

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der Ruhrlandklinik  
Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen  
Abteilung Pneumologie - Universitätsklinik

**Untersuchungen zur hyperkapnischen Atemantwort und  
spiroergometrischen Belastungskapazität nach bilateraler  
Lungentransplantation**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Manuela Juliana Scherer (geb. Weidmann)  
aus Essen  
2017

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer  
1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Dipl. Ing. H. Teschler  
2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. S. Welter

Tag der mündlichen Prüfung: 28. März 2018

## **Publikationen**

Die vorliegenden Forschungsergebnisse wurden 2013 mit dem ersten Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin ausgezeichnet.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden von Frau Manuela Juliana Scherer auf nationalen und internationalen Kongressen im Rahmen von Posterpräsentationen persönlich vorgestellt sowie auf zwei weiteren Kongressen Vorträge über das Promotionsthema gehalten.

Eine Veröffentlichung der nachfolgenden Arbeit in Auszügen mit Manuela Juliana Scherer als Erstautorin erfolgte im Frühjahr 2016 in der Fachzeitschrift LUNG (Scherer et al. 2016).

## Inhaltsverzeichnis

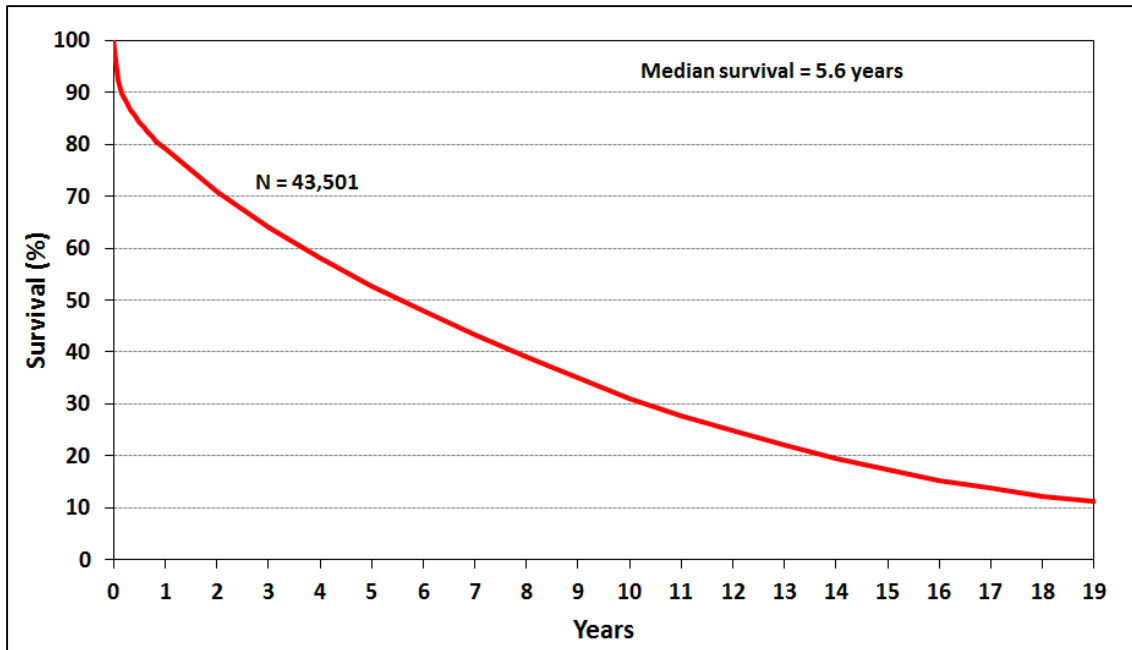
Inhaltsverzeichnis	4
1. Einleitung	6
1.1 Lungentransplantation .....	6
1.2 Lungentransplantation und Atemregulation .....	7
1.3 Bisherige Forschungsergebnisse und Publikationen .....	11
1.4 Fragestellung .....	12
2. Material und Methoden	12
2.1 Patienten.....	12
2.1.1 Einschlusskriterien .....	12
2.1.2 Ausschlusskriterien .....	13
2.1.3 Indikationen zur Lungentransplantation .....	13
2.2 Hyperkapnische Atemantwort.....	14
2.2.1 Methode der CO <sub>2</sub> -Rückatmung .....	14
2.3 Spiroergometrische Leistungsfähigkeit.....	18
2.4 Statistik .....	18
3. Ergebnisse	19
3.1 Patienten.....	19
3.2 Hyperkapnische Atemantwort.....	21
3.3 Spiroergometrische Leistungsfähigkeit.....	23
4. Diskussion	26
5. Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis	34
Anhang	39
Abkürzungsverzeichnis	39

Danksagung	41
Lebenslauf	42

# 1. Einleitung

## 1.1 Lungentransplantation

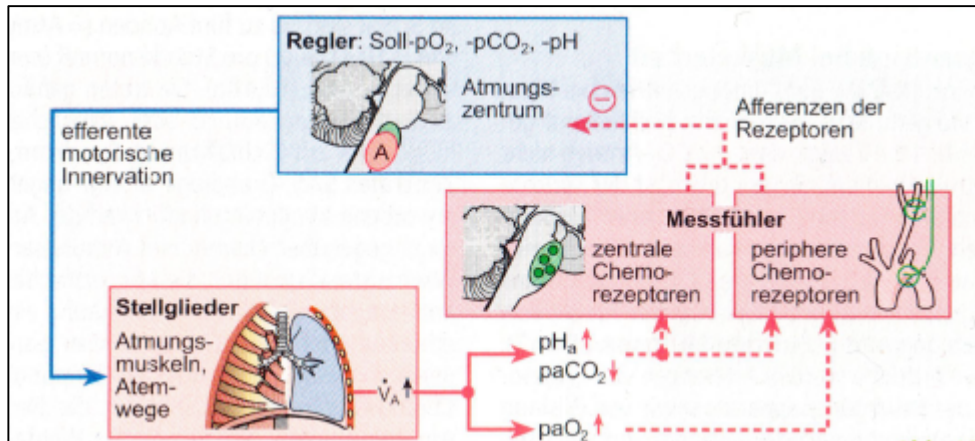
Bei benignen terminalen Lungenerkrankungen ist die Lungentransplantation eine gut etablierte Methode zur Heilung einer sonst meist tödlich verlaufenden Lungenerkrankung. Nach oft langen Wartezeiten und den mit der Transplantation einhergehenden Belastungen und Risiken beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate laut Veröffentlichung der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation (The International Society for Heart & Lung Transplantation, ISHLT; 2014) derzeit jedoch nur 54% (Abbildung 1). Somit ist das Langzeitüberleben nach einer Lungentransplantation aktuell noch immer dem Langzeitüberleben nach vielen anderen Organtransplantationen unterlegen (z.B. 69% nach Herztransplantationen) (Yusen et al. 2015). Für das schlechtere Outcome nach einer Lungentransplantation gibt es viele mögliche Erklärungen. Im Gegensatz zu anderen Organen steht die Lunge in einem direkten Kontakt mit der Umwelt. Hierdurch kann es zur Beeinflussung der transplantierten Lungen durch die Umweltfaktoren selbst sowie zu einer höheren Anfälligkeit dieser Organe gegenüber pathogenen Organismen kommen (Ruttens et al. 2017). Durch das Missverhältnis zwischen gelisteten - und somit auf ein Organ wartenden - Patienten und den aktuell rückläufigen Spenderorganen, die tatsächlich zur Verfügung stehen, muss bei der Transplantation auch auf nicht optimal geeignete Spenderlungen - sogenannte marginale Spenderorgane - zurückgegriffen werden, um wenigstens einem Bruchteil der in Frage kommenden Patienten ein Organ zur Verfügung zu stellen und dieses erfolgreich transplantieren zu können. Neben zahlreichen anderen Faktoren könnte dies die höhere Morbidität und Mortalität nach einer Lungentransplantation im Vergleich zu anderen Transplantationen erklären (Lease und Zaas 2011). Zum aktuellen Zeitpunkt ist jedoch der Forschungsbedarf sowohl bezüglich der limitierenden Faktoren für das Langzeit-Überleben als auch des gesamten Settings im Rahmen der Lungentransplantation noch sehr groß.



**Abbildung 1:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve aller bei der ISHLT gemeldeten erwachsenen Lungentransplantierten im Zeitraum von Januar 1990 bis Juni 2012 (aus: The International Society for Heart and Lung Transplantation, Heart/Lung Registry Slides: Adult Lung Transplantation Statistics 2014).

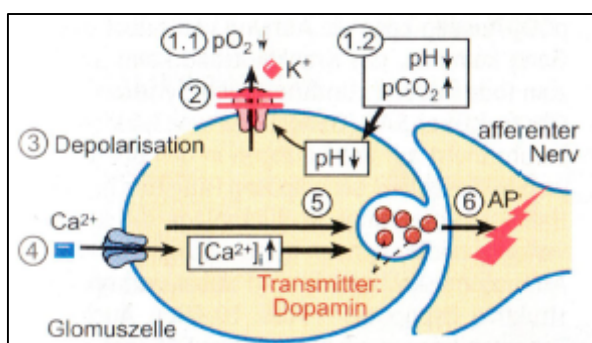
## 1.2 Lungentransplantation und Atemregulation

Die Regulation der Atmung erfolgt über einen in der Medulla oblongata befindlichen Rhythmusgenerator, welcher von verschiedenen Afferenzen und Efferenzen beeinflusst wird, die den Atemtrieb unter physiologischen Bedingungen bedarfsgerecht modulieren. Neben rückgekoppelten Signalen aus den Dehnungsrezeptoren der Lunge und nicht rückgekoppelten Atemtrieben wie Schmerzen, Emotionen, Körpertemperatur, Hormonen und Informationen aus dem Skelettsystem über die körperliche Aktivität, spielt der Einfluss der Chemozeptoren (Abbildung 2) eine besonders wichtige Rolle.

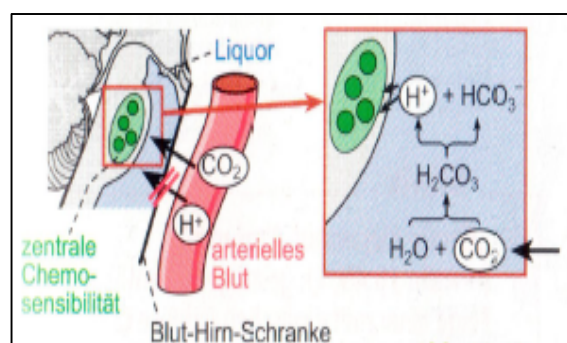


**Abbildung 2:** Regelkreis der chemischen Atmungsregulation (aus: Fahlke et al. 2008, S. 261).

Hierbei unterscheidet man zwischen peripheren (Abbildung 3) und zentralen (Abbildung 4) Chemorezeptoren. Die peripheren Chemorezeptoren (Glomus caroticum und Glomera aortica) reagieren, wie in Abbildung 3 dargestellt, sowohl auf Änderungen des Sauerstoffpartialdruckes ( $pO_2$ ) als auch auf Änderungen des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes ( $pCO_2$ ) und damit einhergehenden Veränderungen des pH-Wertes im Blut, mit einer Anpassung der Ventilation zum Ausgleich dieser Veränderungen.



