

Aus der Medizinischen Klinik V
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Behr



**Identifizierung molekularbiologischer und klinischer Risikoindikatoren bei
Patienten mit Lungenfibrose**

Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
für das Fach Innere Medizin

Vorgelegt von
Dr. med. Gabriela Franziska Leuschner, PhD (geb. Wypior)

2025

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der zusammengefassten Publikationen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Einleitung	5
Ergebnisse	10
1. <i>Autoimmunität bei idiopathischer Lungenfibrose</i>	10
1.1. Charakterisierung des Proteoms zeigt das häufige Vorkommen von MZB1-positiven Plasma-B-Zellen bei menschlicher Lungen- und Hautfibrose	10
1.2. Massenspektrometrie basierte Autoimmunprofil-Analyse enthüllt prädiktive Autoantigene bei idiopathischer Lungenfibrose	12
2. <i>Klinische Progressionsindikatoren bei progressiv fibrosierender ILD</i>	18
2.1. Variabilität der forcierten Vitalkapazität bei progressiver interstitieller Lungenfibrose: eine prospektive Beobachtungsstudie	18
2.2. Körperliche Aktivität und Husten als Indikatoren für den Krankheitsverlauf bei fibrotischen interstitiellen Lungenerkrankungen	21
3. <i>Therapieoption Lungentransplantation</i>	25
3.1. Idiopathische pulmonale Fibrose bei jungen Patienten: Herausforderungen bei Diagnose und Behandlung	25
3.2. Ergebnis der Lungentransplantation bei idiopathischer Lungenfibrose mit vorheriger antifibrotischer Therapie	29
Zusammenfassung	33
Abkürzungsverzeichnis	35
Literaturverzeichnis	36
Publikationsverzeichnis (Gabriela Leuschner, geb. Wypior)	39
Anhang: Genehmigung zur Weiterverwendung von Abbildungen und Tabellen	44
Versicherung an Eides Statt	45

Verzeichnis der zusammengefassten Publikationen

Schiller, H., Mayr, C., **Leuschner, G.**, Strunz, M., Staab-Weijnitz, C., Preisendörfer, S., Eckes, B., Moinzadeh, P., Krieg, T., Hatz, R., Schwartz, D., Behr, J., Mann, M., Eickelberg, O. Deep proteome profiling reveals common prevalence of MZB1-positive plasma B cells in human lung and skin fibrosis. *AJRCCM*. 2017 Nov 15;196(10):1298-1310. doi: 10.1164/rccm.201611-2263OC
IF: 15.2 (2017)

Leuschner G.*, Semenova A.*, Mayr CH.*, Kapellos T., Ansari M., Seeliger B., Frankenberger M., Kneidinger N., Hatz RA., Hilgendorff A., Prasse A., Behr J., Mann M., Schiller HB. Mass spectrometry-based autoimmune profiling reveals predictive autoantigens in idiopathic pulmonary fibrosis. *iScience* 2023 Oct 27;26(11):108345. doi: 10.1016/j.isci.2023.108345. PMID: 38026226
IF: 5.8 (2023)

Veit T., Barnikel M., Crispin A., Kneidinger N., Ceelen F., Arnold P., Munker D., Schmitzer M., Barton J., Schiopu S., Schiller HB., Frankenberger M., Milger K., Behr J., Neurohr C., **Leuschner G.** Variability of forced vital capacity in progressive interstitial lung disease: a prospective observational study. *Respir Res*. 2020 Oct 19;21(1):270. doi: 10.1186/s12931-020-01524-8. PMID: 33076914
IF: 5.6 (2020)

Veit T., Barnikel M., Kneidinger N., Munker D., Arnold P., Barton J., Crispin A., Milger K., Behr J., Neurohr C., **Leuschner G.** Clinical Impact of Physical Activity and Cough on Disease Progression in Fibrotic Interstitial Lung Disease. *J Clin Med*, 2023 May 31;12(11):3787. doi: 10.3390/jcm12113787. PMID: 37297982
IF: 3.9 (2022)

Leuschner G., Reiter F., Stocker F., Crispin A., Kneidinger N., Veit T., Klenner F., Ceelen F., Zimmermann G., Leuchte H., Reu S., Dinkel J., Behr J., Neurohr C. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Among Young Patients: Challenges in Diagnosis and Management. *Lung*. 2018. Aug;196(4):401-408. doi: 10.1007/s00408-018-0123-9. PMID: 29761229
IF: 2.2 (2018)

Leuschner G., Stocker T., Veit T., Kneidinger N., Winter H., Schramm R., Weig T., Matthes S., Ceelen F., Arnold P., Munker D., Klenner F., Hatz R., Frankenberger M., Behr J., Neurohr C. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: the role of antifibrotic therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Jul 5:S1053-2498(17)31886-7. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.002. PMID: 28734935
IF: 8.0 (2017)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über ILD Formen, die den Phänotyp einer progredienten pulmonalen Fibrose (PPF) entwickeln können.....	8
Abbildung 2: Klinischer Verlauf bei idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF)	9
Abbildung 3: Hohe Expression von MZB1+ gewebeständigen Plasma-B-Zellen bei Patienten mit ILD und Patienten mit Hautfibrose (Schiller et al. 2017)	11
Abbildung 4: Ein Proteomik-Workflow detektiert Autoantigene mit hoher Sensitivität und Spezifität.	13
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Kohorte 1 (Test-Kohorte, DZL-Munich) und der Kohorte 2 (Validierungs-Kohorte, DZL-Hannover) mit Auflistung der klinischen Daten	14
Abbildung 6: Gemeinsame und individuelle Autoantigene bei IPF und CTD-ILD	15
Abbildung 7: Identifizierung prädiktiver Autoantigene bei IPF	17
Abbildung 8: Unterschiedliche FVC-Variabilität in der täglichen Heimspirometrie bei repräsentativen Patienten innerhalb von 28 Tagen.	19
Abbildung 9: Signifikant höhere FVC-Variabilität über 28 Tage Heimspirometrie bei Patienten mit progressivem Verlauf im Vergleich zu Patienten mit stabilem Verlauf ($p=0.002$).	20
Abbildung 10: Kaplan-Meier Analyse des progressions- und transplantat-freien Überlebens bei Patienten mit niedriger und hoher FVC-Variabilität	21
Abbildung 11: Messung der körperlichen Aktivität bei Patienten mit ILD mittels Aktivitätsarmbändern.	23
Abbildung 12: Individuelle wöchentliche Schwankungen der subjektiven Hustensymptomatik, gemessen mittels visueller Analogskale (VAS) über sechs Monate.....	24
Abbildung 13: Körperliche Aktivität und Husten bei progredienter ILD	25
Abbildung 14: Radiologische und histopathologische Befunde bei Patienten mit IPF	26
Abbildung 15: Komorbiditäten bei Patienten mit IPF	27
Abbildung 16: Transplantations-freies Überleben bei jüngeren und älteren Patienten mit IPF.	28
Abbildung 17: IPF Patienten, die sich am Klinikum der Universität München (Munich Transplant Group) einer Transplantation von Januar 2012 bis November 2016 unterzogen.	30
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überleben bei Patienten nach Lungentransplantation mit und ohne vorherige antifibrotische Therapie.	32

Einleitung

Fibrosierende Erkrankungen sind ein wachsendes Gesundheitsproblem, für das es bisher nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten gibt. Anhaltende Gewebeschädigung, gestörte Regenerations- und Reparaturprozesse oder Alterung und Autoimmunität zählen zu den Faktoren, die als Gründe für fibrotische Prozesse diskutiert werden. Betrifft die Fibrose das Lungenparenchym, spricht man von einer Lungenfibrose bzw. interstitiellen Lungenerkrankungen (engl. Interstitial lung disease; ILD), welche über 200 verschiedenen Krankheiten umfasst [1]. Die Diagnostik ist komplex und das Fortschreiten der Krankheit kann zu einem Verlust der Lungenfunktion, einem verringerten pulmonalen Gasaustausch und schließlich zu Organversagen führen. Das klinische Korrelat sind Dyspnoe, Hypoxämie und respiratorisches Versagen. Deshalb ist es entscheidend, die Pathogenese besser zu verstehen und prädiktive Marker zu identifizieren, welche es erlauben Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen und ihnen geeignete weiterführende Therapien anbieten zu können, wozu auch die Lungentransplantation zählt.

