation besser zu verstehen bzw. die relative Bedeutung der jeweiligen Interventionen zu bewerten. Eine weitere Herausforderung wird insbesondere in Zeiten knapper werdender Ressourcen darin bestehen zu ermitteln, gegen welche Faktoren oder Parameter die neuen Therapien zu testen sind (Goldstandard?). Schließlich besteht eine besondere Herausforderung darin, Wege und Interventionsmöglichkeiten aufzuzeigen, mit denen sich Asthma heilen oder seine Entstehung primär verhindern lässt.

Asthma – natürlicher Verlauf und neue Strategien zur Prävention

Eckard Hamelmann

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Asthma ist bereits heute die häufigste chronische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Trotz erheblicher Fortschritte beim pathogenetischen Verständnis der Erkrankung, welche zur verbesserten pharmakologischen symptomatischen Therapie geführt haben, fehlen bislang Möglichkeiten für eine kurative oder präventive Behandlung von Asthma. Von epidemiologischen Untersuchungen der letzten Jahrzehnte haben wir gelernt, dass bestimmte Risikofaktoren und protektive Schutzfaktoren mit der Entstehung von allergischen Erkrankungen und Asthma positiv bzw. negativ assoziiert sind. Aus zahlreichen epidemiologischen Langzeitstudien und Geburtskohorten konnte im Einzelnen gefolgert werden, dass

1. eine positive *Familienanamnese* den stärksten prädiktiven Einzelfaktor für die individuelle Risikobewertung darstellt;

2. viele *Gene* mit der Entwicklung von Asthma positiv (oder negativ) assoziiert sind, es jedoch nicht das (die) „Asthma-Gen(e)“ gibt;
3. daneben die Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel- und Aeroallergene im sehr frühen Kindesalter einen starken *Risikofaktor* für die Entwicklung von Asthma darstellt;
4. *Umweltfaktoren* ganz wesentlich bei der Entwicklung der Erkrankung beteiligt sind und die erheblichen Unterschiede in der Prävalenz zwischen verschiedenen Regionen oder Ländern erklären könnten;
5. bestimmte *Lebensbedingungen* durch das Fehlen oder Vorhalten von *protektiven Faktoren* eine Entstehung von Asthma begünstigen oder erschweren können (*Hygiene-Hypothese*).

Unser Ziel ist es daher, die grundlegenden Mechanismen besser zu verstehen, durch die solche protektiven Fakto-

ren wirksam vor der Entwicklung oder Ausbreitung allergischer Erkrankungen und Asthma schützen. Unser präventives Konzept stützt sich dabei auf drei Säulen:

- *Beobachtungsstudien*
In einer ersten Stufe werden anhand von epidemiologischen und genetischen Daten protektive Faktoren definiert, die signifikant mit einem verminderten Risiko für die Entstehung von Allergie und Asthma verbunden sind.
- *Experimentelle Studien*
In einer zweiten Stufe werden die grundlegenden immunologischen Mechanismen mit Hilfe von experimentellen Tiermodellen untersucht, die für den protektiven Charakter der bestimmten Faktoren verantwortlich sind (*Proof-of-principle*).
- *Interventionsstudien*
In einer dritten Stufe werden dann die neuen Strategien durch klinische Studien auf ihre Sicherheit und Effektivität hin überprüft und für den breiten klinischen Einsatz validiert.

Unsere Vision für die Zukunft lautet entsprechend: *Protektive Faktoren für interventionelle/präventive Strategien charakterisieren, die sicher und wirkungsvoll die Ent-*

stehung von Asthma verhindern können. Auf diesem Wege werden aktuell folgende Präventionsstrategien in Stufe 2 und/oder Stufe 3 von uns untersucht:

- *Unspezifische Immunmodulation* durch mikrobielle Komponenten bei Hochrisikokindern (PAPS-Kohorte);
- *Unspezifische Immunmodulation* durch parasitäre Komponenten im Tiermodell (Filarien, *H. polygyrus*, Cystatin) und geplant als klinische Studie (*T. suis*);
- *Präventive spezifische Immuntherapie* durch mukosale Toleranzinduktion mit einer sublingualen Immuntherapie (SLIT) mit einem Allergcocktail bei noch nicht sensibilisierten Hochrisikopatienten (*Immune Tolerance Network, ITN*);
- *Spezifische Immunmodulation* durch Kombination von spezifischer Immuntherapie (SIT) mit Anti-IgE-Behandlung (*DUAL-Studie*).

Wir hoffen, damit unserem Ziel näher gekommen zu sein, neue Strategien zur Toleranzinduktion in absehbarer Zeit zu etablieren, um Hochrisikopatienten bereits vor den ersten Anzeichen allergischer Erkrankungen bzw. nach dem Auftreten der ersten Asthmasymptome wirkungsvoll zu behandeln.

Therapie der COPD – Fortschritte und Perspektiven

Claus Vogelmeier

Klinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg

Die Pathophysiologie der COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) ist durch das gleichzeitige Vorliegen einer Entzündung im Bereich der kleinen Atemwege, einer progredienten Bronchialobstruktion und einem Verlust an Lungenparenchym charakterisiert. Während der Prozess der Emphysembildung bislang einer therapeutischen Intervention nicht zugänglich ist, können die anderen beiden genannten Faktoren behandelt werden.