**Abbildung 3:** Periphere Chemo-rezeptorzelle (aus: Fahlke et al. 2008, S. 261).

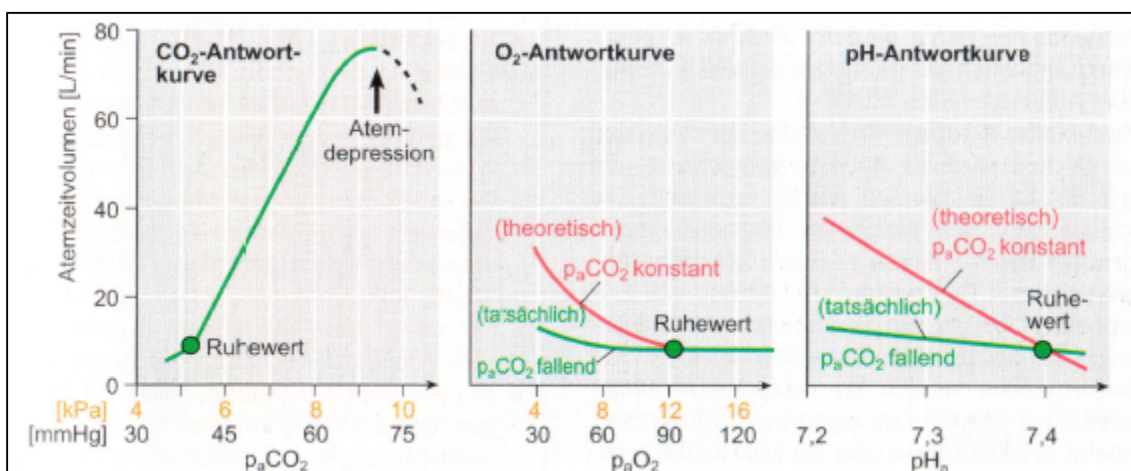


**Abbildung 4:** Zentrale Chemo-rezeptorzelle (aus: Fahlke et al. 2008, S. 261).



Die zentralen Chemorezeptoren befinden sich in der Medulla oblongata, weshalb sie nicht direkt auf Veränderungen der Partialdrücke oder des pH-Wertes im Blut reagieren können. Durch einen Anstieg von Kohlenstoffdioxid ( $\text{CO}_2$ ) im arteriellen Blut kommt es jedoch zum vermehrten Übertritt von Kohlenstoffdioxid über die Blut-Hirn-Schranke in den Liquorraum (Abbildung 4), was eine Ansäuerung des Liquors zur Folge hat. Die zentralen Chemorezeptoren sind in der Lage, über diesen Mechanismus durch Veränderungen des pH-Wertes im Liquor indirekt auf einen Anstieg des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes mit einer Anpassung der Ventilation zu reagieren. Somit reagieren sie nicht auf Veränderungen im Bereich des Sauerstoffs ( $\text{O}_2$ ).

Dadurch stellt Kohlenstoffdioxid, wie Abbildung 5 zeigt, den stärksten Atemantrieb innerhalb einer physiologischen Atemregulation dar.



**Abbildung 5:**  $\text{CO}_2$ -,  $\text{O}_2$ - und pH-Antwortkurven innerhalb der chemischen Regulation der Atmung (aus: Fahlke et al. 2008, S. 261).

Vor einer Lungentransplantation kommt es durch die Fehlfunktion der Lunge im Endstadium einer Lungenerkrankung fast immer zu einer Oxigenierungsstörung, die auch als respiratorische Insuffizienz oder Typ 1 Versagen bezeichnet wird und gekennzeichnet ist durch eine Hypoxämie. Mit zunehmender Schwere der Lungenerkrankung stellt sich ein Versagen der Atempumpe ein, das charakterisiert ist durch ein Missverhältnis aus steigender Last und abnehmender

Kapazität der Atemmuskulatur. Es resultiert eine ventilatorische Insuffizienz (Typ 2 Atemversagen), die charakterisiert ist durch pathologisch erhöhte  $\text{CO}_2$ -Werte im arteriellen Blut. Daraus resultiert eine Retention von Kohlenstoffdioxid. In der akuten Phase zeigt sich eine auf die Normalisierung des  $\text{PaCO}_2$  ausgerichtete Steigerung des Atemantriebs, wodurch die Atempumpe (Atemmuskulatur) weiter belastet wird - mit dem Risiko der Erschöpfung. Im chronischen Zustand entwickelt sich eine Hyperkapnie, die permissiven Charakter hat, d. h. der Körper „gewöhnt sich“ an die hohen Kohlenstoffdioxidpartialdrücke und beugt durch ausbleibende Steigerung der Ventilation bzw. Muskelarbeit der Erschöpfung der Atempumpe - und damit dem terminalen Atemversagen - vor. Eine Studie von Trachiotis et al. (Trachiotis et al. 1994) zeigt bei Patienten mit hyperkapnischem Atemversagen jedoch eine Normalisierung der Kohlenstoffdioxidpartialdrücke innerhalb des ersten Monats nach erfolgreicher Lungentransplantation. Dies lässt unter anderem eine Normalisierung der Atemmechanik und insbesondere der chemischen Regulation der Atmung vermuten. Dennoch sollte nach bilateraler Lungentransplantation bedacht werden, dass trotz des erheblichen Einflusses der Chemoregulation der Atmung durch die komplette Denervation der Lungen, welche sich durch anatomische Durchtrennung beider Hauptbronchien - inklusive kompletter Durchtrennung der afferenten und efferenten Nervenfasern - im Rahmen der Transplantation ergibt, ein Unterschied zwischen der Regulation der Atmung transplantiertter Lungen und der physiologischen Atemregulation gesunder Probanden bestehen könnte. Des Weiteren führt das Auftreten von Infektionen der Lunge sowie akuter und chronischer Abstoßungsreaktionen, zu einem obstruktiven ventilatorischen Defekt (Estenne 1996). Darüber hinaus könnte die Hyperreagibilität der Bronchien auf cholinerge Stimulation, welche wahrscheinlich durch die Denervation der Lungen gefördert wird, einen Unterschied in der Regulation der Atmung begünstigen. Daher ist zu vermuten, dass nach bilateraler Lungentransplantation und der daraus resultierenden kompletten Denervation der Lungen sowohl die Regulation der Atmung als auch der Einfluss der Chemorezeptoren und das Ausmaß der Reinnervierung unterschiedlich ausgeprägt beeinträchtigt sind.

### **1.3 Bisherige Forschungsergebnisse und Publikationen**

In der Vergangenheit wurden zwei Studien (Trachiotis et al. 1994, Trachiotis et al. 1994) mit kleinen Stichproben durchgeführt, innerhalb derer die hyperkapnische Atemantwort (engl. Hypercapnic Ventilatory Response; HCVR) in einem gemischten Kollektiv aus einseitig und beidseitig lungentransplantierten Patienten untersucht und eine Normalisierung der Atemregulation kurz nach Transplantation beobachtet wurde. Eine weitere Studie (Frost et al. 1992) analysierte die HCVR in einem Kollektiv aus zehn beidseitig lungentransplantierten Patienten und beobachtete diese vier bis 24 Monate nach der Transplantation, wobei sich in der Untersuchung der hyperkapnischen Atemantwort über diesen Zeitraum verminderte Werte ergaben. Innerhalb zweier Studien, die die Belastbarkeit nach Herztransplantationen untersuchten (Schwaiblmair et al. 1999, Schwaiblmair et al. 1999), konnte neben einer Transplantatvaskulopathie ebenfalls die Denervation des Transplantates als Ursache für eine verminderte Leistungsfähigkeit nach der Transplantation charakterisiert werden. Die Denervation wurde sowohl in einer Positronen-Emissions-Tomographie durch eine verminderte und inhomogene Verteilung des Tracers als auch durch eine verminderte Steigerung der Herzfrequenz während der Untersuchung der Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie dargestellt. Bei bereits weiter zurückliegender Transplantation zeigte sich eine zunehmend homogenere Anreicherung des Tracers sowie eine signifikant höhere Steigerung der Herzfrequenz während der Spiroergometrie, welche als Zeichen der Reinnervation gedeutet wurden. Eine weitere Studie von Schwaiblmair et al. (Schwaiblmair et al. 1999) zeigte sowohl nach einseitiger und beidseitiger Lungentransplantation als auch nach Herz-Lungen-Transplantationen einen restriktiven ventilatorischen Effekt innerhalb einer spirometrischen Untersuchung. Des Weiteren konnte bei jeder der drei verschiedenen Transplantations-Gruppen innerhalb der Testung der kardiopulmonalen Belastbarkeit mittels Spiroergometrie eine verminderte Leistungsfähigkeit festgestellt werden. Zusätzlich fiel innerhalb der Untersuchung ein Missverhältnis zwischen Ventilation und Perfusion der Lungen auf, welches ebenfalls auf eine Denervation der Lungen schließen lässt.

## **1.4 Fragestellung**

Bisher gibt es keine größeren Studien, die die bekannte verminderte Belastungskapazität und verminderte Sauerstoffaufnahme (Estenne 1996, Dudley und El-Chemaly 2012) und die hyperkapnische Atemantwort bei bilateral lungentransplantierten Patienten in Beziehung setzt. Des Weiteren wurde die hyperkapnische Atemantwort bisher nur in einem relativ kurzen Zeitraum nach der Lungentransplantation analysiert. Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, die Atemregulation bei CO<sub>2</sub>-Rückatmung und die Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie bei langzeit-transplantierten Patienten nach beidseitigem Organersatz zu untersuchen. Hierfür stellen wir die Hypothese auf, dass die bekanntermaßen verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, d. h. die Belastungskapazität in der Spiroergometrie, in Beziehung steht mit den Veränderungen in der Regulation der Atmung nach beidseitiger Lungentransplantation.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden 53 zum Zeitpunkt der Studie pulmonal stabile bilateral lungentransplantierte Patienten, die zwischen Oktober 2011 und Juli 2012 zu ihren Nachsorgeuntersuchungen in die Ruhrlandklinik Essen kamen. Die Probanden wurden gebeten, an unserer Studie zur Analyse des Zusammenhanges von hyperkapnischem Atemantrieb und Belastungskapazität (Leistungsfähigkeit) nach bilateraler Lungentransplantation teilzunehmen. Die pulmonale Stabilität der Patienten wurde hierbei anhand einer konstanten Lungenfunktion im Bodyplethysmographen ohne Abfälle der Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) innerhalb der letzten drei Monate definiert.

Dem Studienprotokoll stimmte die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen zu und es fand nach einer mündlichen Aufklärung eine schriftliche Einwilligung jedes einzelnen Patienten statt.

### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit Anzeichen oder Symptomen einer bakteriellen oder viralen Infektion, einer akuten Abstoßungsreaktion oder mit aktuellem Sauerstoff-Bedarf oder Bedarf einer nicht-invasiven Beatmung im Rahmen von Exazerbationen wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Lungentransplantierte mit chronischen Abstoßungsreaktionen (engl. chronic lung allograft dysfunction; CLAD) wurden nicht von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. CLAD umfasst alle Formen der chronischen, definitionsgemäß somit länger als drei Wochen bestehenden, Funktionsstörungen der Lunge, die mit einem Verlust des FEV<sub>1</sub>-Wertes in der Lungenfunktionsprüfung, ausgehend von den Bestwerten zum Zeitpunkt der Stabilisierung nach der Transplantation, einhergehen (Verleden et al. 2014). Der obstruktive Phänotyp der chronischen Abstoßungsreaktionen wird als BOS (engl. bronchiolitis obliterans syndrome; BOS) bezeichnet und durch die Abnahme des FEV<sub>1</sub>-Wertes um 20% oder mehr in zwei Messungen in einem Abstand von drei Wochen definiert. Der Grad der obstruktiven chronischen Abstoßung wird als BOS 0-3 bezeichnet. 2001 wurde das Stadium BOS 0-p als potentielle Vorstufe von BOS zur Erleichterung der Früherkennung einer chronischen Abstoßungsreaktion eingeführt. Dabei unterscheidet sich BOS 0-p von BOS 0 durch einen bis zu 19% verminderten FEV<sub>1</sub>-Wert. Der restriktive Phänotyp hingegen, der als RAS (engl. restrictive allograft syndrome; RAS) bezeichnet wird, ist durch einen Abfall der totalen Lungenvolumenkapazität (TLC) und ein normales oder gesteigertes Verhältnis von FEV<sub>1</sub> zur Vitalkapazität (VC) gekennzeichnet. Letzten Endes haben 46 Patienten an unserer Studie teilnehmen können, da fünf Patienten nicht in der Lage waren, die erforderlichen Untersuchungen vollständig zu absolvieren und zwei Patienten die Studie aus zeitlichen Gründen nicht erfolgreich zu Ende bringen konnten.

### 2.1.3 Indikationen zur Lungentransplantation

Unser Kollektiv bestand aus 46 Patienten. 20 Patienten (43,5%) hatten eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), 13 Patienten (28,3%) eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD), fünf Patienten (10,9%) eine Cystische

Fibrose (CF), fünf Patienten (10,9%) ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel-Emphysem ( $\alpha$ 1-ATD), zwei Patienten (4,3%) eine Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) und eine Patientin (2,2%) eine Lymphangiomeiomyomatose. Die Transplantation lag zum Zeitpunkt der Untersuchungen neun Monate bis zehn Jahre zurück, wobei sich ein Mittelwert von  $4,5 \pm 2,5$  Jahre für die Zeitspanne nach der Transplantation ergab.

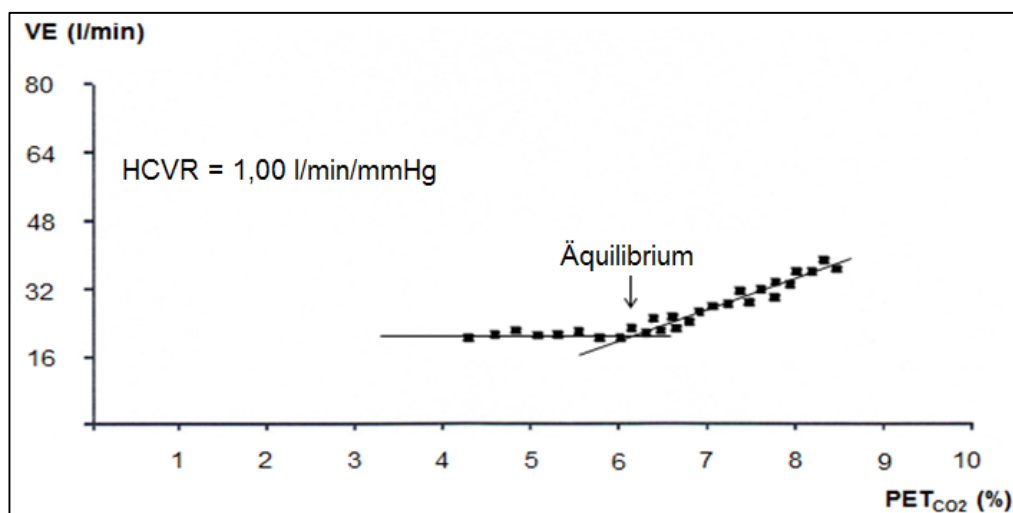
## **2.2 Hyperkapnische Atemantwort**

Wir analysierten die HCVR in unserem Studienkollektiv aus 46 beidseitig lungentransplantierten Patienten im Vergleich zu einer Gruppe aus 35 gesunden Probanden (internes Referenzkollektiv). Bei allen Patienten und Probanden erfolgte gleichermaßen im Zeitraum der HCVR-Messung eine Lungenfunktionsprüfung und Blutgasanalyse mittels Kapillarmethode, bei den Patienten wurde zusätzlich eine standardisierte Spiroergometrie durchgeführt.

### **2.2.1 Methode der CO<sub>2</sub>-Rückatmung**

Die CO<sub>2</sub>-Rückatmung führten wir als modifiziertes Verfahren nach Read (Read 1967) durch. Zuerst beschrieben wurde die Technik der CO<sub>2</sub>-Rückatmung bereits im Jahre 1892 von Haldane und Smith (Haldane and Lorrain Smith 1892). Im Rahmen der Studie führten wir die CO<sub>2</sub>-Rückatmung unter hyperkapnischen und hyperoxischen Bedingungen durch, um den Einfluss der peripheren Chemorezeptoren, die erst auf Sauerstoff-Partialdrücke <60mmHg reagieren, auszuschalten und nur die Anpassung der Ventilation über die zentralen Chemorezeptoren zu messen. Um dies zu gewährleisten, füllten wir im Gegensatz zu der Originalmethode von Read den CO<sub>2</sub>-Rückatmungs-Beutel, der fünf Liter fassen kann, mit einem Gasgemisch aus 7% Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>) und 93% Sauerstoff (O<sub>2</sub>) anstelle von 7% Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>), 43% Sauerstoff (O<sub>2</sub>) und 50% Stickstoff (N<sub>2</sub>). Die Patienten und Probanden führten die Untersuchung auf einem Stuhl in aufrechter Position sitzend durch. Zur Verhinderung jeglicher Nasenatmung trugen die Teilnehmer während der gesamten Untersu-

chung eine Nasenklammer, sodass die Atmung ausschließlich durch ein Mundstück innerhalb des geschlossenen Systems erfolgen konnte. Nach einer Ruheatmungsphase mit Raumluft, die der Adaptation an das Gerät, den Versuchsaufbau und die Situation diente, erfolgte am Ende einer Expirationsphase mit Hilfe eines Hans Rudolph Y-Ventils (Hans Rudolph, Inc., Kansas City, USA) die Umstellung der Atmung von Raumluft auf ein geschlossenes System, bestehend aus dem CO<sub>2</sub>-Rückatmungs-Beutel mit einem speziell hergestellten Gasmisch (siehe oben) und einem in das Mundstück integrierten Pneumotachographen (Spirometer) (ZAN 600, nSpire Health GmbH, Oberthulba, Deutschland). Während der Rückatemphase steigt die Konzentration an Kohlenstoffdioxid in dem Rückatmungsbeutel an und führt zu einer Steigerung der Atemtätigkeit, welche über die zentralen Chemorezeptoren reguliert wird. Durch das Spirometer wird das Atemminutenvolumen als Ergebnis des Produktes aus Atemzugvolumen und Atemfrequenz gemessen und in einem Diagramm (Abbildung 6) gegen die endexpiratorische Konzentration von Kohlenstoffdioxid (PET<sub>CO<sub>2</sub></sub>) aufgetragen.



**Abbildung 6:** Beispiel einer CO<sub>2</sub>-Rückatmung. Das Atemminutenvolumen (VE) wird aufgetragen gegen die endexpiratorische Konzentration von Kohlenstoffdioxid (PET<sub>CO<sub>2</sub></sub>). Die Atemantwort lässt sich in zwei lineare Abschnitte mit stark

unterschiedlicher Steilheit unterteilen; einen flachen Anteil bis zum Erreichen des pH-Äquilibrium im Liquor und einen steilen Anteil, der als Atemantwortkurve ausgewertet wird (aus: Scherer et al. 2016).

Hieraus ergibt sich eine Gerade, die die hyperkapnische Atemantwort widerspiegelt und durch die Gleichung  $VE = S (PET_{CO_2} - B)$  beschrieben wird. In dieser Gleichung entspricht S der Steigung der Geraden, die die Änderung des Atemminutenvolumens (VE) pro Änderung der  $CO_2$ -Konzentration in der Ausatemluft ( $PET_{CO_2}$ ) beschreibt. Die Steigung S ist somit ein Parameter für die  $CO_2$ -Empfindlichkeit. Der Wert B gibt den  $PET_{CO_2}$ -Wert an, bei dem eine hypothetische Erweiterung der Geraden der hyperkapnischen Atemantwort zu einem Schnittpunkt mit der X-Achse ( $PET_{CO_2}$ -Achse) führt. Dieser Punkt wird auch als Apnoe-Punkt bezeichnet und bestimmt die Position der Geraden. Das Äquilibrium ist der Punkt, an dem die alveolare Konzentration von Kohlenstoffdioxid mit dem  $CO_2$ -Partialdruck und der  $CO_2$ -Konzentration im Liquor rund um die medullären Chemorezeptoren übereinstimmt. Die Reaktion der zentralen Chemorezeptoren auf die Wasserstoffionenkonzentration der Umgebung ist äquivalent zu dem  $CO_2$ -Partialdruck und somit ab dem Äquilibrium assoziiert mit der endexpiratorischen Konzentration von Kohlenstoffdioxid (Duffin 2010). Generell besteht ab Erreichen des Äquilibrium eine direkte (lineare) Assoziation zwischen der endexpiratorischen  $CO_2$ -Konzentration und dem Anstieg des Atemminutenvolumens. Diese Assoziation beschreibt die hyperkapnische Atemantwort. Die Patienten und gesunden Probanden wurden instruiert, die  $CO_2$ -Rückatmung zu beenden, sobald sie ein unangenehmes Gefühl der Dyspnoe oder allgemeines Unwohlsein durch die extreme Steigerung des Atemminutenvolumens und die Kohlenstoffdioxidkonzentration im Körper verspürten. Der gesamte Testablauf wurde ärztlich überwacht.