Im vorliegenden Habilitationsprojekt werden daher sowohl translationale Ansätze zur Identifizierung molekularbiologischer Signaturen bei progredient fibrosierenden Lungenerkrankungen verwendet, als auch klinische Parameter hinsichtlich ihrer prognostischen Vorhersagekraft analysiert.

Obwohl ILDs zu den seltenen Erkrankungen (engl.: orphan disease) zählen, ist in den letzten Jahren eine Zunahme an ILD-Estdiagnosen zu beobachten. In eine Pariser Analyse wurde die Prävalenz mit 97.9 pro 100.000 Fällen angegeben [2]. Die häufigsten Diagnosen waren Sarkoidose (30.2 pro 100.000), Kollagenose-assoziierte ILDs (12.1 pro 100.000) (engl: connective tissue disease associated ILD; CTD-ILD) und die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) (8.2 pro 100.000) [2].

Bei einigen ILD Formen liegt eine systemische Grunderkrankung vor, welche die Destruktion der Lunge verursacht, wie beispielsweise bei Patienten mit autoimmuner rheumatischer Erkrankung, und es gibt auch Formen mit unbekannter Ursache, die als idiopathische interstitielle Pneumonie bezeichnet werden. Die IPF ist die häufigste Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonie, führt neben der Lunge zu keinem weiteren Organbefall und ist immer progredient [3]. Die Diagnose der IPF ist ein Prozess, der sich aus verschiedenen Bausteinen zusammensetzt und als Goldstandard die Diskussion im multidisziplinären Team beinhaltet. Bislang gilt die Krankheit als unheilbar und die Prognose wird auf zwei bis fünf Jahre nach der Diagnose geschätzt. Die IPF ist mit dem so genannten usual interstitial pneumonia (UIP) Muster in der Computertomographie (CT) und in der Histologie assoziiert [4]. Männer mit (Ex-)Nikotinabusus sind häufiger betroffen und selten sind die Patienten unter 60 Jahren.

Ätiologisch wird auch eine genetische Prädisposition diskutiert [5]. Seit einigen Jahren gibt es antifibrotische Medikamente, die jedoch lediglich eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufs und keine Heilung erreichen können.

Die Pathogenese der IPF-Erkrankung ist noch nicht vollständig geklärt, was die Forschung in diesem Bereich besonders relevant macht. Während die Diagnose der IPF den klinischen und laborchemischen Ausschluss einer Autoimmunerkrankung fordert [4], haben sich in den letzten Jahren zunehmend Hinweise ergeben, dass auch Autoimmunität in der Pathogenese der IPF eine Rolle spielen könnte. Es gibt Hinweise darauf, dass nahezu alle Zellen des Immunsystems, einschließlich der B-Lymphozyten, an der Pathogenese der IPF beteiligt sind [6]. Diese Erkenntnis ist besonders interessant, da sie die Möglichkeit eröffnet, neue, auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Therapiestrategien zu entwickeln. B-Zellen sind bekannt für ihre Fähigkeit, Antikörper zu produzieren. Im Lungengewebe von Patienten mit IPF wurden Ansammlungen von CD20-positiven B-Lymphozyten nachgewiesen [7]. Zudem können bei bis zu 30 % der IPF-Patienten positive zirkulierende Autoantikörper gefunden werden, ohne dass die Kriterien für die Diagnose einer autoimmunbedingten ILD erfüllt sind [8, 9]. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung weisen Patienten mit IPF sowohl erhöhte Plasmaspiegel des B-Lymphozyten-stimulierenden Faktors (B lymphocyte stimulating factor) auf, der für die Differenzierung und das Überleben von B-Zellen entscheidend ist [10], als auch eine vermehrte Konzentration des C-X-C motif chemokine 13, das für die reguläre Migration von B-Zellen in entzündliches Gewebe von Bedeutung ist [11]. Bei 12 % der Patienten mit idiopathischer interstitieller Pneumonie konnten Autoantikörper gegen das lungenspezifische Protein Bpifb1 nachgewiesen werden [12]. T-Zellen, die auf das Autoantigen Bpifb1 reagieren, führten in einem Mausmodell zu einer irreversiblen Lungenfibrose [12]. Dazu passend wurden mehrere Antikörper bei IPF identifiziert, die auf einen Toleranzverlust des Immunsystems hindeuten könnten. So waren sowohl der Serumspiegel von anti-Vimentin-Antikörpern [13], als auch der Nachweis von Antikörper gegen das heat shock protein 70 [14] bei Patienten mit IPF mit einem ungünstigeren klinischen Verlauf und einer erhöhten Mortalität assoziiert. Daher ist es nicht unwahrscheinlich, dass noch weitere Antigene eine Rolle in der Pathophysiologie der IPF und anderer ILDs spielen.

Für das optimale Management von Patienten mit ILD sollten gemäß Empfehlung der aktuellen deutschen Leitlinie alle drei bis sechs Monate Lungenfunktionsprüfungen durchgeführt und der Krankheitsverlauf engmaschig überwacht werden [15]. Die klinischen Verläufe können dabei von stabil über langsam fortschreitend bis rasch progredient deutlich variieren. Patienten mit progressiver fibrotischer ILD leiden dabei unter erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und geringen

Überlebenschancen. Wie bereits beschrieben bestehen zwischen den einzelnen ILDs zum Teil wesentliche Unterschiede in Bezug auf Pathogenese, klinischen Verlauf und therapeutische Strategien [1]. Die Erkrankung kann dabei sowohl durch chronische Inflammation als auch durch Fibrosierung getrieben sein. In den letzten Jahren findet dabei zunehmend Beachtung, dass ein progredienter fibrosierender Verlauf nicht nur bei der IPF zu beobachten ist. Zwischen 18 und 32% der nicht-IPF ILD Patienten können den Phänotyp einer progredient pulmonale Fibrose (PPF) ausbilden, welcher dem klinischen Verlauf der IPF ähnelt und was die Komplexität der Erkrankung unterstreicht [16]. Die Definition eines PPF Phänotyps und somit die Voraussetzung zur Einleitung einer antifibrotischen Therapie sind in Tabelle 1 aufgelistet [16]. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Verteilung des PPF Phänotyps innerhalb der einzelnen ILD-Untergruppen.

1	Im HRCT muss eine fibrosierende ILD vorliegen, die mind. 10 % des Lungenparenchyms erfasst hat.	
2	Für den Nachweis der Progression muss eine klinische, funktionelle oder röntgen-morphologische Verschlechterung während eines angemessenen Zeitraums innerhalb von 24 Monaten vorliegen.	
3	entweder • Relativer Abfall der FVC $\geq 10\%$	oder Mindestens zwei der folgenden Kriterien: 1. Zunahme respiratorischer Symptome 2. Relativer FVC-Abfall $\geq 5\%$ des Sollwertes 3. Zunahme der Fibrosezeichen im HRCT 4. Absoluter Abfall der DLco um $\geq 15\%$ des Sollwertes 5. Einleitung einer Langzeitsauerstofftherapie oder Steigerung des Sauerstoffflusses um mindesten 1 l/min nach Maßgabe der aktuellen Langzeit-Sauerstofftherapie Leitlinie [17]. 6. Stationäre Behandlung wegen zunehmender Atemnot bzw. wegen akuten Exazerbation 7. Abnahme der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest um ≥ 50 m oder 20% bzw. Abnahme der Sauerstoffsättigung während des 6-Minuten-Gehtests um $> 5\%$ und unter 88% absolut bei Raumluftatmung bzw. konstanter Sauerstoffflussrate

Tabelle 1: Voraussetzungen für die Einleitung einer antifibrotischen Therapie bei PPF.

Andere Ursachen für den Progress müssen ausgeschlossen sein, gemäß [16].

Copyright protection

Abbildung 1: Übersicht über ILD Formen, die den Phänotyp einer progredienten pulmonalen Fibrose (PPF) entwickeln können.

Der geschätzte Anteil der Patienten der jeweiligen Entität, die eine PPF aufweisen können, ist eingefärbt dargestellt. Die IPF wird nicht als PPF gezählt, da sie klassischerweise immer einen progredient fibrosierenden Verlaufs nimmt. Adaptiert von [16].