Entgegen früheren Vorstellungen ist die Bronchialobstruktion im Rahmen der COPD signifikant medikamentös beeinflussbar: Aktuelle Daten belegen, dass die Obstruktion bei der Mehrzahl zumindest partiell reversibel ist und die Bekämpfung der Bronchialobstruktion den Patienten auch einen subjektiv wahrnehmbaren Gewinn bietet. Dafür stehen uns gegenwärtig die Anwendung von β_2 -Sympathomimetika und Anticholinergika zur Verfügung. Für die Dauertherapie wird der Einsatz der langwirkenden Substanzen Salmeterol oder Formoterol bzw. Tiotropium empfohlen. Nachdem beide Konzepte an unterschiedlichen Rezeptoren angreifen, besteht eine Rationale für einen kombinierten Einsatz.

Für die Behandlung der Entzündung der kleinen Atemwege stehen uns augenblicklich in erster Linie die inhalierbaren Kortikosteroide zur Verfügung. Diese Substanzen wirken nach gegenwärtiger Datenlage aber nur bei schweren Formen der COPD mit gleichzeitigem Vorliegen von gehäuften Exazerbationen. Die für die COPD typische Verschlechterung der Lungenfunktion über die Zeit kann damit nicht aufgehalten werden.

In letzter Zeit mehren sich die Anhaltspunkte dafür, dass bei der COPD auch eine systemische Entzündung vorliegt. Auch gibt es gute Gründe anzunehmen, dass die systemische Entzündung für die Morbidität und Mortalität der Patienten von Bedeutung ist.

Vor dem genannten Hintergrund besteht ohne Zweifel ein Bedarf für neue anti-inflammatorisch wirkende Substanzen. Dabei kann es im Zusammenhang mit der genannten systemischen Entzündung von Vorteil sein, Substanzen zum Einsatz zu bringen, die auf systemischem Wege appliziert werden. Vor diesem Hintergrund stellen die Inhibitoren der Phosphodiesterasen (PDE) ein interessantes Therapiekonzept dar, wobei bislang Inhibitoren der PDE 4 (Roflumilast, Cilomilast) am weitesten entwickelt wurden.

Bezüglich der Emphysem-Entwicklung können wir erst dann entscheidende Fortschritte erwarten, wenn wir die Entwicklungsbiologie der Lunge besser verstehen. Das Ziel wird sein, Lunge wieder wachsen zu lassen. Einen ersten Schritt in diese Richtung könnte der Einsatz von Retinoiden darstellen, die zumindest tierexperimentell Wachstum von Lungengewebe in emphysematisch umgebauten Organen bewirken.

Ein entscheidender Focus der Bemühungen muss auf der Prophylaxe liegen. Dazu gehört ganz entscheidend die Rauchentwöhnung. Auf diesem Gebiet wurden bislang nur bescheidene Erfolge erzielt. Einen deutli-

chen Schritt nach vorne könnte die Einführung von Vareniclin sein. Dabei handelt es sich um einen selektiven Nikotinrezeptoragonisten. Viel versprechend ist auch das Konzept der Nikotinvakzinierung, das gegenwärtig in klinischen Studien geprüft wird.

Zusammenfassend benötigen wir neue Ansätze der Prophylaxe und der Therapie, um nicht nur die Symptome der von dieser epidemiologisch hochrelevanten Erkrankung betroffenen Patienten zu lindern, sondern den Verlauf der Erkrankung wesentlich zu modifizieren und damit die Morbidität und die Mortalität günstig zu beeinflussen.

Entwicklung klinisch valider Biomarker für COPD durch Expression Profiling Technologien

Martin Elmlinger

Biomarker Development, Nycomed GmbH, Konstanz

COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) ist nach Berechnungen der WHO bereits jetzt schon die vierthäufigste Todesursache in den USA und die fünfthäufigste Ursache für Invalidität – Tendenz steigend. Als Hauptursache gilt Zigarettenrauch, dessen Inhaltsstoffe – insbesondere die reaktiven Sauerstoffradikale – zu einer Zerstörung der Lungenepthelien führen. Dadurch werden inflammatorische Prozesse in Gang gesetzt, die sich zu einer chronischen Inflammation verselbstständigen. Diese führt zu komplexen pathologischen Veränderungen der subepithelialen Bindegewebe und Muskelschichten. Die Gewebeveränderungen wiederum verursachen u.a. Emphyseme (Lungenüberblähung). Als wichtigste klinische Surrogatparameter des Krankheitsprozesses bzw. zur Messung der Verbesserungen durch eine Therapie werden die Lungenfunktion anhand des FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second), die Zahl der Exazerbationen pro Zeiteinheit und der Quality of Life-Index benutzt. Parallel kommt es meist zu einer Mukus-Überproduktion mit massivem Auswurf und damit zu weiteren Komplikationen. Die progressive Verschlechterung des FEV₁ führt zu mehr Dyspnoen bzw. zu Sauerstoffmangel und am Ende oft zum Erstickungstod.

Daneben verursacht die Grunderkrankung eine Reihe von Ko-Morbiditäten wie erhöhtes Risiko für Diabetes und Herz-Kreislauferkrankungen, die durch die periphere, sekundär entstehende endotheliale Dysfunktion und Störungen des Hormonhaushaltes getriggert werden. Die Lebensqualität wird bei COPD-Patienten durch Kachexie und eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit im Verlauf der Erkrankung zunehmend

eingeschränkt. Alle diese Prozesse sind progressiv fortschreitend, auch wenn Patienten das Rauchen beenden.

