

Anna Lipinski

Dr. med.

## **Die Rolle des pulmonalen Mikrobioms im Rahmen des akuten Lungenversagens**

Fach/Einrichtung: Anästhesiologie

Doktorvater: Professor Dr. med. Stefan Hofer

Das akute Lungenversagen stellt trotz intensivierter intensivmedizinischer Maßnahmen und einer maximalen Ausschöpfung der Antibiotikatherapie ein schweres Krankheitsbild dar, das auch noch heutzutage durch eine hohe Letalität geprägt ist. Zudem mangelt es an kausalen Therapieschemata, da die pathophysiologischen Mechanismen noch immer nicht vollständig geklärt sind. Seit der Etablierung des Next Generation Sequencing rückt nun die Analyse des Mikrobioms im Rahmen verschiedenster Erkrankungen zunehmend in den Fokus der Wissenschaft. Aktuelle Forschungsprojekte liefern bereits Hinweise darauf, dass sich auch das pulmonale Mikrobiom im Rahmen des akuten Lungenversagens vom gesunden Zustand unterscheidet und durch eine Anreicherung mit spezifischen Bakterien charakterisiert ist. Welche Relevanz das pulmonale Mikrobiom im Rahmen des akuten Lungenversagens einnimmt, welche Unterschiede sich im Vergleich zu einem gesunden Zustand ergeben, welchen Einfluss pulmonale Vorerkrankungen auf die Dysbiose des Mikrobioms haben und welche Korrelationen zu patientenbezogenen Verlaufs- und Prognoseparametern bestehen, waren Fragestellungen dieser Dissertation. Ebenso wurde das pulmonale Mikrobiom im Rahmen eines primären und sekundären akuten Lungenversagens analysiert und das Next Generation Sequencing mit den herkömmlichen kulturbasierten Methoden verglichen.

Die vorliegende Studie wurde als eine monozentrische prospektive klinische Beobachtungsstudie konzipiert, die aus einer Gruppe lungengesunder Probanden (Kontrollgruppe) und einer Gruppe aus Patienten mit einem septischen akuten Lungenversagen primärer oder sekundärer Ursache (Patientengruppe) bestand. Bei den Probanden der Kontrollgruppe wurden einmalig im Rahmen der bronchoskopischen Lagekontrolle des Doppellumentubus nach Intubation vor abdominothorakaler Ösophagusresektion, in der Patientengruppe bei Erstdiagnose des akuten Lungenversagens sowie nach fünf und zehn Tagen eine bronchoalveoläre Lavage mit Sekretgewinnung und eine Blutentnahme durchgeführt. Im Anschluss erfolgte dann eine Analyse dieser Sekretproben nach entsprechender Vorbereitung mittels des Next Generation Sequencing.

Die Mikrobiome der Kontrollgruppe und der Patientengruppe mit einem akuten Lungenversagen zeigten sowohl signifikante Unterschiede ihrer Bakterien, als auch ihrer  $\alpha$ -Diversität: So wurden der Bakterienstamm *Bacteroidetes* und weitere Bakterienspezies (z.B. *Prevotella*, *Veillonella*, *Alloprevotella*) zu einem signifikant höheren Anteil in der Kontrollgruppe nachgewiesen. Die Patientengruppe zeigte demgegenüber eine signifikant niedrigere  $\alpha$ -Diversität als die Kontrollgruppe,

das Mikrobiom im Rahmen des akuten Lungenversagens war also durch einige wenige Bakterien ungleicher Verteilung und hoher Dominanz charakterisiert. Auch im Rahmen einer Subgruppenanalyse separiert nach einem primären und einem sekundären akuten Lungenversagen wurden Unterschiede evident: das Mikrobiom im Rahmen eines primären akuten Lungenversagens zeigte einen signifikant höheren Anteil an *Firmicutes* und *Bacteroidetes* und einen signifikant höheren Artenreichtum und einen höheren  $\alpha$ -Diversitätsindex nach Shannon-Wiener. Demgegenüber wurde für das pulmonale Mikrobiom im Rahmen eines sekundären akuten Lungenversagens ein signifikant höherer Anteil an *Proteobacteria* und eine höhere Dominanz berechnet. Diese Differenzen im pulmonalen Mikrobiom zwischen einem primären und sekundären akuten Lungenversagen könnten wiederum aus den unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen und histopathologischen Veränderungen resultieren.

In der Subgruppenanalyse der Patienten mit einem akuten Lungenversagen wurden keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne pulmonale Vorerkrankungen nachgewiesen, insbesondere zeigten sich keine signifikante Anreicherung des Mikrobioms mit *Proteobacteria* oder eine niedrigere  $\alpha$ -Diversität bei Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen.

Zusätzlich wurde eine Korrelationsanalyse des pulmonalen Mikrobioms mit patientenbezogenen Parametern innerhalb der Patientengruppe mit einem akuten Lungenversagen und ebenso separiert nach einem primären und sekundären akuten Lungenversagen durchgeführt und dabei eindeutige Korrelationen der Bakterienstämme und der Diversitätsindizes mit Verlaufs- und Prognoseparametern (z.B. Beatmungsdauer und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation) nachgewiesen. Als negative Prognosekriterien im Sinne einer längeren Beatmungsdauer und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie eines niedrigeren Horowitz-Quotienten wurden diesbezüglich *Proteobacteria*, ein niedriger  $\alpha$ -Diversitätsindex nach Shannon-Wiener, eine hohe Dominanz, ein niedriger Artenreichtum und ein niedriger Pielou-Index herausgearbeitet. *Bacteroidetes* und eine hohe  $\alpha$ -Diversität waren hingegen mit einer besseren Prognose assoziiert. Zudem zeigte sich das Next Generation Sequencing in der vorliegenden Studie den kulturbasierten Methoden bei der Detektion von Erregern überlegen, da diese durch das Next Generation Sequencing im Gegensatz zu den kulturbasierten Methoden bereits frühzeitig nachgewiesen und durch die kulturbasierten Methoden sogar teilweise überhaupt nicht detektiert wurden, weshalb das NGS auch im klinischen Setting vermehrt eingesetzt werden sollte. Im Rahmen zukünftiger Studien könnte zudem ein Prognosescore für das akute Lungenversagen etabliert werden, dessen Kriterien auf Basis des pulmonalen Mikrobioms festgelegt werden. Auch könnte durch die weitere Mikrobiomforschung analysiert werden, welche pathophysiologischen Mechanismen das pulmonale Mikrobiom im Rahmen des akuten Lungenversagens modulieren und wie sich diese je nach Ätiologie des akuten Lungenversagens auf die Dysbiose auswirken bzw. welche Interaktionen zwischen dem pulmonalen Mikrobiom und dem Immunsystem existieren. So könnten eventuell sogar neue therapeutische Ansätze entwickelt werden, die das pulmonale Mikrobiom im Rahmen eines akuten Lungenversagens so modulieren, dass der Krankheitsverlauf und die Prognose positiv beeinflusst werden, wodurch wiederum eine Reduktion der Letalität erreicht werden könnte.