Obwohl der Krankheitsverlauf der verschiedenen ILDs auch innerhalb einer definierten Entität stark variieren kann, besteht die gängige Therapie meist aus einer unspezifischen antientzündlichen und immunsuppressiven Behandlung [18]. Bei der IPF hingegen erwies sich eine immunsuppressive Therapie als unwirksam, sie kann sogar schädlich sein [19, 20]. In den letzten Jahren sind zwei antifibrotische Medikamente, Pirfenidon und Nintedanib, zur Behandlung der IPF zugelassen worden. Studien haben gezeigt, dass beide Medikamente den Verlust der Vitalkapazität im Vergleich zu Placebo verringern und das progressionsfreie Überleben verlängern können [21-23]. Da diese antifibrotischen Therapien jedoch keine Heilung bieten, bleibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt die

Lungentransplantation die einzige definitive Behandlungsoption für die IPF [24]. Dies gilt auch für andere fibrotische ILDs mit progressivem Verlauf.

Die progressiv fibrosierenden ILDs verdeutlichen, dass prognostische wichtige, molekularbiologische und klinische Marker eine entscheidende Rolle bei der Phänotypisierung der Erkrankung spielen. Sie können dabei helfen progrediente Krankheitsverläufe zu identifizieren und ermöglichen, frühzeitig therapeutisch zu reagieren. Dies beinhaltet auch die frühzeitige Vorstellung in einem Transplantationszentrum. In den letzten Jahren kommen bei der Überwachung des klinischen Verlaufs auch zunehmend Heimüberwachungen wie Heimspirometrie oder Aktivitätstracker zum Einsatz. Darüber hinaus sind diese Marker auch für die Forschung von großer Bedeutung. Sie können als Endpunkte in klinischen Studien verwendet werden, was bedeutet, dass sie helfen können, die Wirksamkeit neuer Therapien in Bezug auf Morbidität und Mortalität zu bewerten. Dies könnte wichtig werden, um schnellere und präzisere Ergebnisse in der Entwicklung neuer Behandlungsansätze zu erzielen. Abbildung 2 gibt eine Übersicht über den klinischen Verlauf bei IPF sowie eine Darstellung der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Parameter.

Copyright protection



Abbildung 2: Klinischer Verlauf bei idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF)

Darstellung des Habilitationsprojekts anhand des klinischen Verlaufs bei IPF, adaptiert nach [25].

Ergebnisse

1. Autoimmunität bei idiopathischer Lungenfibrose

1.1. Charakterisierung des Proteoms zeigt das häufige Vorkommen von MZB1-positiven Plasma-B-Zellen bei menschlicher Lungen- und Hautfibrose

Zu den möglichen Ursachen für die Entstehung von fibrotischen Erkrankungen zählen repetitive Gewebsschädigung, überschießende Regenerations- und Reparationsvorgänge oder auch Alterungsprozesse und Autoimmunität. Wenngleich die Diagnose IPF den Ausschluss einer zugrunde liegenden autoimmunen Systemerkrankung fordert, gibt es dennoch Hinweis darauf, dass B-Zell-vermittelte Autoimmunität eine Rolle spielen könnte bei der Entstehung und/oder dem Fortschreiten der IPF.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die gemeinsamen und unterschiedlichen Merkmale von Fibrosen bei verschiedenen Erkrankungen auf molekularer Ebene zu untersuchen. Dazu wurde die Analyse des Proteoms mit Hilfe von Massenspektrometrie eingesetzt. Da fibrotische Erkrankungen mit einer unphysiologischen Ansammlung von extrazellulärer Matrix (engl. extracellular matrix; ECM) einhergehen, sollte die Untersuchung der Natur des ECM-Proteoms, auch bekannt als Matrisom, in bestimmten Geweben und Krankheiten vertieft werden. Zunächst wurden verschiedene Formen von ILDs sowie Gewebeproben von Patienten mit zirkumskripte Sklerodermie (Morphea), einer Form der Fibrose im Rahmen einer Autoimmunerkrankung, analysiert und mit gesunden Vergleichsproben verglichen. Die Analysen zeigten sowohl gemeinsame als auch krankheitsspezifische Veränderungen in der Proteinregulation bei den unterschiedlichen Fibroseformen. Die zirkumskripte Sklerodermie (Morphea) bietet sich als Modellsystem an, da betroffene und nicht betroffene Hautareale bei demselben Patienten analysiert werden können. Gewebeschnitte aus explantierten Lungen von Patienten mit verschiedenen ILD-Typen und gesunden Spendern wurden verwendet, um die Natur des ECM-Proteoms bei ILD umfassend zu untersuchen und zu charakterisieren [26].

Besonders auffällig war, dass bei beiden Arten der Organfibrose eine erhöhte Anzahl von marginal zone B-cell-1 protein (MZB1)-positiven Plasma-B-Zellen festgestellt wurde [26], siehe Abbildung 3A. Zur Validierung der Ergebnisse erfolgten Immunfärbungen von humanem ILD-Lungengewebeschnitten. MZB1-positive Zellen konnten als geweberesidente, antikörperproduzierende CD45-/CD20-/CD38+/CD138+/CD27+-Plasma-B-Zellen identifiziert werden (Abbildung 3B). Mittels Immunfärbung konnten die Zellen in Gewebeschnitten von Patienten mit ILD nachgewiesen werden. Zudem zeigten in Übereinstimmung mit der Erkenntnis, dass MZB1 ein Marker

für antikörperproduzierende Plasma-B-Zellen ist, MZB1-positive Zellen eine positive Ko-Färbung mit humanem IgG. Des Weiteren wurde MZB1 in einer größeren und unabhängigen Kohorte mittels einer Western-Blot-Analyse bei gesunden Spendern und weiteren ILD-Geweben im Endstadium durchgeführt. Die Analysen zeigten signifikant mehr MZB1 bei Patienten mit ILD, einschließlich IPF und Nicht-IPF-ILD im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Darüber hinaus ließ sich eine negative Korrelation zwischen dem MZB1-Gehalt im Gewebe und der Diffusionskapazität DLCo feststellen, was auf einen klinischen Zusammenhang hindeuten kann [26]. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen MZB1 und dem Gesamt-Immunglobulin G (IgG) im Lungenparenchym beobachtet (Abbildung 3C).

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass MZB1 signifikant häufiger im Lungengewebe von Patienten mit ILD als bei gesunden Kontrollpatienten nachgewiesen werden konnte. MZB1 korrelierte dabei nicht nur positiv mit dem Gewebe-IgG sondern auch negativ mit der Lungenfunktion (DLco). Trotz der molekularen und zellulären Heterogenität von ILD-Patienten scheint MZB1 generell an Fibroseprozessen in verschiedenen Organen beteiligt zu sein [26].

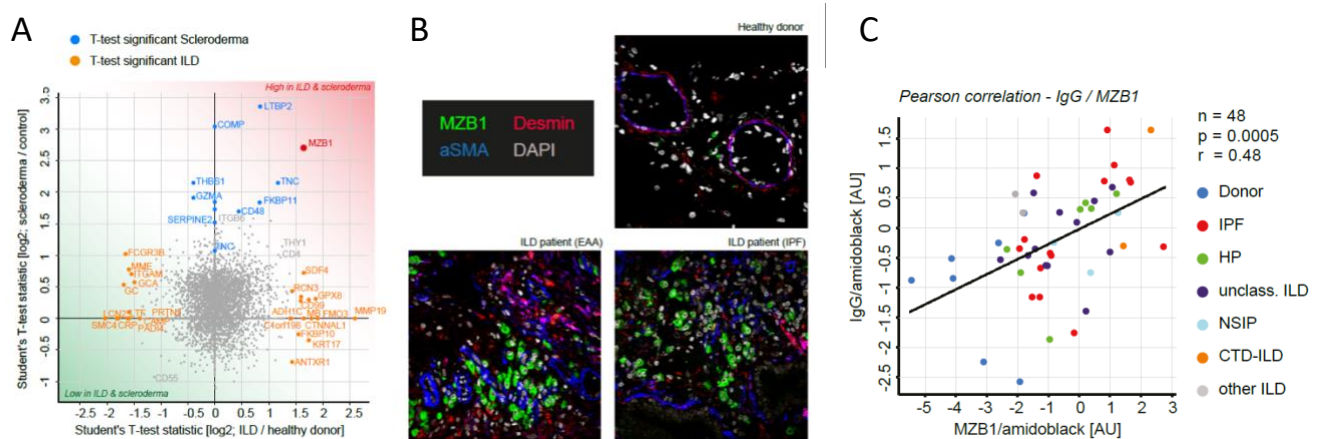


Abbildung 3: Hohe Expression von MZB1+ gewebeständigen Plasma-B-Zellen bei Patienten mit ILD und Patienten mit Hautfibrose (Schiller et al. 2017)