Außerdem wurde während der gesamten Untersuchung eine Messung des Atemwegsokklusionsdruckes ( $P_{0.1}$ ) durchgeführt. Definitionsgemäß ist der  $P_{0.1}$  der negative Druck, der in den ersten 100ms einer Inspiration gegen ein ge-



geschlossenes System ( $\Rightarrow$  In- und Expirationsventil geschlossen) generiert wird. Die Messung dieses Mundverschlussdruckes wird als nicht-invasive Methode zur Messung des zentralen Atemantriebes und der effektiven inspiratorischen Atemanstrengung verwendet und bleibt von vagalen Reflexen bezüglich des aktuellen Lungenvolumens unbeeinflusst (Milic-Emili et al. 1975). Des Weiteren stellten Milic-Emili et al. ein proportionales Verhältnis von  $P_{0.1}$  zur gesamten Inspiration fest, welches diesen Parameter zu einem klinisch gut zur Einschätzung des Atemantriebes verwendbaren Parameter macht (Milic-Emili et al. 1975). Der Mundverschlussdruck steht in direktem Zusammenhang zu der für den jeweiligen Atemzug verwendeten Muskelkraft und spiegelt somit die Ausprägung des Krafteinsatzes der Inspirationsmuskulatur wider (Criée und Laier-Groeneveld 1995). Der Zeitpunkt der Ermüdung der Atemmuskulatur ist dabei abhängig von dem Verhältnis des aktuellen Krafteinsatzes zur maximal möglichen Kraft. Bei Ermüdung der Muskulatur erfordert eine Aufrechterhaltung des Inspirationsdruckes eine so starke Steigerung des Atemantriebes, dass diese nur stark limitiert möglich ist. Bei Patienten mit chronischer Hyperkapnie, zum Beispiel im Rahmen einer Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung, stellten die Untersucher im Rahmen der  $\text{CO}_2$ -Rückatmung fest, dass es zu einer gesteigerten Aktivität der Atempumpe im Vergleich zu gesunden Probanden kommt und die insuffiziente Ventilation eher auf die Erschöpfung der Atemmuskulatur als auf eine Atemantriebsstörung zurückzuführen ist (Criée und Laier-Groeneveld 1995). Diese Erschöpfung der Atemmuskulatur kann physiologischer Weise durch Feedback-Mechanismen eingedämmt und mit Hilfe dieses Schutzmechanismus ein möglicher Prozess der Ermüdung aufgehalten werden. Criée und Laier-Groeneveld sprechen hierbei von der „zentralnervösen Anpassung an periphere Ermüdung“ (Criée und Laier-Groeneveld 1995), sodass die resultierende permissive Hyperkapnie als eben diese zentralnervöse Anpassung an die bestehende periphere muskuläre Ermüdbarkeit verstanden werden kann.

### **2.3 Spiroergometrische Leistungsfähigkeit**

Um die maximale Leistungsfähigkeit unserer Patienten zu ermitteln, haben wir eine symptom-limitierte Spiroergometrie durchgeführt, die den Goldstandard zur Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit von Patienten mit kardiopulmonalen Erkrankungen darstellt (Force et al. 2007). Die Spiroergometrie (ZAN 600, Oberthulba, Deutschland) wurde mit einer Arbeitslast von 0-10 Watt gestartet und kontinuierlich je nach der zu erwartenden Belastbarkeit des individuellen Patienten um 5-10 Watt pro Minute gesteigert. Die Untersuchung wurde so geplant, dass die Grenze der Belastbarkeit der Patienten nach 6-8 Minuten erreicht werden sollte. Die maximale Leistungsfähigkeit wurde definiert als die höchste erreichte Belastung, die für mindestens eine Minute gehalten werden konnte. Während der gesamten Untersuchung wurden Leistung (Watt), Sauerstoffaufnahme (l/min) und relative Sauerstoffaufnahme (ml/kg/min) sowie die Atemäquivalente für O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> und die Gesamttrainingszeit (min) kontinuierlich aufgezeichnet. Die Atemäquivalente für O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> beschreiben die Menge an Atemluft, die notwendig ist, um die gewünschte Menge O<sub>2</sub> aufzunehmen oder CO<sub>2</sub> abzugeben. Die Werte resultieren dabei aus der Division des Atemminutenvolumens (l/min) durch die Sauerstoffaufnahme (l/min) beziehungsweise die Kohlenstoffdioxidabgabe (l/min) und sind dimensionslos. Über die Betrachtung der Atemäquivalente erhält der Untersucher somit einen Aufschluss über die ventilatorische Effizienz der Atmung des Patienten.

### **2.4 Statistik**

Alle Werte und Variablen (Mittelwerte, Standardabweichungen, Bereiche) wurden mit den Methoden der deskriptiven Statistik analysiert. Um Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen, wurde im Falle einer Normalverteilung der T-Test und in nicht normalverteilten Gruppen der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Zur Überprüfung einer eventuell vorliegenden Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Der Levene-Test wurde angewendet, um die Gleichheit der Varianz in verschiedenen Gruppen zu bewerten, während der Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Gruppen herangezogen wurde. Als

statistisch signifikant wurden Werte mit einem  $p < 0,05$  festgelegt. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Patienten**

Die Sollwerte für die Untersuchungen der Lungenfunktion wurden auf Basis der anthropometrischen Daten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht) der Patienten und Kontrollen unter Verwendung der im ZAN-System hinterlegten Regressionsgleichungen nach nationalen und internationalen Standards errechnet (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Quanjer et al. 2012).

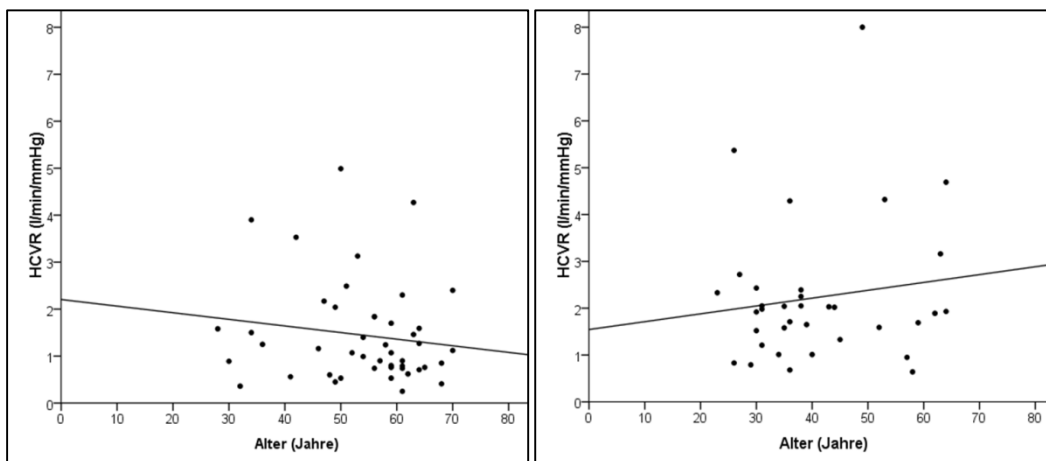
Lungentransplantierte Patienten und gesunde Kontrollen wiesen eine ähnliche Verteilung in Geschlecht, Body Mass Index (BMI) und den Werten der Blutgasanalyse (BGA) auf (Tabelle 1). Klinisch relevante und signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden - wie nicht anders zu erwarten - im Alter und in den erreichten Werten der Spirometrie.

Bezogen auf die BOS-Stadien befanden sich in unserem Kollektiv 16 Lungentransplantierte mit BOS 0, zwölf mit BOS 0-p, elf mit BOS 1, fünf mit BOS 2 und zwei Lungentransplantierte mit dem Stadium BOS 3.

In unseren Analysen konnten wir weder bei den lungentransplantierten Patienten noch bei den gesunden Kontrollen einen klinisch relevanten bzw. signifikanten Zusammenhang zwischen der HCVR und dem Alter beobachten (Abbildung 7).

	Lungentransplantierte	Kontrollen	p-Wert
<b>Anzahl</b>	46 (22 w, 24 m)	35 (14 w, 21 m)	0,48
<b>Alter (Jahre)</b>	54 ± 11	41 ± 12	<0,001
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,41 ± 4,11	24,89 ± 3,98	0,55
<b>FEV<sub>1</sub> Soll (%)</b>	76 ± 22	94 ± 12	<0,001
<b>VC Soll (%)</b>	91 ± 20	105 ± 14	0,001
<b>BGA in Ruhe</b>			
<b>PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	84 ± 13	88 ± 13	0,19
<b>PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	36 ± 4	35 ± 3	0,53
<b>pH</b>	7,42 ± 0,03	7,43 ± 0,02	0,07

**Tabelle 1:** Demographische Daten, Lungenfunktion und Blutgasanalyse der Lungentransplantierten und Kontrollen.



**Abbildung 7:** Kein Zusammenhang zwischen der hyperkapnischen Atemantwort (HCVR) und dem Alter der (**links**) Lungentransplantierten ( $r^2=0,02$ ;  $p=0,34$ ) und (**rechts**) gesunden Kontrollen ( $r^2=0,02$ ;  $p=0,43$ ).