Wirksame Therapieansätze stellen derzeit überwiegend inhalative Anticholinergika als Bronchodilatoren, insbesondere selektive Blocker muskarinergere M₃- und M₁-Rezeptoren (z.B. Tiotropiumbromid), dar. Wichtig für die Wirksamkeit sind hierbei günstige pharmakokinetische Eigenschaften, die eine nur einmalige Anwendung pro Tag erfordern. Die Verbesserungen sind beim Patienten messbar am höheren FEV₁ und an der geringeren Zahl von Exazerbationen. Ein weiterer vielversprechender Therapieansatz sind oral applizierte Phosphodiesterase-4-Inhibitoren (PDE4i), die sich derzeit in der klinischen Prüfung befinden. Diese zielen direkt auf die inflammatorischen Prozesse ab.

Die Pathomechanismen bei COPD und ihr Zusammenhang mit den Ko-Morbiditäten sind derzeit noch weit weniger verstanden als beim Asthma. Ferner ist die Heterogenität des Krankheitsbildes der COPD und ihres Verlaufs nur wenig verstanden. Um komplexe Krankheitsbilder wie COPD bzw. die beteiligten Pathomechanismen besser zu verstehen und um die Wirksamkeit von COPD-Therapeutika besser voraussagen und verfolgen (monitoren) zu können, versuchen Medizinwissenschaftler und Pharmazeutika-Hersteller heute geeignete Biomarker zu identifizieren. Spezifische Biomarker geben auch Auskunft über Prozesse, die die Arzneimittelsicherheit betreffen. Daten solcher relevanter, valide messbarer Biomarker werden zunehmend von Zulassungsbehörden bei der Einreichung neuer Arzneimittel eingefordert.

Die Identifizierung von Biomarkern wird heute bei fast allen komplexen Krankheitsbildern betrieben. Am Anfang steht ein Screening möglicher Klassen von Parametern: Proteine, DNA-Sequenzen, spezifische RNA-Spezies, Metaboliten, Zellen und Funktionsparameter. Handelt es sich bei der untersuchten Klasse um molekulare Parameter, so wendet man Expression Profiling-Technologien an: DNA/RNA-Chips, MS/MS, GC/MS, LC/MS, 2D-PAGE-Proteomics, Multiplex-ELISA etc. Nach der Phase des Screenings bzw. der groben Eingrenzung möglicher relevanter Parameter auf einen überschaubaren Panel gut messbarer Parameter folgt eine Verifizierung der Panels anhand gezielter Tierstudien. Dies können auch humane Probandenstudien sein, falls die medizinische Notwendigkeit hoch ist. Die Auswertung der Biomarker-, „Kandidaten“ nach den Verifikationsstudien führt zu einer weiteren Eingrenzung, z.B. im Rahmen großer Tier- bzw. Humanstudien der Phase IIb/ III. Aus der aktuellen biomedizinischen Literatur und in

pharmakologischen Entwicklungsgruppen vorhandenen Labordaten können u.U. zusätzlich Biomarker-„Kandidaten“ in der weiteren Prüfung mit einbezogen werden. Am Ende, d.h. nach bioinformatischer Auswertung der Rohdaten und der Prüfung auf biologische Relevanz, steht idealerweise ein einzelner oder ein kleiner Panel von Biomarkern, der den harten Kriterien der NIH-Definition für Biomarker für Validität und Relevanz entspricht.

Je nach Art und Anwendung können solche Marker dann als Sicherheitsparameter, zur Prädiktion der Wirksamkeit, als toxikologische Parameter, zum PK/PD-Modeling bei der Findung der Dosis und des Dosisregimes und zur Stratifizierung von Patienten in klinischen Prüfungen eingesetzt werden. Im Vortrag wird über die Planung, Durchführung und Auswertung unter Einsatz von Expression Profiling-Technologien im Rahmen humaner Screeningstudien bei COPD-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden berichtet.

Regeneration von Lungenparenchym – Konzept der Zukunft?

Robert Voswinckel

Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim, Lungenzentrum der Universität Giessen

Destruierende Erkrankungen der Atemwege und des Lungenparenchyms, die zum Verlust von Gasaustauschoberfläche führen, bedeuten für die moderne Pneumologie bislang kausal nicht therapierbare Krankheiten. Die Prävention von Noxen, vor allem von Inhalationsrauchen, die für solche Erkrankungen zum Teil förderlich sind, hat absolute Priorität und muss noch weitaus konsequenter als bisher durchgesetzt werden. Die Zahl der Patienten mit Gasaustauschproblemen in unserer Gesellschaft nimmt aus verschiedenen Gründen kontinuierlich zu. Für das Jahr 2020 prognostiziert die WHO einen dramatischen Anstieg der Mortalität allein durch chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD). Als wichtige pulmonale Erkrankungen, die zu einem Verlust an Gasaustauschoberfläche führen, sind in erster Linie COPD und Emphysem zu nennen, aber auch fibrosierende Lungenerkrankungen, Pneumonien mit nachfolgender Destruktion von Parenchym, iatrogene Gewebsverlust durch Lungenresektion bei Tumorerkrankungen oder Traumata, bronchopulmonale Dysplasie, zystische Fibrose und nicht zuletzt der progrediente Ver-

lust von Alveolar-Oberfläche mit dem Alter. Eine kausale Therapie des Mangels an alveolärer Oberfläche ist derzeit unbekannt, vor allem da die Pathogenese dieser Erkrankungen nur bruchstückhaft verstanden ist. Ein besseres Verständnis der zellulären und molekularen Regulation der alveolären Strukturhomöostase und der Regeneration von Lungenparenchym stellt die Grundlage zukünftiger neuartiger Therapieansätze dieser derzeit unheilbaren Erkrankungen dar.