A: Das Streudiagramm zeigt die x-fache Differenz zu den Kontrollwerten für Patienten mit ILD (Abszisse) und Patienten mit lokalisierter Sklerodermie (Ordinate). Signifikante Werte sind orange (ILD) und blau (Sklerodermie) dargestellt. MZB1 war in beiden Gruppen signifikant erhöht. B: Mittels Immunfluoreszenz lassen sich MZB1+ Zellen bei Patienten mit ILD im Endstadium im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant häufiger nachweisen. C: MZB1 korreliert positiv mit dem Nachweis von IgG im Gewebe bei Patienten mit ILD und gesunden Kontrollen [26].

1.2. Massenspektrometrie basierte Autoimmunprofil-Analyse enthüllt prädiktive Autoantigene bei idiopathischer Lungenfibrose

Die Diagnosestellung einer IPF erfordert den Ausschluss von anderen Differentialdiagnosen wie autoimmun-bedingten Grunderkrankungen [24]. Hierzu werden im klinischen Alltag das klinische Erscheinungsbild und eine Reihe von Autoantikörpern ausgewertet. Im Gegensatz zu einem „klassischen“ Patienten mit IPF lassen sich bei Patienten mit autoimmun-bedingter ILD im Labor häufig antinukleäre Antikörper nachweisen, wie z. B. Scl-70-Antikörper gegen Topoisomerase-I bei systemischer Sklerose. Solche Autoantikörper können bei der Klassifizierung der Patienten helfen und möglicherweise auch Kliniker zu einer korrekten Diagnose führen. Dennoch gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass die IPF klinische Merkmale aufweisen kann, die auf Autoimmunprozesse hindeuten. Die ausgeprägte Variabilität der klinischen Verläufe bei IPF könnte darauf hindeuten, dass die klinische Phänotypisierung individueller erfolgen muss, um eine personalisierte Therapiestrategie verfolgen zu können. Wie in der vorherigen Arbeit gezeigt, konnten wir MZB1-positive Plasma-B-Zellen im Gewebe von Patienten mit ILD identifizieren, welche Antikörper produzieren und sezernieren [26]. Da in unserer Studie MZB1-Werte mit höheren Gewebe-IgGs und schlechteren Lungenfunktionsparametern assoziiert waren, stellte sich die Frage, ob einige der nachgewiesenen IgGs autoreaktiv sind.

Die Hypothese war nun, dass MZB1-positive Plasmazellen permanent im Lungengewebe bleiben („tissue resident“) und dort verschiedene lungen- bzw fibrosespezifische Autoantikörper produzieren, welche an der Pathophysiologie der IPF, ggf. auch protektiv, beteiligt sind. Zur Identifikation von Autoantigenen bei ILD sollte daher ein Massenspektrometrie-basierter Ansatz etabliert werden, der so genannte Differential Antigen Capture assay (DAC) [27]. Der DAC besteht aus der Immunpräzipitation von Proteomextrakten aus ILD und gesundem Spenderlungengewebe sowie der jeweils dazugehörigen Plasma-/Serum-IgGs (Abbildung 4a). Anschließend folgt eine quantitative Shotgun-Proteomik, analog zur Affinitätsreinigungs-Massenspektrometrie. Scl-70-Antikörper sind gegen das Antigen Topoisomerase gerichtet Autoantikörper, die bei 50-70 % der Patienten mit systemischer Sklerose nachgewiesen werden können [28]. Patienten mit autoimmunbedingter ILD aufgrund einer systemischen Sklerose dienten als Testpersonen zur Bewertung der Sensitivität und Spezifität der Methode. Die Ergebnisse des Tests wurden mit zuvor erhaltenen Ergebnissen klinisch etablierter Scl-70-ELISA-Tests verglichen und zeigten eine außergewöhnlich gute Spezifität und Sensitivität des DAC-Tests (Abbildung 4b-e).

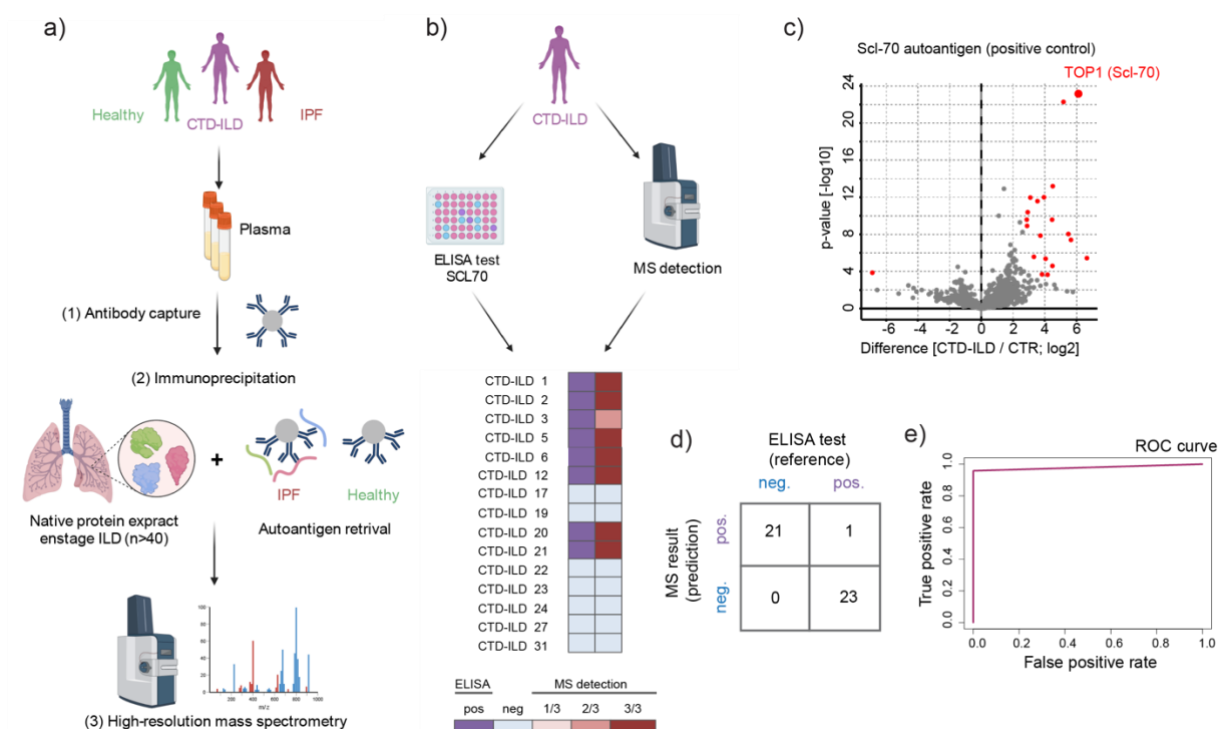


Abbildung 4: Ein Proteomik-Workflow detektiert Autoantigene mit hoher Sensitivität und Spezifität.

a) Experimenteller Arbeitsablauf: Mittels spezieller Beads werden Antikörper aus dem Plasma gebunden, um in einem zweiten Schritt angebotenen Proteine aus nativen Lungenproteinextrakten zu präzipitieren. Die differenzielle Proteinbindung an die Beads (Erkrankte Patienten versus gesunde Kontrollpersonen) wird mittels Shotgun-MS-basierter Proteomik quantifiziert.

(B) Der Nachweis der Plasma-Antikörperreaktivität gegen ein Autoantigen (SCL-70 Antikörper) mittels Massenspektrometrie (MS) wurde mit einem klinisch durchgeführten ELISA-Test bei Patienten mit CTD-ILD verglichen.