### 3.2 Hyperkapnische Atemantwort

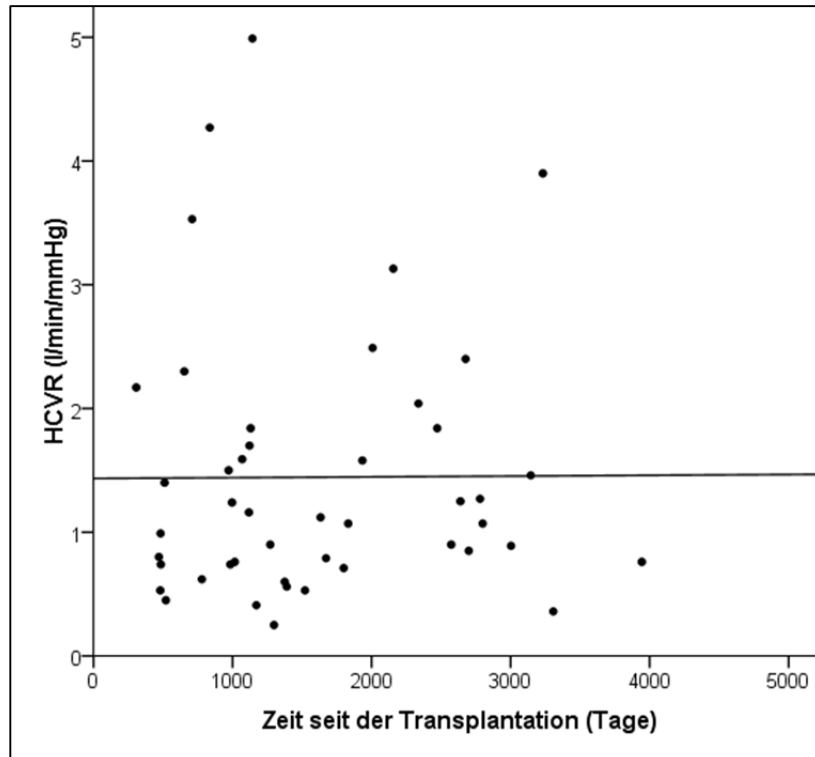
Die hyperkapnische Atemantwort fiel bei der Gruppe der bilateral lungentransplantierten Patienten insgesamt niedriger aus als bei den gesunden Kontrollen (Tabelle 2). Einen signifikanten Unterschied der maximal erreichten Atemminutenvolumina ( $VE_{max}$ ) konnten wir nicht feststellen. Doch fand sich ein unterschiedliches Atemmuster. Die maximal erreichten Atemzugvolumina ( $VT_{max}$ ) erwiesen sich in dem Kollektiv der bilateral Lungentransplantierten als signifikant niedriger gegenüber der Kontrollgruppe, während die maximale Atemfrequenz ( $RR_{max}$ ) während der  $CO_2$ -Rückatmung bei den Lungentransplantierten signifikant höher war. Des Weiteren konnten wir beobachten, dass die beidseitig lungentransplantierten Patienten eine signifikant niedrigere maximale Konzentration an Kohlenstoffdioxid ( $CO_{2max}$ ) innerhalb der Untersuchung erreichten als die gesunden Kontrollen. Zusätzlich wurden während der  $CO_2$ -Rückatmung höhere Werte des Atemwegsokklusionsdruckes ( $P_{0.1}$ ) bei Lungentransplantierten gemessen, wie sie bei erhöhtem Atemantrieb und infolgedessen gesteigerter Atemarbeit vorkommen. Es ließ sich sowohl eine signifikante Korrelation der erreichten Maximalwerte für  $P_{0.1}$  mit dem maximalen Atemzugvolumen ( $r^2=0,14$ ;  $p=0,01$ ) als auch mit der maximalen Atemfrequenz ( $r^2=0,09$ ;  $p=0,05$ ) nachweisen. Wenn man die Werte für die hyperkapnische Atemantwort gegen die Vitalkapazität (VC) der Transplantierten und Kontrollen korrigiert, wird der signifikante Unterschied zwischen den beiden Kollektiven aufgehoben.

	<b>Lungentransplantierte</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>p-Wert</b>
<b>HCVR (l/min/mmHg)</b>	1,44 ± 1,07	2,09 ± 1,14	0,001
<b>VE<sub>max</sub> (l/min)</b>	34,80 ± 10,96	40,08 ± 16,49	0,15
<b>VT<sub>max</sub> (l)</b>	1,80 ± 0,63	2,35 ± 0,84	0,002
<b>RR<sub>max</sub> (1/sec)</b>	24 ± 7	21 ± 8	0,02
<b>CO<sub>2max</sub> (%)</b>	7,30 ± 1,06	8,23 ± 0,81	<0,001
<b>HCVR / VC (l/min/mmHg/l)</b>	0,41 ± 0,26	0,46 ± 0,32	0,457
<b>P0.1<sub>max</sub> (kPa)</b>	1,27 ± 0,69	0,99 ± 0,48	0,06

**Tabelle 2:** Ergebnisse bei der Durchführung der CO<sub>2</sub>-Rückatmung: Hyperkapnische Atemantwort (HCVR), maximales Atemminutenvolumen (VE<sub>max</sub>), maximales Atemzugvolumen (VT<sub>max</sub>), maximale Atemfrequenz (RR<sub>max</sub>), maximale CO<sub>2</sub> Konzentration (CO<sub>2max</sub>) und Atemwegsokklusionsdruck (P0.1) in bilateral lungentransplantierten Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen.

Es fand sich kein Zusammenhang zwischen der hyperkapnischen Atemantwort und der Zeit seit der Lungentransplantation (Abbildung 8) oder dem Grad der chronischen Abstoßungsreaktion, klassifiziert als BOS-Stadium.

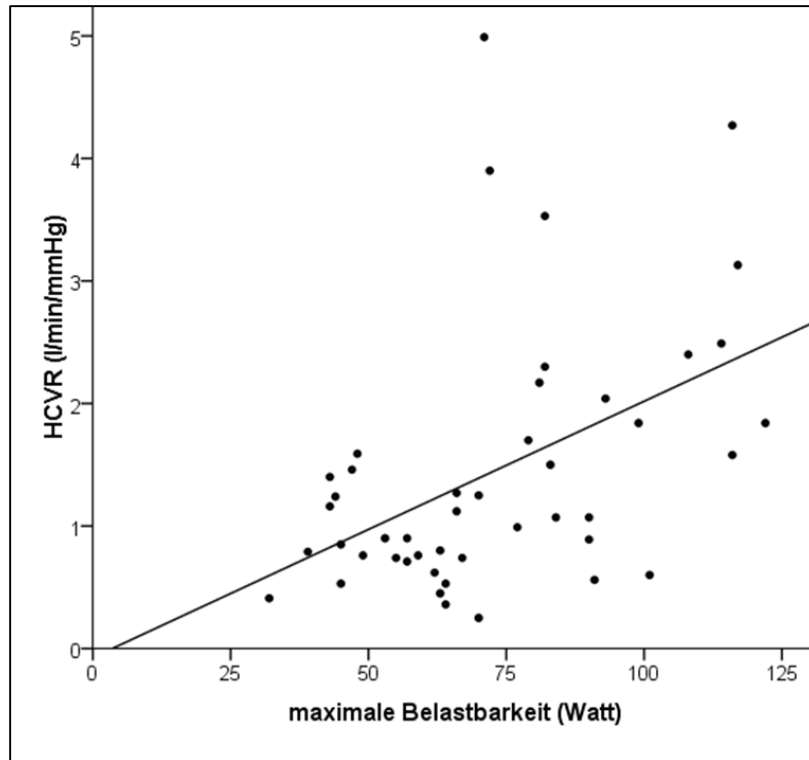
Bei dem Vergleich der hyperkapnischen Atemantwort bezogen auf die Geschlechter zeigte sich tendenziell eine niedrigere Atemantwort bei den Frauen (1,44 ± 0,15 l/min/mmHg) als bei den Männern (1,95 ± 0,19 l/min/mmHg) (p=0,08). Diese Tendenz zeigte sich sowohl in dem Kollektiv der Lungentransplantierten (1,12 ± 0,73 l/min/mmHg vs. 1,74 ± 1,25 l/min/mmHg, p=0,12) als auch bei den gesunden Kontrollen (1,93 ± 0,90 l/min/mmHg vs. 2,19 ± 1,28 l/min/mmHg, p=0,83).



**Abbildung 8:** Die hyperkapnische Atemantwort (HCVR) ist nicht mit der Zeit seit der Lungentransplantation assoziiert ( $r^2=0,000$ ;  $p=0,97$ ) (aus: Scherer et al. 2016).

### 3.3 Spiroergometrische Leistungsfähigkeit

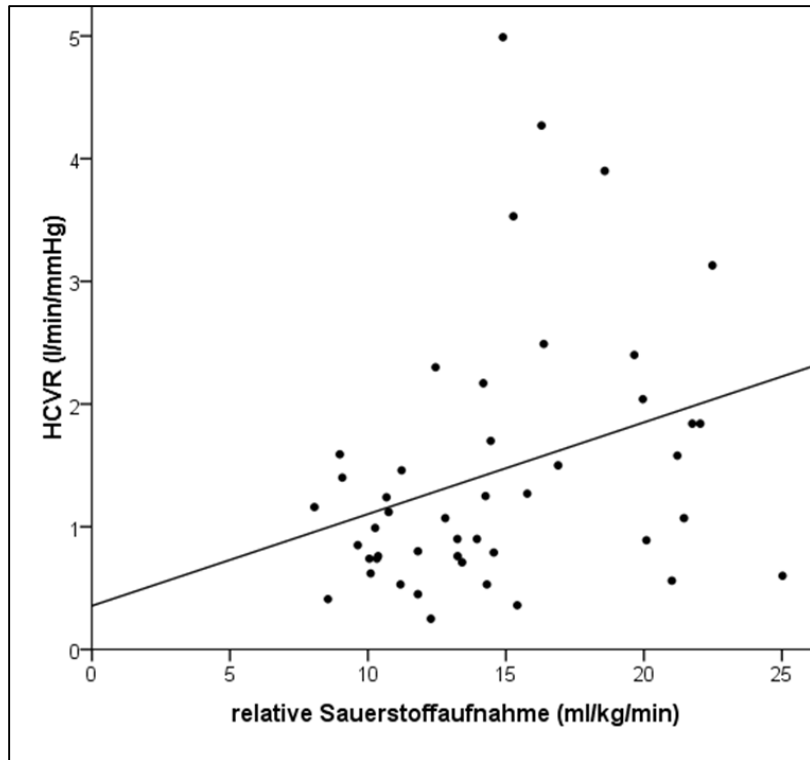
Bezüglich der körperlichen Leistungsfähigkeit der bilateral lungentransplantierten Patienten beobachteten wir in der Spiroergometrie eine signifikante Reduktion der maximal erreichten Belastungskapazität. Nach Lungentransplantation erreichte dieses Kollektiv 49% der berechneten Sollwerte ( $73 \pm 24$  Watt in einem Bereich von 32 bis 122 Watt). Die in der Spiroergometrie ermittelte Belastungskapazität zeigt eine signifikante Korrelation zur hyperkapnischen Atemantwort (Abbildung 9). Ein Anstieg der Leistung um 50 Watt war mit einem Anstieg der hyperkapnischen Atemantwort von 1 l/min/mmHg assoziiert.



**Abbildung 9:** Zusammenhang der hyperkapnischen Atemantwort (HCVR) mit der Belastungskapazität nach bilateraler Lungentransplantation ( $r^2=0,21$ ;  $p=0,001$ ) (aus: Scherer et al. 2016).

Des Weiteren stehen die maximale Sauerstoffaufnahme ( $1,06 \pm 0,29$  l/min;  $r^2=0,21$ ;  $p=0,001$ ) und die maximale relative Sauerstoffaufnahme ( $14,57 \pm 4,40$  l/kg/min;  $r^2=0,09$ ;  $p=0,04$ ) (Abbildung 10) in Zusammenhang mit der hyperkapnischen Atemantwort. Die transplantierten Patienten erreichen hier ebenfalls niedrigere Werte von nur 55% der berechneten Sollwerte für dieses Kollektiv. Auch die Atemäquivalente für  $O_2$  ( $26 \pm 3$ ;  $r^2=0,14$ ;  $p=0,01$ ) und  $CO_2$  ( $28 \pm 3$ ;  $r^2=0,11$ ;  $p=0,02$ ) als Maße für die ventilatorische Effizienz stehen in einem signifikanten Zusammenhang zur hyperkapnischen Atemantwort.





**Abbildung 10:** Assoziation der hyperkapnischen Atemantwort (HCVR) mit der maximalen relativen Sauerstoffaufnahme nach beidseitiger Lungentransplantation ( $r^2=0,09$ ;  $p=0,04$ ).