Verschiedene kleine Säugertiere sind in der Lage, verlorenes Lungengewebe sogar vollständig zu regenerieren und somit strukturellen und funktionellen Lungengewebsverlust wieder zu normalisieren. Diese Tiermodelle ermöglichen es uns die beteiligten Zellen und molekularen Signale, welche Lungenregeneration bewerkstelligen, zu verstehen. Besonderes Augenmerk wird dabei auf lungeneigene Stammzellen sowie auf aus dem Blutstrom rekrutierte Lungenvorläuferzellen gelegt, welche ein hohes reparatives Potential aufweisen. Neue, für das Lungenwachstum zentrale Gene und deren Produkte werden gesucht und ihre Rolle in verschiedenen Ver-

suchsansätzen überprüft. Genetisch veränderte Tiere (sog. „transgene“ oder „Knock-out“-Mäuse) spielen eine wichtige Rolle, denn sie ermöglichen erst die Untersuchung der biologischen Auswirkung von Kandidatengenen auf einen so komplexen Prozess wie die Alveolenbildung der Lunge. Darüber hinaus ermöglichen sie die Verfolgung von Stammzellen und ihrer Abkömmlinge.

Zusammenfassung: Tiermodelle legen die Existenz von intrinsischen Programmen zur Regulation von Lungparenchym-Regression und -Regeneration nahe. Sie ermöglichen darüber hinaus die Aufklärung der zugrunde liegenden Regulationsprinzipien auf zellulärer und molekularer Ebene. Hieraus sind möglicherweise neuartige Therapieansätze mit dem Ziel der Lungengewebsregeneration in Zukunft ableitbar.

V Pneumologische Intensivmedizin

Vom Barotrauma zum Biotrauma – neue Ansätze zur protektiven Beatmung?

Stefan Uhlig

Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

Allein in Europa erleiden jährlich ca. 100 000 Menschen ein akutes Lungenversagen. Laut einer Multicenterstudie (78 Intensivstationen) liegt die Mortalität von ARDS-Patienten in Deutschland und Europa bei inakzeptablen 58 % [1]. Die künstliche Beatmung ist in dieser Situation die einzige lebenserhaltende Therapie. Sie birgt jedoch das Risiko erheblicher Nebenwirkungen, deren Bedeutung lange unterschätzt worden ist. Vor einigen Jahren zeigte die ARDSnet-Studie an über 800 Patienten, dass durch Beatmung mit einem reduzierten Atemzugvolumen die Mortalität um 25 % gesenkt werden kann [2]. Offenbar wird der kurzfristig verbesserte Gasaustausch bei konventioneller Beatmung um den Preis erheblicher Nebenwirkungen erkaufte, verursacht durch die Wirkung erhöhter physikalischer Kräfte auf das Gewebe [3–5]. Auch bei der Beatmungsstrategie des ARDSnet (6 ml/kg Körpergewicht) liegen die notwendigen Beatmungsdrücke (25 cm H₂O Plateaudruck) immer noch um mehr als das Doppelte über den normalen Beatmungsdrücken.

Deswegen erscheint es wahrscheinlich, dass auch diese neue Beatmungsstrategie immer noch Risiken birgt, insbesondere dann wenn die Beatmung über längere Zeiträume erfolgen muß. Die mechanischen Konsequenzen der konventionellen Beatmung sind vor allem erhöhte Scherkräfte, Verformungen und Kompressionen im Lungengewebe, die allesamt Entzündungsreaktionen auslösen können (Biotrauma-Hypothese [6, 7]). Die Induktion verschiedener Entzündungsmediatoren durch mechanische Beatmung wurde zunächst im Tierexperiment [8, 9] demonstriert. Später wurde dann auch bei ARDS-Patienten gezeigt, dass die Beatmung mit erhöhten Atemzugvolumina zur Freisetzung pro-inflammatorischer Mediatoren führt und dass diese Mediatoren sowohl mit pulmonaler Entzündung als auch mit extra-pulmonalem Organversagen korrelieren [10–13] (Tab. 1). Zur Bedeutung dieser beatmungs-induzierten Zytokinfreisetzung wurde tierexperimentell wiederholt nachgewiesen, dass Interventionen gegen pro-entzündliche Signalwege oder

Tab. 1: Wirkung hoher Tidalvolumina auf Entzündungsmediatoren bei ARDS-Patienten.