(C) Der repräsentative Vulkano-Plot eines Patienten mit systemischer Sklerose, der positiv für das Scl-70-Antigen (Topoisomerase 1; TOP1) ist, zeigt die Anreicherung des Autoantigens im Vergleich zu gesunden Spendern. Rote Punkte zeigen signifikant angereicherte Proteine an (False discovery rate; FDR < 5 %).

(D und E) Jede Patientenprobe in Feld B wurde dreifach gemessen, was zu der dargestellten Anzahl richtiger und falscher Positivität führte. Die Spezifität der signifikanten Top1 (Scl-70)-Anreicherung in ILD im Vergleich zu gesunden Spenderkontrollen mittels MS-Analyse betrug 100 %, die Sensitivität 96 % (ROC-Analyse).

[27]

Zur systematischen Identifizierung potenzieller Autoantigene bei IPF und CTD-ILD wurde der DAC-Test in zwei unabhängigen Kohorten des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL; DZL-Munich und DZL-Hannover) eingesetzt (Abbildung 5). Mithilfe des DAC-Ansatzes konnte ein breiteres autoimmunes Spektrum bei den einzelnen Patienten identifiziert werden, einschließlich der Identifizierung häufiger und krankheitsspezifischer Muster bei Patienten mit zugrunde liegender autoimmunen ILD und IPF.

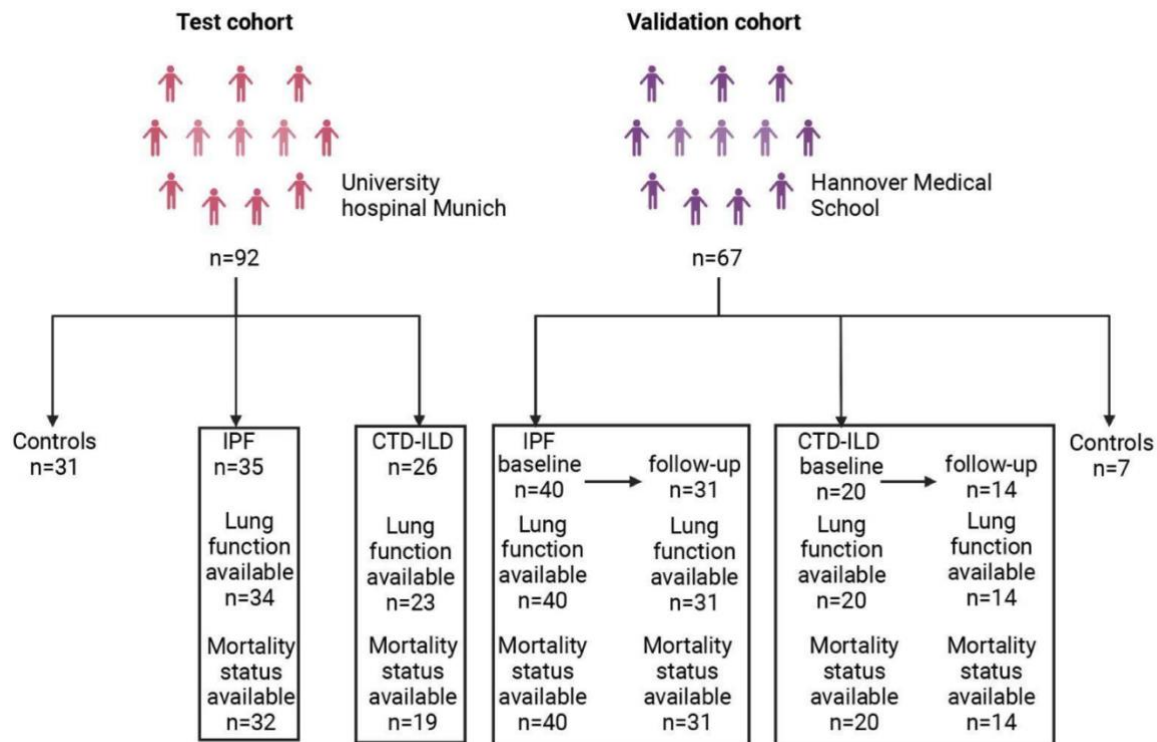


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Kohorte 1 (Test-Kohorte, DZL-Munich) und der Kohorte 2 (Validierungs-Kohorte, DZL-Hannover) mit Auflistung der klinischen Daten

Aus [27]

Insgesamt lag die durchschnittliche Anzahl der identifizierten Autoantigene pro Patient bei 16 ± 40 für IPF und 9 ± 15 für CTD-ILD (Abbildung 6A). Dies deutet darauf hin, dass die Prävalenz von Autoantikörpern bei IPF überraschenderweise nicht geringer war als bei autoimmunassoziiierter ILD. In beiden IPF Kohorten fiel eine breite Autoantigen-Heterogenität auf: Die Mehrzahl der identifizierten Autoantigenen konnten nur bei 1 bis 2 Patienten nachgewiesen werden, wohingegen weniger als 10 % der Antigene bei 5 oder mehr Patienten angereichert wurden (Abbildung 6B). Die signifikant angereicherten Autoantigene zeigten deutliche Nachweis-Unterschiede, wobei die meisten identifizierten Autoantigene entweder Diagnosen- oder Kohorten-spezifisch nachweisbar waren, was auf kohortenspezifische Unterschiede, vor allem in Bezug auf die unterschiedlichen CTD-Entitäten zurückzuführen sein könnte (siehe Abbildung 6C). Nur 17 Autoantigene konnten in allen vier Gruppen identifiziert werden (siehe Abbildung 6C). Circa 50% der identifizierten Autoantigene wurden ausschließlich bei IPF-Patienten der Kohorte 1, die auch klinisch die am schwersten eingeschränkte Lungenfunktion aufwiesen, gefunden und wiesen somit das umfangreichste Autoantikörperrepertoire auf (Abbildung 6C). Insgesamt 15 Autoantigene waren bei mindestens drei Patienten jeder IPF-Kohorte nachweisbar, wobei FCN3 am häufigsten vorkam (siehe Abbildung 6D) und neun Autoantigene waren

bei mindestens zwei Patienten jeder CTD-ILD-Kohorte nachweisbar (siehe Abbildung 6E). Es zeigten sich somit gemeinsame und individuelle Antigen-Assoziationen unter den untersuchten Gruppen (siehe Abbildung 6F).