## 4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Hypothese geprüft, dass die bekanntermaßen verminderte körperliche Leistungsfähigkeit nach bilateraler Lungentransplantation zumindest teilweise erklärt werden kann durch Veränderungen in der Regulation der Atmung infolge der Denervierung beider Lungen bei Durchtrennung beider Hauptbronchien im Rahmen der Anastomosierung der Transplantate. Unserem derzeitigen Kenntnisstand entsprechend ist dies die bislang größte Studie zur Langzeitanalyse einer homogenen Gruppe von bilateral lungentransplantierten Patienten im Hinblick auf hyperkapnische Atemantwort und spiroergometrische Belastungskapazität. Wir haben klinisch relevante neue Erkenntnisse herausgearbeitet und können einige Beobachtungen aus vorangegangenen Studien zu diesem Thema bestätigen. Dabei haben wir zum einen eine signifikante Reduktion der hyperkapnischen Atemantwort nach bilateraler Lungentransplantation im Vergleich zu unserer gesunden Kontrollgruppe beobachtet. Bedeutsam ist dabei insbesondere, dass die verminderte hyperkapnische Atemantwort mit der Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit - in unserer Studie der spiroergometrisch gemessenen Belastungskapazität - und der reduzierten maximalen Sauerstoffaufnahme bei den Lungentransplantierten assoziiert ist. Die in der Literatur beschriebene niedrigere hyperkapnische Atemantwort bei gesunden Frauen im Vergleich zu altersentsprechenden Männern (Sohrabi et al. 2011) findet sich als Trend ebenfalls in unseren beiden Kollektiven, jedoch konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen nachweisen. Darüber hinaus fand sich im Gesamtkollektiv der Transplantierten bei der CO<sub>2</sub>-Rückatmung ein erhöhter P<sub>0.1</sub> als Hinweis auf einen vermehrten Atemantrieb. Bei fehlender Anpassung der Atempumpe durch die von Criée und Laier-Groeneveld (Criée und Laier-Groeneveld 1995) beschriebenen Feedback-Mechanismen zur Protektion von Ermüdungszuständen, zum Beispiel infolge der Denervation, könnte es zu einer ungebremsten Steigerung des Atemantriebes und infolgedessen zu einer rascheren Ermüdung der Atemmuskulatur und somit insgesamt verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit kommen.

In einer longitudinalen Studie mit einem gemischten Kollektiv aus einseitig und beidseitig lungentransplantierten Patienten fanden Trachiotis et al. (Trachiotis et al. 1994) in einem Prä- vs. Postvergleich einen signifikanten Anstieg der hyperkapnischen Atemantwort sowie der Funktion der Atempumpe drei Wochen nach der Transplantation verglichen mit den präoperativen Untersuchungen. Einen signifikanten Unterschied zwischen dem gemischten Kollektiv der Lungentransplantierten und einer Kontrollgruppe, bestehend aus zehn gesunden Probanden, konnte zu diesem frühen Zeitpunkt jedoch nicht gefunden werden. Hieraus wurde geschlossen, dass von einer Normalisierung der Atemregulation schon innerhalb von drei Wochen nach der Transplantation auszugehen sei. Es muss jedoch hervorgehoben werden, dass in diesem heterogenen Kollektiv bei den nur einseitig transplantierten Patienten keine komplette Lungendeneration vorgelegen hat. In einer Folgestudie haben Trachiotis et al. während der Untersuchung der CO<sub>2</sub>-Rückatmung einen Unterschied innerhalb der Regulation der Atmung zwischen Transplantierten und gesunden Kontrollen gefunden. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen beobachteten die Autoren im Kollektiv der Lungentransplantierten jedoch eine Steigerung des Atemminutenvolumens durch eine Steigerung des Atemzugvolumens, anstelle einer Steigerung der Atemfrequenz, wie wir sie bei unseren Lungentransplantieren nachgewiesen haben (Trachiotis et al. 1994). Wir vermuten, dass diese im Vergleich zu unserer Studie gegensätzlichen Ergebnisse durch die unterschiedlichen Auswahlkriterien bei dem Einschluss der Lungentransplantierten in die Studie durch die verschiedenen Arbeitsgruppen zustande gekommen sind. In der Studie von Trachiotis et al. bestand das Kollektiv zu 50% aus Patienten nach einseitiger Lungentransplantation, bei denen man nicht von der kompletten Denervation der Lungen ausgehen kann. Ähnlich unserer Studie haben Frost et al. (Frost et al. 1992) die hyperkapnische Atemantwort in einem Kollektiv von nur bilateral lungentransplantierten Patienten untersucht. In dieser Studie wurde die CO<sub>2</sub>-Rückatmung in einer Gruppe aus zehn beidseitig lungentransplantierten Patienten vier bis 24 Monate nach der Transplantation durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit Ergebnissen aus vorangegangenen Studien zur hyperkapnischen

Atemantwort nach Herz-Lungen-Transplantation verglichen. Die Arbeitsgruppe berichtete ähnliche Werte in der CO<sub>2</sub>-Rückatmung verglichen mit den Untersuchungen unseres Kollektivs. Durch die unterschiedlichen Studiendesigns und die Intention des Vergleichs von verschiedenen Transplantations-Prozeduren in dieser Studie fehlt hier ein Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Insofern ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse unserer Studie mit den Ergebnissen sowohl von Trachiotis et al. als auch mit Frost et al. nicht ohne weiteres möglich. Eine Bekräftigung des von uns vermuteten Einflusses der Denervation auf die Leistungsfähigkeit der Transplantierten erfahren wir im Vergleich mit den Ergebnissen von Schwaiblmair et al. (Schwaiblmair et al. 1999), die sowohl nach Herztransplantationen als auch nach Herz-Lungen-Transplantationen Hinweise auf eine Denervation fanden.

Allgemein ist die Studienlage zur hyperkapnischen Atemantwort auch nach Herz-Lungen-Transplantation - und damit kompletter Denervation von Herz und Lungen - ebenfalls widersprüchlich. Duncan et al. (Duncan et al. 1991) berichten von normalen Werten in der hyperkapnischen Atemantwort nach Herz-Lungen-Transplantation, während Sanders et al. (Sanders et al. 1989) eine signifikante Reduktion der hyperkapnischen Atemantwort nach der Transplantation beschreibt.

Mögliche Ursachen für die diskrepanten Untersuchungsergebnisse sind Unterschiede in den Operationstechniken (z.B. Sternotomie vs. bilateral thoracosternotomy vs. clamshell incision mit daraus resultierenden Abweichungen in der Durchtrennung relevanter Nervenstränge), einseitige vs. beidseitige Lungen-Transplantation, verschiedenen Zeitpunkte nach der Transplantation und damit möglicherweise wechselnd effektiver Reinnervation zumindest einzelner Nervenfasern und Unterschiede in der notwendigen Medikation (z.B. Immunsuppressiva und andere zentral wirksame Medikamente). Auch postoperative Komplikationen wie die Bildung von Pleuraschwarten weisen Auswirkungen auf die Atemmechanik in Sinne einer restriktiven Ventilationsstörung auf (Konietzko et al. 1976). Die Arbeitsgruppe von Konietzko konnte bei Vorliegen von Pleuraschwarten eine reduzierte körperliche Belastbarkeit nachweisen, welche

durch das Unvermögen einer adäquaten Steigerung des Atemzugvolumens in Verbindung mit einer Hyperventilation des anatomisch vergrößerten Totraumes begründet werden kann.

Die Veränderung in der Regulation der Atmung und das daraus resultierende abweichende Atmungsmuster nach der Lungentransplantation könnte ferner auf den von Estenne beschriebenen obstruktiven Effekt an den Atemwegen durch Infektionen und bronchiale Hyperreagibilität als Folge beispielsweise durchgemachter bronchialer Infektionen und der unterschiedlich ausgeprägten Denerverierung (Estenne 1996) zurückzuführen sein. Die signifikante Verminderung der  $FEV_1$  in unserem Kollektiv der Lungentransplantierten verglichen mit den gesunden Probanden spricht für das Vorliegen einer variablen Obstruktion.

Zwar wurden in unserem Kollektiv Patienten mit Obstruktion im Rahmen eines Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) eingeschlossen, doch fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Stadium der chronischen Abstoßungsreaktion und der hyperkapnischen Atemantwort. Dennoch bedarf die Frage, ob durch eine medikamentöse Therapie der Obstruktion und die zentrale Wirkung dieser Medikamente die hyperkapnische Atemantwort und körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten verbessert werden könnte, noch weiterer Untersuchungen.

Rebuck et al. (Rebuck et al. 1974) schlugen eine Korrektur der hyperkapnischen Atemantwort in Bezug auf die Vitalkapazität der Probanden vor. Die Tatsache, dass nach dieser Korrektur in unserem Kollektiv kein signifikanter Unterschied der HCVR zwischen den bilateral Lungentransplantierten und der Kontrollgruppe zu beobachten war, steht in Zusammenhang mit der Reduktion der Vitalkapazität gegenüber dem individuellen Sollwert nach der Transplantation. Dies verdeutlicht zusätzlich die mangelnde Fähigkeit der beidseitig lungentransplantierten Patienten zu einer adäquaten Steigerung des maximalen Atemzugvolumens auf den definierten Atemstimulus „körperliche Belastung“ hin. In der Spiroergometrie findet sich eine verminderte ventilatorische Effizienz, wobei die ungenügende Fähigkeit zur adäquaten Steigerung des Atemzugvolumens durch eine übermäßige Steigerung der Atemfrequenz kompensiert wird,

um dennoch ein adäquates Atemminutenvolumen aufrecht zu halten. Aus Sicht der Atemmechanik und des Wirkungsgrades der Atempumpe ist dieses Atemmuster jedoch weniger effektiv und zudem mit mehr Energieaufwand verbunden als eine Atmung mit tieferen Atemzügen und niedrigerer Atemfrequenz. Suhling et al. (Suhling et al. 2013) fanden in einer Gruppe von 52 lungentransplantierten Patienten mit CLAD ebenfalls 22 Patienten mit einer verminderten Leistungsfähigkeit, bei denen eine pathologische Funktion der Atemmuskulatur festgestellt werden konnte. Diese Patienten wiesen im Vergleich zu den Transplantierten mit normaler Leistungsfähigkeit signifikant niedrigere Vitalkapazitäten und signifikant höhere Werte für P0.1 auf. Diese Befunde stehen im Einklang mit der verminderten Belastungskapazität der bilateral Lungentransplantierten in unserem Kollektiv und geben ebenfalls einen Hinweis auf die schnellere Erschöpfung der Atemmuskulatur bei zunehmender Belastung nach der Transplantation.