Studie	Beatmung	Mortalität	Mediatoren, die während hohem V _T verstärkt gefunden wurden
ARDSnet [2] (n=861)	12 vs 6 ml/kg	39 % vs 31 %	IL-8, IL-6
Ranieri <i>et al.</i> [10, 12] Imai <i>et al.</i> [13] (n=38)	11 vs 7.6 ml/kg	58 % vs 38 %	IL-8, IL-1, IL-6, TNE, IL-1ra, sFasL
Stüber <i>et al.</i> [11] (n=12)	12 vs 5 ml/kg	–	IL-6, TNE, IL-1ra, IL-10

gegen Entzündungsmediatoren (Zytokine, Chemokine, Neuropeptide) beatmungs-induzierte Lungenschäden verhindern können (zusammengefasst in [5]). Eine Reihe wichtiger Signalketten der beatmungsinduzierten Zellaktivierung wie die Aktivierung von NF- κ B, Mitogenaktivierter Protein-(MAP)-Kinasen, Elk1, ATF2, AP-1 und Phosphoinositol-3-OH-Kinase (PI-3-Kinase) [14–19] sind bereits identifiziert worden. Die Frage nach dem Mechanosensor ist aber bislang noch weitgehend ungeklärt.

Zusammengenommen haben diese Untersuchungen ergeben, dass Beatmungsstress dieselben Entzündungsmediatoren aktiviert wie auch die Aktivierung von TLR-Rezeptoren durch Mikroorganismen [5]. Zahlreiche klinische Studien haben nun aber gezeigt, dass die Hemmung dieser kanonischen Entzündungswege die Mortalität bei ARDS-Patienten nicht reduziert [20], wohl auch deswegen, weil die dadurch hervorgerufene Immunsuppression zu gravierend ist. Möglicherweise kann ein Überschießen der Immunantwort auch begrenzt werden, indem die entzündungsfördernden Nebenwirkungen der künstlichen Beatmung, die ja die bereits vorliegende Entzündung verstärken, weiter reduziert werden.

Zur spezifischen Verminderung beatmungsinduzierter Entzündungsreaktionen sind unter anderem folgende Strategien denkbar:

- Die selektive Hemmung beatmungs-spezifischer Mechanismen, die bei bakteriellen Entzündungsreaktionen keine Rolle spielen [21]. Beispiele sind Signalwege wie die PI-3-Kinase in Alveolarmakrophagen [14, 18], Mechanosensoren wie TRPV4 [22] oder Mediatoren wie Amphiregulin [23].
- Die Anwendung neuer und möglicherweise schonenderer Beatmungsstrategien, z.B. das Open Lung Concept [24].
- Beatmung mit niedrigeren Tidalvolumina verbunden mit extrakorporaler Elimination des CO₂ [25].

Diese Verfahren könnten dazu beitragen, die Nebenwirkungen der künstlichen Beatmung weiter zu reduzieren und die Entzündungsreaktionen in der Lunge zu begrenzen.

Literatur

- [1] Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, *et al.* Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med.* 2004;30:51–61.
- [2] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1301–1308.
- [3] Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:294–323.
- [4] Uhlig S, Uhlig U. Molecular mechanisms of pro-inflammatory responses in overventilated lungs. *Recent Res Devel Resp Critical Care Med.* 2001;1:49–58.
- [5] Uhlig S, Uhlig U. Pharmacological interventions in ventilator-induced lung injury. *Trends Pharmacol Sci.* 2004; 25:592–600.
- [6] Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians.* 1998; 110:482–488.
- [7] Uhlig S, Ranieri M, Slutsky AS. Biotrauma hypothesis of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:314–315.
- [8] von Bethmann AN, Brasch F, Müller K, Wendel A, Uhlig S. Prolonged hyperventilation is required for release of tumor necrosis factor α but not IL-6. *Appl Cardiopulm Pathol.* 1996;6:171–177.
- [9] von Bethmann AN, Brasch F, Nüsing R, Vogt K, Volk D, Müller KM, *et al.* Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:263–272.
- [10] Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, *et al.* Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282:54–61.
- [11] Stüber F, Wrigge H, Schroeder S, Wetegrove S, Zinserling J, Hoefl A, Putensen C. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intens Care Med.* 2002;28:834–841.
- [12] Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome (letter). *JAMA.* 2000;284:43–44.
- [13] Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, *et al.* Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2003;289:2104–2112.
- [14] Held HD, Boettcher S, Hamann L, Uhlig S. Ventilation-induced chemokine and cytokine release is associated with activation of NF κ B and is blocked by steroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:711–716.
- [15] Uhlig U, Haitsma JJ, Goldmann T, Poelma DL, Lachmann B, Uhlig S. Ventilation-induced activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. *Eur Respir J.* 2002;20:946–956.
- [16] Li LF, Yu L, Quinn DA. Ventilation-induced neutrophil infiltration depends on c-Jun N-terminal kinase. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;169:518–524.
- [17] Kuebler WM, Uhlig U, Goldmann T, Schael G, Kerem A, Exner K, *et al.* Stretch activates nitric oxide production in pulmonary vascular endothelial cells in situ. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1391–1398.
- [18] Uhlig U, Fehrenbach H, Lachmann RA, Goldmann T, Lachmann B, Vollmer E, Uhlig S. Phosphoinositide 3-OH kinase inhibition prevents ventilation-induced lung cell activation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:201–208.
- [19] Lionetti V, Lisi A, Patrucco E, De GP, Milazzo MG, Ceci S, *et al.* Lack of phosphoinositide 3-kinase-gamma attenuates ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med.* 2006;34:134–141.
- [20] Esper AM, Martin GS. Evolution of treatments for patients with acute lung injury. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005; 14:633–645.
- [21] Slutsky AS. Basic science in ventilator-induced lung injury. Implications for the bedside. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:599–601.