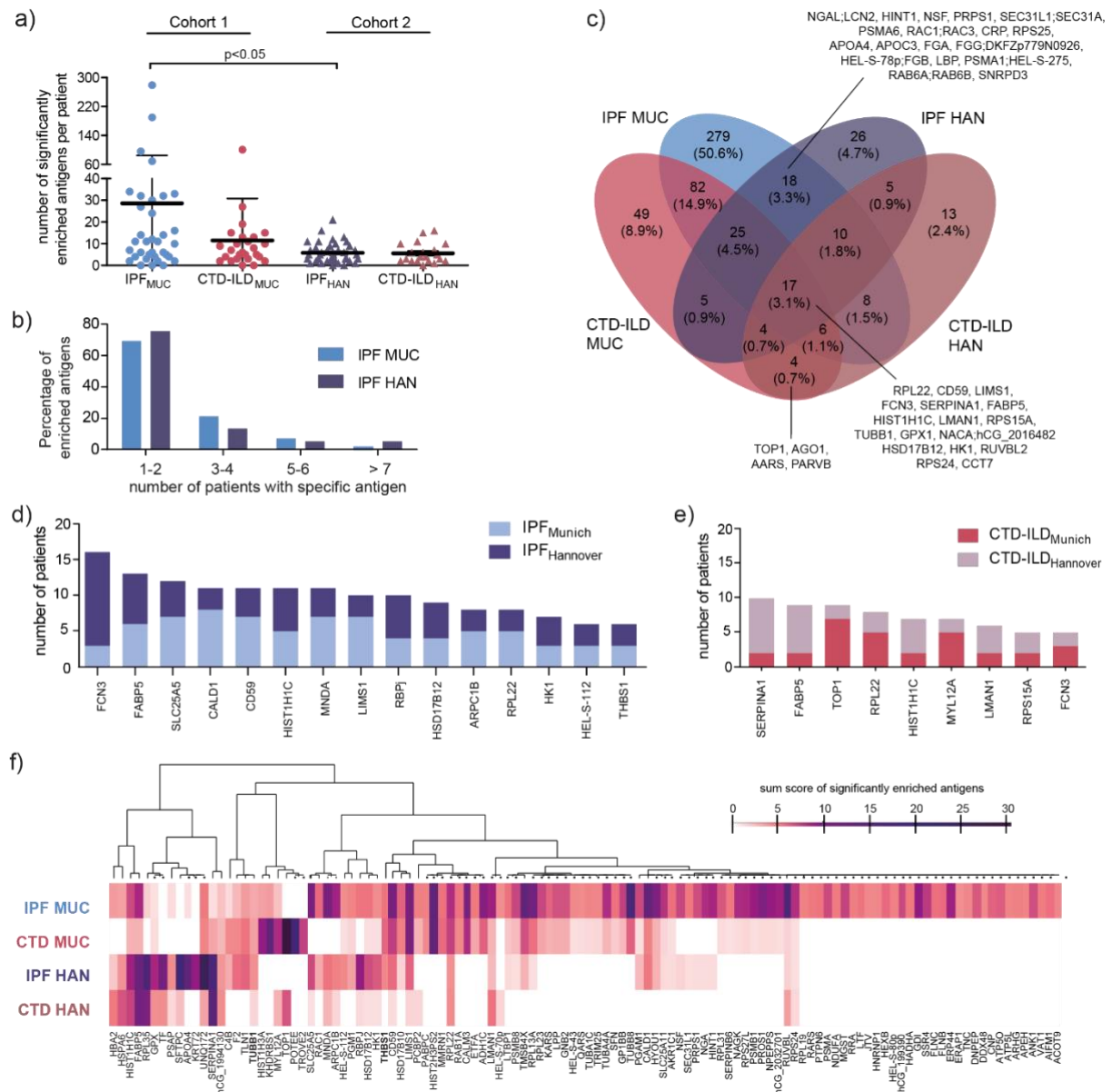


Abbildung 6: Gemeinsame und individuelle Autoantigene bei IPF und CTD-ILD

- (a) Anzahl signifikant angereicherter Autoantigene pro Patient in Kohorte 1 und Kohorte 2.
 (b) Verteilung der identifizierten Autoantigene in beiden IPF-Kohorten.
 (c) Venn-Diagramm der Autoantigene bei IPF und CTD-ILD in zwei Kohorten.
 (d) Balkendiagramm der am häufigsten nachgewiesenen Autoantigene bei IPF (vorhanden bei mindestens drei Patienten jeder IPF-Kohorte).
 (e) Balkendiagramm der am häufigsten vorkommenden Autoantigene bei CTD-ILD (vorhanden bei mindestens zwei Patienten jeder CTD-ILD-Kohorte).
 (f) Die Heatmap aller vier Gruppen zeigt die am häufigsten identifizierten Autoantigene, die bei mindestens drei Patienten in mindestens einer Gruppe signifikant angereichert waren. Farblich gekennzeichnet ist die Summe der Student-t-Teststatistiken signifikanten Proteine (FDR < 10 %). [27]

Um potenziell klinisch relevante Autoantigene mit prädiktivem Wert bei IPF zu identifizieren führten wir bei allen Autoantigenen eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse durch, die in beiden IPF Kohorten und bei mindestens drei Patienten vorlagen (n=58). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug $1,7 \pm 1,1$ Jahre. Innerhalb der Nachbeobachtung verstarben in Kohorte 1 vier Patienten und 17 Patienten erhielten eine Lungentransplantation. In Kohorte 2 verstarben zehn Patienten, eine Lungentransplantation wurde nicht durchgeführt. Der Antigen-Nachweis von Thrombospondin-1 (THBS1; n = 6; 8,0 %; p = 0,002; Abbildung 7a), Tubulin beta 1 (TUBB1; n = 5; 6,7 %; p = 0,019; Abbildung 7b) und CD5L (n = 3; 4,0 %; p = 0,0015; Abbildung 7c) war dabei mit einem signifikant schlechteren Transplantat-freien Überleben assoziiert. Für THBS1 konnte dies unabhängig voneinander in beiden Studienkohorten verifiziert werden (Kohorte 1: p=0.0016; Kohorte 2: p=0.0319).

Unter Berücksichtigung der Co-Varianten FVC und Geschlecht konnten sowohl THBS1 als auch TUBB1 als signifikante Prädiktoren für das transplantationsfreie Überleben identifiziert werden (THBS1 HR: 3,98; 95 %-KI: 1,432–11,074; p = 0,008; TUBB1, HR: 3,469; 95 %-KI: 1,150–10,464; p=0.027). Patienten, die eine Autoreaktivität gegen THBS1 aufwiesen, zeigten häufig auch eine ähnliche Autoreaktivität gegenüber TUBB1. Dies deutet darauf hin, dass es ein gemeinsames Repertoire spezieller Autoantigene bei IPF-Patienten gibt, die ein erhöhtes Risiko für Mortalität oder Lungentransplantation haben. Mit Hilfe einer Darstellung der identifizierten Antigene in der Heatmap konnten zwei Hauptcluster in den beiden IPF-Kohorten dargestellt werden (Abbildung 7d). Die PCA-Analyse der Z-score-Student-t-Teststatistik der 58 wichtigsten Autoantigene identifizierte zudem zwei Gruppen (Abbildung 7e). Alle Patienten in Gruppe 1 (n = 11) waren dem Heatmap-Cluster 1 zugeordnet, während sechs von neun Patienten (66,7 %) in Gruppe 2 dem Heatmap-Cluster 2 angehörten (Abbildung 7f). Patienten der PCA Gruppe 2 wiesen im Vergleich zu anderen Patienten mit IPF ein signifikant kürzeres Überleben auf (Abbildungen 7g und 7h). Sowohl die Proteinsignatur von PCA-Gruppe 1 als auch die von PCA-Gruppe 2 bestanden robust über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 3.1 ± 1.6 Jahre (Abbildungen 7i und 7j) [27].

Zusammengefasst erlaubte die Anwendung der DAC die Identifikation von gemeinsamer und individueller Autoimmunität bei Patienten mit IPF und autoimmunbedingter ILD. Die Integration klinischer Metadaten und Autoantikörperprofile identifizierte neue Autoantigene bei IPF und CTD-ILD, die mit dem transplantationsfreien Überleben assoziiert waren. Insbesondere Autoantikörper gegen THBS-1 waren mit einem verringerten Überleben assoziiert, was auf ihr Potenzial als prädiktive Biomarker hindeutet. Zudem konnten Autoimmunprofile identifiziert werden, die Patientengruppen mit erhöhtem Risiko für ein kürzeres transplantationsfreies Überleben markieren [27]. Diese Analysen bieten eine Grundlage um entsprechende Autoantigene in zukünftigen Arbeiten hinsichtlich ihrer pathogenetischen Relevanz weiter zu erforschen und mittels B Zell-vermittelte Autoimmunität eine vertiefte Phänotypisierung der IPF Patienten zu erreichen.

