

Christian-Marcus Baumgärtner

Dr. med.

## **Klinische Relevanz von surfactant Protein-B und soluble TWEAK als neue Biomarker bei akuten und chronischen kardiopulmonalen Erkrankungen**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Evangelos Giannitsis

Im ersten Teil dieser Hypothesen-generierenden Studie wurde versucht, den potentiellen Nutzen von sTWEAK als Prädiktor des Schweregrads der Erkrankung bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie zu evaluieren. An 95 Patienten mit stabiler PAH wurde daher eine retrospektive Analyse der sTWEAK-Serumspiegel durchgeführt. In früheren Studien konnte nachgewiesen werden, dass es die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz vorherzusagen vermag. Pulmonal-arterielle Hypertonie ist eine verheerende Erkrankung, bei der die rechtsventrikuläre Funktion die wichtigste Determinante für die Einschätzung der Prognose ist. Für alle hier untersuchten Patienten standen Daten der hämodynamischen Parameter, Biomarker und funktionelle Belastungstests zur Verfügung. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die Patienten mit PAH signifikant erniedrigte sTWEAK-Spiegel [Median: 314 ng/l (Interquartilsabstand: 217 ng/l - 473 ng/l) vs. 405 ng/l (321 ng/l - 496 ng/l); PAH vs. Kontrollgruppe;  $p < 0,0001$ ]. sTWEAK korrelierte invers mit den NYHA-Klassen, dem pulmonal-arteriellen Druck, dem pulmonalen Gefäßwiderstand, NT-proBNP und hs-Troponin T-Spiegeln. Darüber hinaus korrelierte es direkt mit dem Herzindex (CI), der verminderten Strecke im 6-Minuten-Gehtest und der maximalen Sauerstoffaufnahme (peak oxygen consumption). Die ROC-Kurven-Analyse von sTWEAK bei PAH-Patienten ergab einen Cutoff-Wert von 306 ng/l. Ab diesem Wert kann prädiktiv eine reduzierte körperliche Belastbarkeit (6-Minuten-Gehtest  $< 300$  m) vorhergesagt werden. sTWEAK zeigte dabei eine ähnlich prädiktive Wertigkeit wie das bisher etablierte NT-proBNP. Intraindividuelle serielle Auswertungen von sTWEAK zeigte das Potenzial dieses Biomarkers als Follow-up-Marker bei Patienten mit PAH. In dieser Arbeit korrelierte sTWEAK eng mit hämodynamischen, funktionalen und serologischen Outcome-Indizes bei Patienten mit PAH. Weitere prospektive Studien sind jedoch notwendig, um die Rolle von sTWEAK als potentiellen Biomarker bei Patienten mit PAH zu evaluieren.

Der zweite Teil dieser Arbeit hatte zum Ziel, an einem gesunden Referenzkollektiv einen Normbereich für das im Blutserum zirkulierende surfactant Protein-B zu definieren. Es handelt sich dabei um ein Protein, welches von spezialisierten Typ II Alveolarepithelzellen synthetisiert und anschließend in den Alveolarraum abgegeben wird. Bereits in den 70er Jahren konnte nachgewiesen werden, dass das surfactant ganz eigene und sehr spezifische Proteine enthält. In letzter Zeit ist die Bestimmung der surfactant Proteine in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt, da sie sehr lungenspezifisch sind. Unter

bestimmten Bedingungen können diese Proteine die alveolo-kapilläre Barriere überwinden und anschließend im Blutserum nachgewiesen werden. Daher wurden bei einer Vielzahl von Patienten mit heterogenen Lungenerkrankungen die Blutspiegel für surfactant Protein-B bestimmt, mit dem Ziel, Zusammenhänge zwischen Lungenerkrankungen und dem Verhalten von SP-B zu untersuchen.

Die Untersuchung des Referenzkollektivs, bestehend aus 141 gesunden Probanden, offenbarte für C-Fragment proSP-B einen Medianwert von 72,76 ng/ml (IQR: 52,97 ng/ml – 106,83 ng/ml) und für proSP-B von 42,5 ng/ml (IQR: 30,75 ng/ml – 61,31 ng/ml); ( $p < 0,001$ ). Bei der weiteren Bestimmung von SP-B in der Untersuchungsgruppe konnte gezeigt werden, dass nahezu alle untersuchten (kardio-) pulmonalen Erkrankungen zu einer Erhöhung des zirkulierenden SP-B führten. Lediglich die Werte für Asthma bronchiale und Lungenarterienembolie lagen in unmittelbarer Nähe zum zuvor bestimmten Referenzbereich. Signifikante Korrelationen zwischen der Höhe der bestimmten SP-B Werte und einzelnen Erkrankungen konnte nicht festgestellt werden. Auch eine direkte Korrelation zwischen zuvor bestimmten funktionellen Parametern (Lungenfunktions-Befund, Echobefund, Nierenfunktion) und SP-B konnte nicht nachgewiesen werden. Die Blutkonzentration von SP-B wird jedoch durch Alter, Entzündungskonstellation und kardialer Funktionseinschränkung beeinflusst, was den klinischen Einsatz und die Interpretation der Werte erschwert.

Zu guter Letzt wurde die diagnostische Performanz von SP-B bei heterogenen Lungenerkrankungen untersucht. Hier konnten zwar statistisch signifikante Cutoff-Werte bestimmt werden, jedoch ist eine Diskriminierung, um welche spezifische Lungenerkrankung es sich handelt, nicht möglich.

Dies führt zur Schlussfolgerung, dass surfactant Protein-B derzeit nicht als Biomarker für die Diagnose oder zur Risikostratifizierung bei diversen Lungenerkrankungen herangezogen werden sollte, da sich keine signifikanten Korrelationen zeigten und nur eine niedrige klinische Spezifität nachgewiesen werden konnte. Bisherigen etablierten Modellen mit anderen Biomarkern ist surfactant Protein-B daher nicht überlegen.