- [22] Hamanaka K, Jian MJ, Weber DS, Alvarez DF, Townsley MI, Al-Mehdi AB, *et al.* TRPV4 initiates the acute calcium-dependent permeability increase during ventilator-induced lung injury in isolated mouse lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. [In press]
- [23] Dolinay T, Kaminski N, Felgendreher M, Kim HP, Reynolds P, Watkins SC, *et al.* Gene expression profiling of target genes in ventilator-induced lung injury. *Physiol Genomics*. 2006;26:68–75.
- [24] Reis Miranda D, Gommers D, Struijs A, Dekker R, Mekel J, Feelders R, *et al.* Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory response in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28:889–95.
- [25] Dembinski R, Hochhausen N, Terbeck S, Uhlig S, Dassow C, Schneider M, *et al.* Pumpless extracorporeal lung assist for protective mechanical ventilation in experimental lung injury. *Crit Care Med*. [In press]

ARDS – lost in translation?

Konstantin Mayer

Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Gießen

Das akute Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) beschreibt Patienten mit reduzierter (Lungen-)Compliance und diffusen Infiltraten im Röntgenbild. Trotz unterschiedlicher Auslöser zeigen die Patienten ein relativ uniformes Bild, das die akute pathophysiologische Antwort der Lunge widerspiegelt. Das gestiegene Verständnis der Pathophysiologie in den letzten 15 Jahren hat zu einer Verbesserung der Behandlung der Patienten geführt. Trotz aller Anstrengungen bleibt das ARDS ein häufiges Krankheitsbild auf den Intensivstationen mit einer hohen Mortalität zwischen 30 und 50%. Die Verbesserungen der Therapie in den letzten Jahren sind vor allem auf eine weniger schädliche Beatmungsstrategie und Flüssigkeitsmanagement zurück zu führen. Die Beatmung mit kleinen Tidalvolumina erhöht das Überleben, und eine „konservative“ Flüssigkeitszufuhr verkürzt die Beatmungszeit. Bisher nur mit geringem Erfolg gekrönt sind pharmakologische Interventionen. Der Einsatz von Stickstoffmonoxid (NO) leitet sich direkt aus der Pathophysiologie ab. Durch die Beatmung mit NO kann es durch die Redistribution des Blutflusses zu vermehrt ventilierten Arealen der Lunge kommen und eine verbesserte Oxygenierung erreicht werden. Bisher konnte allerdings kein Effekt auf die Sterblichkeit und Beatmungszeit gezeigt werden, und es gibt sogar Hinweise auf sekundäres Nierenversagen durch NO. Ein Mangel an Surfactant im ARDS trägt zur Bildung von At-

elektasen, gestörtem Gasaustausch und Infektionen bei. Die exogene Gabe von Surfactant verbessert ebenfalls die Oxygenierung, sein Einsatz in definierten Kollektiven wird zurzeit untersucht. Neben diesen Interventionen hat sich keine pharmakologische Strategie aus der Grundlagenforschung bisher als vorteilhaft für die Behandlung von Patienten mit ARDS erwiesen. So konnte beispielsweise für Inhibitoren der Prostaglandinsynthese, der Neutrophilen-Elastase oder des Plättchen-aktivierenden Faktors keine Verbesserung der Sterblichkeit gezeigt werden. Allerdings mehren sich die Hinweise auf eine Verbesserung der Beatmungszeit und eventuell auch des Überlebens durch eine Ernährung mit Antioxidantien und speziellen Lipiden. Neue Ideen der Intervention mit beispielsweise rekombinanten aktivierten Protein-C- oder Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern müssen noch in klinischen Studien geprüft werden.

Trotz guter Strategien aus der Grundlagenforschung haben sich bisher nur „technische“ Therapieoptionen in der Behandlung des ARDS wie die Beatmung mit geringen Tidalvolumen und vorsichtige Volumenstrategie als erfolgreich erwiesen. Viele experimentell erfolgreiche pharmakologische Interventionen blieben für die Patienten ohne Nutzen. Neue therapeutische Möglichkeiten sind allerdings bereits in der klinischen Untersuchung oder stehen kurz davor, um die Behandlung des ARDS zu verbessern.

Therapie der Lungenembolie – Evidenz oder Empirie?

Michael Pfeifer

Klinik Donaustauf, Universität Regensburg

Die akute Lungenembolie zählt trotz verbesserter präventiver Maßnahmen weiterhin zu den häufigsten Akutkomplikationen im stationären und ambulanten Bereich. Die Inzidenz liegt bei ca. 7 pro 10.000 Personenjahren. In Abhängigkeit von vorhandenen Risikofaktoren ist die Erkrankung gekennzeichnet durch eine hohe Rezidivneigung von fast 20% innerhalb der ersten 5 Jahre. Sowohl in der Diagnostik wie auch in der Therapie der akuten Lungenembolie sind in den letzten Jahren deutliche Fortschritte zu verzeichnen, was durch eine Fülle von kontrollierten klinischen Studien belegt wird.