2. Klinische Progressionsindikatoren bei progressiv fibrosierender ILD

2.1. Variabilität der forcierten Vitalkapazität bei progressiver interstitieller Lungenfibrose: eine prospektive Beobachtungsstudie

Nachdem die Diagnose einer ILD gestellt wurde, sollte der Krankheitsverlauf engmaschig überwacht werden. Der individuelle klinische Verlauf kann dabei sehr unterschiedlich sein und sich als stabile, langsam fortschreitende oder rasch fortschreitende Krankheit präsentieren. Ein Teil der Patienten kann dabei einen progredient fibrosierenden Verlauf entwickeln und diese gilt es zu identifizieren. In den letzten Jahren haben sich Expertengremien zunehmend damit beschäftigt Kriterien zu erarbeiten, die einen Progress bei ILD abbilden. Der zuverlässigste Risikofaktor um ein Fortschreiten der Erkrankung zu beurteilen scheint eine verringerte forcierte Vitalkapazität (FVC) zu sein. Dabei ist bei der IPF ein FVC-Abfall von 5-10% über sechs Monate mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden [29]. Dies findet auch in der deutschen S1-Leitlinie zur interdisziplinären Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen Beachtung. Hier wird ein klinisches und lungenfunktionelles Monitoring bei ILD alle 3-6 Monate empfohlen [15]. Da die klinischen und lungenfunktionellen Parameter, welche alle drei bis sechs Monate beim regulären Arzttermin erhoben werden den Krankheitsverlauf möglicherweise unzureichend abbilden, sind in den letzten Jahren zunehmend neue diagnostische Instrumente zum Einsatz gekommen. So kann die tägliche FVC-Messung mittels Heimspirometrie bei IPF-Patienten potenziell dabei helfen, Patienten mit einem Risiko für einen Progress zu erkennen oder die Wirksamkeit neuer Therapien zu überwachen [30]. Dabei spielt auch das frühzeitige Erkennen von akuten respiratorischen Verschlechterungen wie im Falle einer akuten Exazerbation eine wichtige

Rolle. Diese weisen eine 1-Jahres-Inzidenz von 14.2-19.0% bei fortgeschrittener IPF [31, 32] und 3.3-11.5% bei nicht-IPF ILDs auf [31-35]. Akute Exazerbationen sind bei der IPF und nicht-IPF-ILD mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden [33, 35].

Ziel des vorliegenden Projekts war es im Rahmen einer prospektiven Studie die Umsetzbarkeit und den diagnostischen Zugewinn der täglichen Heimspirometrie bei Patienten mit IPF und anderen fibrosierenden Lungenerkrankungen zu untersuchen. Bis zu diesem Zeitpunkt gab es noch keinerlei wissenschaftlichen Daten zur täglichen Heimspirometrie bei nicht-IPF ILD Patienten.

Für die Studie wurden 74 Patienten gescreent und 47 Patienten eingeschlossen, wobei 20 IPF Patienten (42.6%) und 27 (57.4%) nicht-IPF ILD Patienten teilnahmen. Die Patienten sollten über sechs Monate täglich Heimspirometrie-Messungen durchführen. Zu Beginn, nach drei und sechs Monaten wurde eine große Lungenfunktion mit 6-Minuten-Gehtest in der Klinik durchgeführt. Die Akzeptanz der Heimspirometrie war gut, dennoch mussten insgesamt sieben Patienten aufgrund von technischen oder krankheitsbedingten Problemen bei der Durchführung der Messungen aus den Auswertungen ausgeschlossen werden. Bei der Übereinstimmung der Heimmessungen (über sieben Tage) und der FVC, welche im Krankenhaus an den Studienvisiten gemessen wurde, zeigten sich eine starke Korrelation (Bias 0.057 L; 95% Grenzen der Übereinstimmung – 0.42 to 0.53 L) [36].

Während der Studie hatten 12 Patienten (30.0%; IPF: n = 5; nicht-IPF ILD n = 7) einen Progress der ILD: zwei verstarben, drei wurden lungentransplantiert, ein Patient entwickelte eine akute Exazerbation und sechs Patienten zeigten in der Lungenfunktionsmessung einen Abfall der FVC um >10% nach drei oder sechs Monaten. Bei der Auswertung der Heimspirometriemessungen zeigten sich bei einem Teil der Patienten eine stärkere Variabilität in den einzelnen Messwerten (Abbildung 8a und 8b).

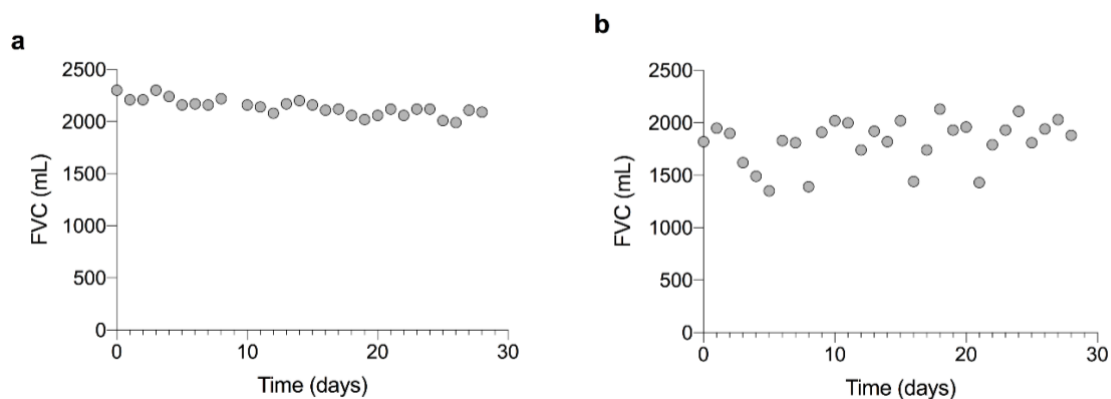


Abbildung 8: Unterschiedliche FVC-Variabilität in der täglichen Heimspirometrie bei repräsentativen Patienten innerhalb von 28 Tagen.

a) Patient mit geringer FVC-Variabilität (3.7 % FVC-CoV). b) Patient mit hoher FVC-Variabilität (11.9 % FVC-CoV).

Abkürzungen: forcierte Vitalkapazität (FVC), Variationskoeffizient (coefficient of variance; CoV)

[36]

Die individuelle Schwankungsbreite der Heim-FVC wurde mittels Variationskoeffizient (coefficient of variance; CoV) der einzelnen Heimspirometriewerte berechnet. Der Median aller individueller FVC-CoVs betrug 5,9% (min. 3,5%, max. 17,8%). Dabei war die Variation in der Gruppe der progredienten Patienten (medianer FVC-CoV 8,6 %) ausgeprägter als in der stabilen Gruppe (medianer FVC-CoV 4,8%; $p=0.002$; Abbildung 9). Es fand sich kein Zusammenhang zwischen CoV und der zugrunde liegenden ILD-Krankheitsentität oder einer antifibrotischen Therapie.

In der Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass die FVC-Variabilität über 28 Tage ein signifikanter Risikoprädiktor für einen Krankheitsprogress bei ILD ist (HR 1,203; 95 % KI: 1,050–1,378; $p = 0,0076$). Als optimaler Grenzwert zur Differenzierung zwischen Patienten mit niedriger und hoher Variabilität wurde 7,9% bestimmt. Ein ILD-Progress zeigte sich bei Patienten mit geringer Variabilität ($< 7,9$ % rel.) in 14,3% ($n = 4$) der Patienten und bei Patienten mit hoher Variabilität ($\geq 7,9$ % rel.) in 66,7% ($n = 8$) der Patienten. In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zeigte sich außerdem ein signifikant geringere progressions- und transplantationsfreie Überlebensrate nach sechs Monaten bei Patienten mit hoher Variabilität ($\geq 7,9$ % rel.) im Vergleich zu Patienten mit geringer Variabilität ($< 7,9$ % rel.; $p = 0,003$; Abbildung 10).

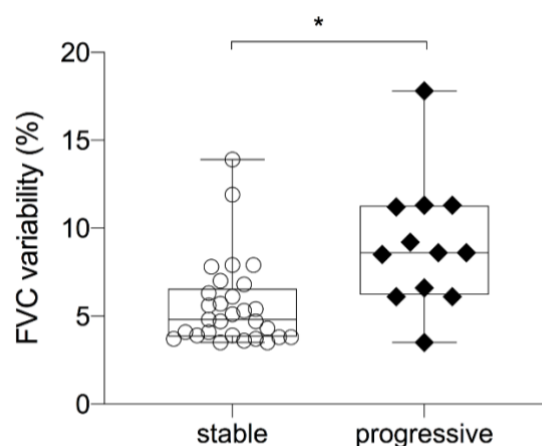


Abbildung 9: Signifikant höhere FVC-Variabilität über 28 Tage Heimspirometrie bei Patienten mit progressivem Verlauf im Vergleich zu Patienten mit stabilem Verlauf ($p=0.002$).