Den Zusammenhang der Leistungsfähigkeit mit der hyperkapnischen Atemantwort analysierten Kelley et al. (Kelley et al. 1984) in einer Gruppe von 13 untrainierten gesunden Probanden. Nach der Trennung der Studiengruppe in zwei Untergruppen - eine Trainingsgruppe und eine Kontrollgruppe - konnte nach einer Trainingseinheit von sieben Monaten eine signifikant höhere hyperkapnische Atemantwort verglichen mit der Kontrollgruppe festgestellt werden. Diese Studie verdeutlicht den ausgeprägten Zusammenhang der hyperkapnischen Atemantwort mit dem Trainingszustand und dem Wirkungsgrad der Atemmuskulatur bzw. der Atempumpe. Somit könnte das körperliche Training der Patienten nach stattgefundenener Lungentransplantation einen wichtigen Beitrag leisten im Hinblick auf die Kompensation der auch in unserer Studie reduzierten Belastungskapazität in der Spiroergometrie, die mit der Verminderung der HCVR korreliert.

Zahlreiche groß angelegte Studien haben von einem geschlechtsspezifischen Einfluss auf die hyperkapnische Atemantwort bei gesunden Probanden berichtet. Bei Männern wurden in zahlreichen Studien signifikant höhere Werte in der hyperkapnischen Atemantwort im Vergleich zu Frauen beobachtet (Patrick and

Howard 1972, Aitken et al. 1986, Sohrabi et al. 2011). Im Kollektiv der lungen-transplantierten innerhalb unserer Studie fand sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied. Des Weiteren wurden als Ausdruck der hormoninduzierten Hyperventilation bei Frauen zu Beginn der Untersuchung niedrigere Werte in der endexpiratorischen Kohlenstoffdioxidkonzentration ( $PET_{CO_2}$ ) festgestellt, woraus eine durch den erhöhten Atemtrieb zu begründende steilere Gerade während der  $CO_2$ -Rückatmung bei den weiblichen Teilnehmerinnen resultierte (Patrick and Howard 1972, White et al. 1983). White und Kollegen konnte eine Tendenz zu höheren Werten in der hyperkapnischen Atemantwort in der lutealen Phase des weiblichen Zyklus verglichen mit denen der folliculären Phase beobachten (White et al. 1983). Diese Beobachtung sind konform mit den Ergebnissen von Schoene et al. (Schoene et al. 1981), die Frauen in der lutealen und folliculären Phase miteinander verglichen und dabei signifikant höhere Werte der hyperkapnischen Atemantwort in der lutealen Phase fanden. White und Kollegen konnten des Weiteren zeigen, dass Progesteron eine Hyperventilation induziert (White et al. 1983). Es resultieren daraus niedrigere Ausgangswerte für die endexpiratorische Kohlenstoffdioxidkonzentration ( $PET_{CO_2}$ ) in der  $CO_2$ -Rückatmung. Welchen Einfluss Hormone auf die HCVR bei den Frauen in unserem Kollektiv haben, lässt sich retrospektiv nicht mehr feststellen.

Dass sich in unserem homogenen Kollektiv ausschließlich bilateral lungen-transplantierten Patienten befanden, ist eine große Stärke unserer Studie, da diese Technik anders als die unilaterale Transplantation immer mit einer kompletten Denervation beider Lungen einhergeht. Außerdem handelt es sich in unserem Studienkollektiv um die bisher größte Gruppe von Transplantationspatienten, bei denen die hyperkapnische Atemantwort untersucht wurde. Daher waren wir in der Lage, die Streubreite der hyperkapnischen Atemantwort in der Gruppe der Transplantierten und zwischen den gesunden Kontrollen festzustellen und das unterschiedliche Atmungsmuster besser zu charakterisieren. Darüber hinaus erlaubte uns die Untersuchung einer großen Kontrollgruppe vorangegangene Erkenntnisse anderer Arbeitsgruppen, sowohl bei Patienten nach Lungentransplantation als auch bei den gesunden Probanden, zu vergleichen - und im Wesentlichen zu bestätigen.

Allerdings weist unsere Studie auch einige Limitationen auf. Da wir allerdings eine explorative Studie durchführten und auf eine Fallzahlplanung verzichteten, kann aufgrund der in unserer Untersuchung festgestellten Nähe zur Signifikanzschwelle von  $<0,05$  ein Fehler 2. Art nicht ausgeschlossen werden, sodass sich bei Erhöhung der Fallzahl ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen einstellen könnte. Darüber hinaus analysierten wir in keinem der beiden Kollektive die Phase des weiblichen Zyklus. Jedoch erreichten zumindest in dem Kollektiv der Lungentransplantierten die meisten Frauen bereits ihre Menopause, sodass hier ein Einfluss der potentiellen hormonellen Faktoren vernachlässigt werden kann. Der Einfluss von Koffein auf die hyperkapnische Atemantwort erweist sich auch in der Literatur als widersprüchlich. Einige Studien zeigten einen Effekt in Form einer Steigerung der Atemfrequenz während der  $\text{CO}_2$ -Rückatmung (John Haldi 1944, Martinet and Debry 1992), wohingegen andere Studien keinen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Koffein und der Atemregulation herstellen konnten (McClaran and Wetter 2007). Dass wir den Koffeinkonsum und die Einnahme von Theophyllinpräparaten mit vergleichbarer Wirkung nicht erfasst haben, ist deshalb wahrscheinlich im Hinblick auf die Ergebnisse unserer Studie von untergeordneter Bedeutung.

Insgesamt zeigt unsere Studie, dass die körperliche Leistungsfähigkeit nach bilateraler Lungentransplantation in Zusammenhang mit der hyperkapnischen Atemantwort steht, was die aus der Literatur bekannte verminderte Leistungsfähigkeit und verminderte Sauerstoffaufnahme nach der Lungentransplantation erklären könnte (Schwaiblmair et al. 1999). Darüber hinaus ist die hyperkapnische Atemantwort der beidseitig lungentransplantierten Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden erniedrigt und wir konnten Unterschiede im Atmungsmuster zwischen beiden Gruppen erkennen. Eine weitere Erklärung für die in der Spiroergometrie verminderte Belastungskapazität ergibt sich nach unserer Meinung auch aus der erhöhten Atemarbeit, die bei vermindertem Atemzugvolumen und kompensatorisch erhöhter Atemfrequenz zur Aufrechterhaltung des Atemminutenvolumens geleistet werden muss.



## 5. Zusammenfassung

In der aktuellen Studie wollten wir die Atemregulation nach bilateraler Lungentransplantation mit gesunden Probanden vergleichen, um den Einfluss der Denervation der Lungen auf die bekanntermaßen verminderte Leistungsfähigkeit zu untersuchen. Bei 46 bilateral lungentransplantierten Patienten mit unterschiedlichen Indikationen zur Transplantation führten wir eine Bodyplethysmographie, Blutgasanalyse, Spiroergometrie und CO<sub>2</sub>-Rückatmung mit Messung der Atempumpe durch und verglichen die Ergebnisse mit der Spirometrie, Blutgasanalyse und CO<sub>2</sub>-Rückatmung von 35 gesunden Probanden. Die CO<sub>2</sub>-Rückatmung stellt eine Untersuchungsmethode zur Messung der chemischen Atemregulation dar, bei der die Atmung des Patienten innerhalb eines geschlossenen Systems stattfindet, sodass es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Kohlenstoffdioxidkonzentration in der Atemluft und daraus resultierend zur Steigerung des Atemminutenvolumens - der hyperkapnischen Atemantwort - kommt. Die in der Literatur beschriebene verminderte Leistungsfähigkeit der Lungentransplantierten konnten wir bestätigen. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang von Belastbarkeit, maximaler Sauerstoffaufnahme und Atemeffizienz mit der hyperkapnischen Atemantwort. Bei dem Vergleich der hyperkapnischen Atemantwort lungentransplantierten Patienten und gesunder Probanden zeigte sich diese vermindert. Des Weiteren ergaben sich Unterschiede des Atemmusters im Sinne einer Steigerung des Atemminutenvolumens durch Steigerung der Atemfrequenz anstelle des Tidalvolumens. Dieses Unvermögen der adäquaten Steigerung des Tidalvolumens könnte auf die Denervation zurückzuführen sein und führt zu einer erhöhten Atemarbeit, welche die Einschränkung der Leistungsfähigkeit erklären könnte. Des Weiteren zeigten sich in der Messung des Mundverschlussdruckes zur Darstellung der Atemarbeit erhöhte Werte bei den Transplantierten im Vergleich zum Normalkollektiv, welche auf eine schnellere Ermüdbarkeit der Atemmuskulatur durch fehlende Feedbackmechanismen als Schutz vor Ermüdung schließen lässt. Der Zusammenhang der Atemregulation mit der körperlichen Leistungsfähigkeit lässt eine Steigerung der Belastbarkeit durch gezieltes Training der Atmung nach der Transplantation vermuten.

## Literaturverzeichnis

1. Aitken, M. L., Franklin, J. L., Pierson, D. J. and Schoene, R. B., (1986): Influence of body size and gender on control of ventilation. *J Appl Physiol* (1985), 60, 1894-1899.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Leitlinien Spiroergometrie 2015, Registernummer 020 – 017, Online-Publikation; <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-017.html>.
3. Criée, C. P. und Laier-Groeneveld, G. (1995): Die Atempumpe: Atemmuskulatur und intermittierende Selbstbeatmung; New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart.
4. Dudley, K. A. and El-Chemaly, S., (2012): Cardiopulmonary exercise testing in lung transplantation: a review. *Pulmonary medicine*, 2012, 237852.
5. Duffin, J., (2010): The role of the central chemoreceptors: a modeling perspective. *Respir Physiol Neurobiol*, 173, 230-243.
6. Duncan, S. R., Kagawa, F. T., Starnes, V. A. and Theodore, J., (1991): Hypercarbic ventilatory responses of human heart-lung transplant recipients. *Am Rev Respir Dis*, 144, 126-130.
7. Estenne, M., (1996): [Functional respiratory physiology and pathophysiology of lung transplant patients]. *Rev Mal Respir*, 13, 5-14.
8. Fahlke, C. H., Linke, W., Raßler, B. und Wiesner, R. (2008): Taschenatlas Physiologie; München: Elsevier GmbH.
9. Force, E. R. S. Task, Palange, P., Ward, S. A., Carlsen, K. H., Casaburi, R., Gallagher, C. G., Gosselink, R., O'Donnell, D. E., Puente-Maestu, L., Schols, A. M., Singh, S. and Whipp, B. J., (2007): Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*, 29, 185-209.
10. Frost, A. E., Zamel, N., McClean, P., Grossman, R., Patterson, G. A. and Maurer, J. R., (1992): Hypercapnic ventilatory response in recipients of double-lung transplants. *Am Rev Respir Dis*, 146, 1610-1612.
11. Haldane, J. S. and Lorrain Smith, J., (1892): The physiological effects of air vitiated by respiration. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 1, 168-186.