Bei der Diagnostik der akuten Lungenembolie stehen heute verlässliche und überprüfte Instrumente zur Verfügung. Hierzu gehören an erster Stelle die Mehrzeiler-Computertomographie des Thorax und weitere ergänzende Verfahren wie Ultraschalldiagnostik und Szintigraphie. Der Verdacht auf das Vorliegen einer Lungenembolie wird jedoch primär klinisch gestellt, wobei sich die Wahrscheinlichkeit aus Anamnese, klinischen Untersuchungsbefunden und biochemischen Markern ergibt. Das diagnostische Vorgehen basiert auf praktikablen Algorithmen, die im Einzelfall jedoch auch zu einer nicht gerechtfertigten Sicherheit führen können. Kritische Schwachpunkte hierbei sind weiterhin die primäre Bewertung der klinischen Angaben und der technischen Untersuchungsergebnisse durch den behandelnden Arzt und die damit bestehende Abhängigkeit von individueller Qualifikation und Erfahrung.

Der Schweregrad einer nachgewiesenen Lungenembolie wird nach verschiedenen Kriterien definiert, die das weitere therapeutische Vorgehen bestimmen. Für die Therapie wurden inzwischen evidenzbasierte Empfehlungen formuliert. So kann heute als gesichert angesehen werden, dass die niedermolekularen Heparine dem unfractionierten, konventionellen Heparin hinsichtlich Verbesserung der Mortalität und der Nebenwirkungen mindest ebenbürtig, wenn nicht sogar überlegen sind. Im weiteren werden die Patienten unter-

schieden nach der Schwere der hämodynamischen Beeinträchtigung. Hämodynamisch stabile Patienten, ohne Zeichen einer rechtskardialen Belastung, erhalten neben der Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen keine weiteren spezifischen Therapien, werden mobilisiert und innerhalb weniger Tage auf eine orale Antikoagulation eingestellt, deren zeitliche Dauer nach individuellem Risiko bei allen Patienten mit Lungenembolie definiert wird. Diese Patientengruppe ist unkompliziert, bedarf aber ebenfalls einer weiteren Diagnostik, die der Ursache der thromboembolischen Erkrankung nachgeht. Für Patienten mit hämodynamischer Instabilität stehen je nach Schwere unterschiedliche Therapieverfahren wie mechanische Thrombusfragmentierung mittels invasiver Katheterdevices oder systemische Lyseverfahren zur Verfügung. All diese Verfahren sind nicht durch randomisierte klinische Studien im Sinne eines hohen Evidenzniveaus evaluiert, was auch angesichts der potentiell lebensbedrohlichen Situation schon aus ethischen Gründen nicht möglich ist bzw. sein wird. Die Grundlagen der Anwendung dieser Therapien beruhen auf Erfahrungsberichten und allenfalls retrospektiven Analysen – somit also im hohen Maße auf klinischer Empirie. Anders ist die Situation in der Gruppe von Patienten, die sich zwar hämodynamisch stabil präsentieren, aber Zeichen einer rechtsventrikulären Belastung aufweisen. Für diese Patienten kann nach ersten randomisierten Studien eine mögliche Verbesserung des Überlebens durch eine Lysetherapie erreicht werden. Da aber die Definition dieses Kollektivs schwierig sein kann, bleibt letztlich im konkreten Fall doch die persönliche Erfahrung und das Können des Behandelnden die bestimmende Größe des therapeutischen Vorgehens. Zusammenfassend basiert trotz der vorhandenen Fülle von klinischen Studien die Diagnose und Behandlung der akuten Lungenembolie auf allgemeinen empirisch Daten, aber eben auch in hohem Maße auf der Empirie des Einzelnen.

Anschriften der Referenten

Wayne H. Anderson, Ph. D.
GlaxoSmithKline
Research Triangle Park
WW Head, Pharmacogenetic Pharmacovigilance
P.O. Box 13398
North Carolina 27709 (USA)
Tel. +1 919 483-5309
wayne.h.anderson@gsk.com

PD Dr. Dr. Robert Bals
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Zentrum für Innere Medizin
Schwerpunkt Pneumologie
Baldingerstraße
35043 Marburg
Tel. +49 6421 286-2704
Fax +49 6421 286-8987
bals@mail.uni-marburg.de

Prof. Dr. Stefan Ehlers
Forschungszentrum Borstel
Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften
LG Molekulare Infektiologie
Parkallee 22
23845 Borstel
Tel. +49 4537 188-481
Fax +49 4537 188-686
sehlers@fz-borstel.de

Dr. med. Oliver Eickelberg
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Justus-Liebig-Universität Gießen
Aulweg 123
35392 Gießen
Tel. +49 641 99-42300
Fax +49 641 99-42309
oliver.eickelberg@innere.med.uni-giessen.de

Dr. Martin Elmlinger
Nycomed GmbH
Head of Biomarker Development
Byk-Gulden-Straße 2
78467 Konstanz
Tel. +49 7531 84-3131
Fax +49 7531 84-93131
martin.elmlinger@nycomed.com

Prof. Dr. med. Hossein Ardeschir Ghofrani
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Lungenzentrum Gießen (UGLC)
Medizinische Klinik II und V
Klinikstraße 36
35392 Gießen

Tel. +49 641 99-42421
Fax +49 641 99-42419
ardeschir.ghofrani@innere.med.uni-giessen.de

Prof. Dr. med. Andreas Günther
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Lungenzentrum Gießen (UGLC)
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Klinikstraße 36
35392 Gießen
Tel. +49 641 994-2502
Fax +49 641 994-2508
andreas.guenther@innere.med.uni-giessen.de

Prof. Dr. Eckard Hamelmann
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie
und Immunologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel. +49 30 450-566313
Fax +49 30 450-559951
eckard.hamelmann@charite.de

Prof. Dr. Thomas Kissel
Philipps-Universität Marburg
Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
Ketzlerbach 63
35032 Marburg
Tel. +49 6421 28-25880
Fax +49 6421 28-27016
kissel@staff.uni-marburg.de

Prof. Dr. med. Dr. rer. Nat. Claus Kroegel
Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Klinik für Innere Medizin I
Abteilung Pneumologie und Allergologie/Immunologie
Erlanger Allee 101
07740 Jena
Tel. +49 3641 9-324-131
Fax +49 3641 9-324-132
claus.kroegel@med.uni-jena.de

Dr. Konstantin Mayer
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Lungenzentrum Gießen (UGLC)
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Klinikstraße 36
35392 Gießen
Tel. +49 641 99-42112
Fax +49 641 99-42359
konstantin.mayer@innere.med.uni-giessen.de

Prof. Dr. Joachim Müller-Quernheim
 Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
 Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik
 Abteilung Pneumologie
 Hugstetter Straße 55
 79110 Freiburg
 Tel. +49 761 270-3705
 Fax +49 761 270-3704
 joachim.mueller-quernheim@uniklinik-freiburg.de

Dr. Anne-Karina Perl
 Cincinnati Children's Hospital Center
 Division of Pulmonary Biology
 333 Burnett Avenue, MLC 7029
 Cincinnati, OH 45229 (USA)
 Tel. +1 513 636-6084
 Fax +1 513 636-7868
 anne.perl@cchmc.org

Prof. Dr. Michael Pfeifer
 Krankenhaus Donaustauf
 Klinikum der Universität Regensburg
 Abteilung für Pneumologie
 Ludwigstraße 86
 93093 Donaustauf
 Tel. +49 9403 80-215
 michael.pfeifer@klinik.uni-regensburg.de

Prof. Dr. Ulf Rapp
 Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg
 Institut für medizinische Strahlenkunde
 und Zellforschung (MSZ)
 Versbacher Straße 5
 97078 Würzburg
 Tel. +49 931 201 45141
 Fax +49 931 201 45835
 rappur@mail.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Dr. h. c. Peter C. Scriba
 Ludwig-Maximilians-Universität München
 Klinikum der Universität
 Medizinische Klinik Innenstadt
 Ziemssenstraße 1
 80336 München
 Tel. +49 89 5160-4400
 Fax +49 89 5160-4422
 peter.scriba@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Werner Seeger
 Justus-Liebig-Universität Gießen
 Fachbereich Medizin
 Medizinische Klinik II und Poliklinik
 Klinikstraße 36
 35392 Gießen
 Tel. +49 641 99-42350
 Fax +49 641 99-42359
 werner.seeger@innere.med.uni-giessen.de

Prof. Dr. Norbert Suttrop
 Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte
 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie
 und Pneumologie
 Charitéplatz 1
 10117 Berlin
 Tel. +49 30 450-55 3052
 Fax +49 30 450-55 3906
 norbert.suttrop@charite.de

Prof. Dr. Stefan Uhlig
 RWTH Aachen
 Institut für Pharmakologie und Toxikologie
 Wendlingweg 2
 52057 Aachen
 Tel. +49 241 80-89121
 Fax +49 241 80-82433
 suhlig@ukaachen.de

Prof. Dr. Claus Vogelmeier
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg
 Zentrum für Innere Medizin
 Medizinische Poliklinik und Abteilung für Pneumologie
 Baldingerstraße
 35043 Marburg
 Tel. +49 6421 286-6451
 Fax +49 6421 286-8987
 claus.vogelmeier@med.uni-marburg.de

Dr. Robert Voswinckel
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg
 Lungenzentrum Gießen (UGLC)
 Medizinische Klinik und Poliklinik II
 Klinikstraße 36
 35392 Gießen
 Tel. +49 641 99-42534
 Fax +49 641 99-42599
 robert.voswinckel@innere.med.uni-giessen.de

Redaktion: Prof. Dr. Hans-Georg Classen, Viktor Schramm. Sekretariat: Christine Schäffer-Raab, Claudia Lamperle. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Bändelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany), Tel. +49 (0) 7525-9400, Fax +49 (0) 7525-940 180; e-mail: redaktion@ecv.de; http://www.ecv.de. Druck: VeBu Druck + Medien GmbH, Am Reutele 18, 88427 Bad Schussenried (Germany). Alle Rechte vorbehalten.

Bezugsbedingungen: *ArzneimForsch/DrugRes* erscheint monatlich und kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Preise für das Jahresabonnement als Printausgabe einschließlich Online-Zugang (inkl. MwSt., mindestens 12 Hefte): 362,- € *Versandkosten*: Deutschland € 20,-; Europa *mit* VAT-Identification-Nummer: Normalpost € 32,71/Luftpost € 68,96; Europa *ohne* VAT-Identification-Nummer sowie gesamtes Ausland: Normalpost € 35,-/Luftpost € 80,-. Preis für das Einzelheft: 37,- € plus Versand. Netzwerk-Erweiterungslizenzen auf Anfrage. Das Abonnement ist weiter rechtsverbindlich, wenn es nicht mindestens 3 Monate vor Ende des Berechnungszeitraums gekündigt wird. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung.

Printed in Germany · ISSN 0004-4172