12. Haldi, J., Bachmann, G., Ensor, C. and Wynn, W., (1944): The effects on respiratory metabolism produced by equal amounts of caffeine in the form of coffee, tea and the pure alkaloid. *J Nutr*, 27, 287-293.
13. Kelley, M. A., Laufe, M. D., Millman, R. P. and Peterson, D. D., (1984): Ventilatory response to hypercapnia before and after athletic training. *Respir Physiol*, 55, 393-400.
14. Konietzko, N., Schlehe, H., Rühle, K.H., Brandstetter, J. and Mathys, H., (1976): Kardiopulmonale Funktionsstörungen in Ruhe und unter körperlicher Belastung bei Patienten mit einseitiger Pleuraschwarte. *Pneumologie Suppl.*, 105-113.
15. Lease, E. D. and Zaas, D. W., (2011): Update on infectious complications following lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med*, 17, 206-209.
16. Martinet, Y. and Debry, G., (1992): [Effects of coffee on the respiratory system]. *Rev Mal Respir*, 9, 587-592.
17. McClaran, S. R. and Wetter, T. J., (2007): Low doses of caffeine reduce heart rate during submaximal cycle ergometry. *J Int Soc Sports Nutr*, 4, 11.
18. Milic-Emili, J., Whitelaw, W. A. and Derenne, J. Ph., (1975): Occlusion pressure – a simple measure of the respiratory center's output. *New Engl J Med*, 293, 1029-1030.
19. Patrick, J. M. and Howard, A., (1972): The influence of age, sex, body size and lung size on the control and pattern of breathing during CO<sub>2</sub> inhalation in Caucasians. *Respir Physiol*, 16, 337-350.
20. Quanjer, P. H., Hall, G. L., Stanojevic, S., Cole, T. J. and Stocks, J., (2012): Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations. Global Lungs Initiative. *Eur Respir J*, 40, 190-197.
21. Read, D. J., (1967): A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med*, 16, 20-32.
22. Rebuck, A. S., Rigg, J. R., Kangalee, M. and Pengelly, L. D., (1974): Control of tidal volume during rebreathing. *J Appl Physiol*, 37, 475-478.
23. Ruttens, D., Verleden, S. E., Bijmans, E. M., Winckelmans, E., Gottlieb, J., Warnecke, G., Meloni, F., Morosini, M., Van Der Bij, W., Verschuuren, E. A., Sommerwerck, U., Weinreich, G., Kamler, M., Roman, A., Gomez-Olles,

- S., Berastegui, C., Benden, C., Holm, A. M., Iversen, M., Schultz, H. H., Lujik, B., Oudijk, E. J., Kwakkel-van Erp, J. M., Jaksch, P., Klepetko, W., Kneidinger, N., Neurohr, C., Corris, P., Fisher, A. J., Lordan, J., Meachery, G., Piloni, D., Vandermeulen, E., Bellon, H., Hoffmann, B., Vinneau, D., Hoek, G., de Hoogh, K., Nemery, B., Verleden, G. M., Vos, R., Nawrot, T. S. and Vanaudenaerde, B. M., (2017): An association of particulate air pollution and traffic exposure with mortality after lung transplantation in Europe. *Eur Respir J*, 49, doi: 10.1183/13993003.00484-2016
24. Sanders, M. H., Owens, G. R., Sciruba, F. C., Rogers, R. M., Paradis, I. L., Griffith, B. P. and Hardesty, R. L., (1989): Ventilation and breathing pattern during progressive hypercapnia and hypoxia after human heart-lung transplantation. *Am Rev Respir Dis*, 140, 38-44.
25. Scherer, M. J., Weinreich, G., Kleibrink, B. E., Rabis, T., Kamler, M., Teschler, H. and Sommerwerck, U., (2016): Decreased hypercapnic ventilatory response in long-term lung transplant recipients is associated with exercise impairment. *Lung*, 194, 563-569.
26. Schoene, R. B., Robertson, H. T., Pierson, D. J. and Peterson, A. P., (1981): Respiratory drives and exercise in menstrual cycles of athletic and nonathletic women. *J Appl Physiol*, 50, 1300-1305.
27. Schwaiblmair, M., von Scheidt, W., Überfuhr, P., Reichart, B. and Vogelmeier, C. (1999): Lung function and cardiopulmonary exercise performance after heart transplantation: influence of cardiac allograft vasculopathy. *Chest*, 116, 332-339.
28. Schwaiblmair, M., von Scheidt, W., Überfuhr, P., Ziegler, S., Schwaiger, M., Reichart, B. and Vogelmeier, C. (1999): Functional Significance of Cardiac Reinnervation in Heart Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant*, 18, 838-845.
29. Schwaiblmair, M., Reichenspurner, H., Müller, C., Briegel, J., Fürst, H., Groh, J., Reichart, B. and Vogelmeier, C. (1999): Cardiopulmonary Exercise Testing Before and After Lung and Heart-Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, 159, 1277-1283.

30. Sohrabi, A. K., Scholtes, M., Moellenbeck, S., Becker, H., Koehler, U. and Gross, V. (2011): Bestimmung der hyperkapnischen Atemantwort bei postmenopausalen Frauen im Vergleich zu Männern. *Pneumologie*, 65, A14.
31. Suhling, H., de Wall, C., Rademacher, J., Greer, M., Boemke, A., Dettmer, S., Haverich, A., Warnecke, G., Welte, T. and Gottlieb, J., (2013): Low exercise tolerance correlates with reduced inspiratory capacity and respiratory muscle function in recipients with advanced chronic lung allograft dysfunction. *Transplant*, 95, 1045-1050.
32. The International Society for Heart and Lung Transplantation, Heart/Lung Registry Slides: Adult Lung Transplantation Statistics 2014. Online-Publikation; <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry&year=2014>; Folie 26.
33. Trachiotis, G. D., Knight, S. R., Hann, M., Pohl, M. S., Patterson, G. A., Cooper, J. D. and Trulock, E. P., (1994): Respiratory responses to CO<sub>2</sub> re-breathing in lung transplant recipients. *Ann Thorac Surg*, 58, 1709-1717.
34. Trachiotis, G. D., Knight, S. R., Pohl, M. S., Patterson, G. A., Cooper, J. D. and Trulock, E. P., (1994): Tidal volume and respiratory rate changes during CO<sub>2</sub> re-breathing after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 58, 1718-1720.
35. Verleden, G. M., Raghu, G., Meyer, K. C., Glanville, A. R. and Corris, P., (2014): A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*, 33, 127-133.
36. Walterspacher, S., Schlager, D., Walker, D. J., Muller-Quernheim, J., Windisch, W. and Kabitz, H. J., (2013): Respiratory muscle function in interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 42, 211-219.
37. White, D. P., Douglas, N. J., Pickett, C. K., Weil, J. V. and Zwillich, C. W., (1983): Sexual influence on the control of breathing. *J Appl Physiol*, 54, 874-879.
38. Yusem, R. D., Edwards, L. B., Kucheryavaya, A. Y., Benden, C., Dipchand, A. I., Goldfarb, S. B., Levvey, B. J., Lund, L. H., Meiser, B., Rossano, J.W. and Stehlik, J., (2015): The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-Second Official Adult Lung and Heart-

Lung Transplant Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. J Heart Lung Transplant, 32, 965-978.

## Anhang

### Abkürzungsverzeichnis

$\alpha$ 1-ATD = Alpha-1-antitrypsin deficiency = Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

BGA = Blutgasanalyse

BMI = Body Mass Index

BOS = Bronchiolitis obliterans syndrome

CF = cystische Fibrose

CLAD = Chronic lung allograft dysfunction = chronische Abstoßungsreaktion

CO<sub>2</sub> = Kohlenstoffdioxid

CO<sub>2max</sub> = maximal erreichte Konzentration an Kohlenstoffdioxid

COPD = Chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

FEV<sub>1</sub> = Forced expiratory pressure in 1 second = Einsekundenkapazität

HCVR = Hypercapnic ventilatory response = Hyperkapnische Atemantwort

ILD = Interstitial lung disease = interstitielle Lungenerkrankung

ISHLT = The International Society for Heart and Lung Transplantation

LAS = Lung allocation score

N<sub>2</sub> = Stickstoff

O<sub>2</sub> = Sauerstoff

P 0.1 = Atemwegsokklusionsdruck

PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie

pCO<sub>2</sub> = Kohlenstoffdioxidpartialdruck

PET<sub>CO2</sub> = endexpiratorische Konzentration von Kohlenstoffdioxid

pO<sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck

RAS = Restrictive allograft syndrome

$RR_{\max}$  = maximal erreichte Atemfrequenz

TLC = Total lung capacity = Totale Lungenkapazität

VC = Vitalkapazität

VE = Atemminutenvolumen

$VE_{\max}$  = maximal erreichtes Atemminutenvolumen

$VT_{\max}$  = maximal erreichtes Atemzugvolumen



## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei einigen Menschen bedanken, die mich im Laufe meines Medizinstudiums und vor allem während der Arbeit an meiner Promotion unterstützt haben.

Zunächst möchte ich meiner Familie herzlich dafür danken, dass sie mich immer bestätigt hat, meinen Kindheitstraum zu erfüllen und Ärztin zu werden. Auch während meiner Forschungszeit erhielt ich von meiner Familie die nötige Unterstützung und Gelegenheit, Erfahrungen zu diskutieren. Im gleichen Atemzug möchte ich meinem Ehemann Dominik Scherer danken, der nicht nur diese Arbeit Korrektur gelesen und mich immer wieder zur Weiterarbeit motiviert, sondern auch als Unterstützung zu mehreren meiner Kongresse begleitet und sich wiederholte Male meine Vorbereitungen für diese angehört hat.

Vielen Dank an die Studienabteilung der Ruhrlandklinik Essen für die Unterstützung während meiner Arbeit als Doktorandin. Die breit gefächerte Studienplanung von Frau Dr. Urte Sommerwerck und die fabelhafte Betreuung ihrer Arbeitsgruppe sowie ihr guter Draht zu den von der Ruhrlandklinik betreuten Lungentransplantierten ermöglichte mir die Studie mit einer so großen Fallzahl. Großer Dank gilt Dr. Gerhard Weinreich, der mir eine Einführung in die Statistik zur selbstständigen Arbeit mit den Ergebnissen meiner Forschung gab und bei sämtlichen Herausforderungen bei der Auswertung tatkräftig zur Seite stand. Dr. Björn Kleibrink als Studienarzt stand vor allem zu Beginn meiner Arbeit für Fragen zur Verfügung, jedoch auch später zur Besprechung und Diskussion meiner aktuellen Ergebnisse. Ohne das Interesse meines Doktorvaters Prof. Dr. Helmut Teschler an dem Thema der CO<sub>2</sub>-Rückatmung sowie die Betreuung und Diskussion während meiner Forschungsarbeit, wäre eine Promotion gar nicht erst möglich gewesen. Des Weiteren bin ich dankbar für die Wertschätzung meiner Arbeit, welche ich innerhalb dieser Arbeitsgruppe erfahren durfte, und die daraus resultierende Möglichkeit zur Teilnahme und Unterstützung bei zahlreichen Kongressen, um dort die Ergebnisse meiner Doktorarbeit diskutieren und am Ende in der Fachzeitschrift LUNG publizieren zu können.

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.