Abkürzungen: forcierte Vitalkapazität (FVC)
[36]

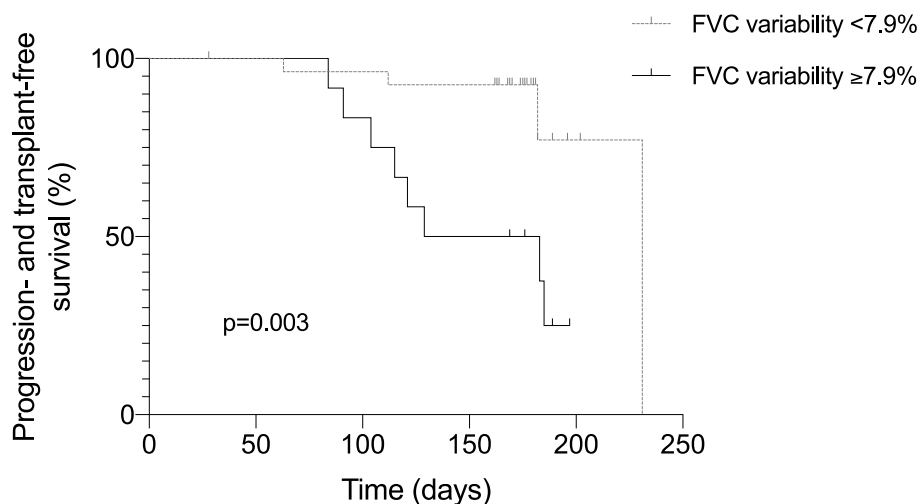


Abbildung 10: Kaplan-Meier Analyse des progressions- und transplantat-freien Überlebens bei Patienten mit niedriger und hoher FVC-Variabilität

Basierend auf dem optimalen Grenzwert von 7.9% hatten Patienten mit hoher FVC-Variabilität ($FVC \geq 7.9\%$) ein signifikant kürzeres transplantat-freies Überleben im Vergleich zu Patienten mit niedriger FVC-Variabilität ($<7.9\%$; $p=0.003$)

Abkürzungen: forcierte Vitalkapazität (FVC)

[36]

Zusammenfassend ergibt sich aus unseren Daten, dass die Heimspirometrie bei IPF und nicht-IPF ILD als diagnostisches Mittel gute Anwendbarkeit aufweist. Die täglich gemessene FVC variierte dabei teilweise stark. Schwankungen in der täglich erhobenen FVC, gemessen mittels Variationskoeffizient, waren dabei mit einem erhöhten Risiko für einen Progress der Erkrankung assoziiert. Möglicherweise könnte dies einen Risikoprädiktor für Progress bei ILD in der Zukunft darstellen.

2.2. Körperliche Aktivität und Husten als Indikatoren für den Krankheitsverlauf bei fibrotischen interstitiellen Lungenerkrankungen

Patienten mit progressiver, fibrotischer ILD leiden unter erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und geringen Überlebenschancen, vergleichbar mit bestimmten malignen Erkrankungen. Neben dem Verlust an Lungenfunktion stellen die reduzierte körperliche Aktivität und Husten wichtige Einschränkungen im Alltag und Indikatoren für das Progressionsrisiko bei ILD-Patienten dar. Auch hier beziehen sich die meisten Daten auf Patienten mit IPF. Vor allem als Folge der

reduzierten Lungenfunktion und Dyspnoe ist die körperliche Aktivität bei Patienten mit fibrotischen ILDs eingeschränkt [37, 38]. Aus Angst vor Dyspnoe vermeiden viele Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen wie fibrotische ILDs körperliche Betätigung mit der Folge der Dekonditionierung und Verstärkung der Symptomatik [39]. Gerade für ILD Patienten wäre es daher von großer Bedeutung körperlich aktiv zu bleiben, was auch mit einem besseren Überleben einher geht [37]. Es ist wahrscheinlich, dass verschiedene Faktoren zu Inaktivität führen können, wie beispielsweise chronischer Husten, welcher bei Patienten mit fibrotischen ILDs häufig auftritt [40].

Körperliche Aktivität und Husten wurden bisher bei fibrotischen ILDs nicht gemeinsam untersucht. Ziel der Studie war es deshalb Patienten mit IPF- und nicht-IPF-ILD in Bezug auf Husten und körperliche Aktivität zu vergleichen und den Zusammenhang mit gesundheitsbezogener Lebensqualität zu bewerten. Hierfür wurden die Patienten für sechs Monate beobachtet. Nach drei und sechs Monaten wurde im Rahmen einer Studienvisite eine Lungenfunktion in der Klinik durchgeführt. Zu Beginn der Studie wurden die Teilnehmer für sieben Tage mit einem Aktivitätsarmband ausgestattet (Polar A360 Fitness Tracker, Polar Electro GmbH, Büttelborn, Germany), welches die Schritte pro Tag (steps per day; SPD), zurückgelegte Distanz und aktive Zeit, definiert als Stehen, Gehen und Laufen, erfasste. Während der Studie sollten die Patienten außerdem wöchentlich die Intensität ihres Hustens, gemessen mittels 10cm langer visueller Analogskala (VAS_{cough}) dokumentieren. Zur Erfassung der Lebensqualität wurden die Fragebögen St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) [41] und der ILD-spezifische King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) verwendet [42].

In die Studie wurden 40 Patienten eingeschlossen, wobei 15 Patienten eine IPF und 25 Patienten eine nicht-IPF ILD aufwiesen. Aufgrund von fehlerhaften Daten mussten 2 IPF Patienten und 3 nicht-IPF ILD Patienten ausgeschlossen werden. Der KBILD zeigte zu Beginn der Studie bei IPF Patienten größere Limitationen als bei nicht-IPF ILD Patienten (48.2 ± 2.6 vs. 53.1 ± 12.1 ; $p=0.022$). Der SGRQ wies keine signifikanten Unterschiede zwischen IPF und nicht IPF ILD Patienten auf [43].

Die Aktivitätsarmbänder wurden im Durchschnitt 14.7 ± 2.4 h/Tag getragen und erfassten durchschnittlich 5008 ± 4234 SPD und eine aktive Zeit von 4.8 ± 2.4 h/Tag. Über die Hälfte der Studienteilnehmer erreichten weniger als 5000 SPD (Abbildung 11A). Es fanden sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit IPF und nicht-IPF ILD in Bezug auf Tragedauer ($p = 0.987$), SPD ($p = 0.489$) oder aktive Zeit ($p = 0.933$; Abbildung 11B). SPD, jedoch nicht die aktive Zeit korrelierte signifikant mit klinischen Parametern wie FVC%, 6-Minuten-Gehtest, body mass index sowie dem KBILD.

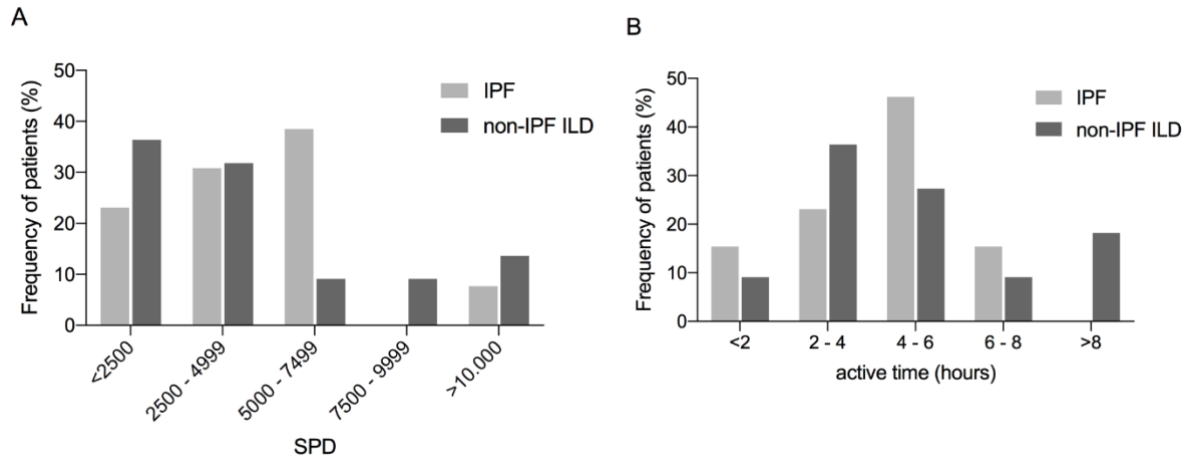


Abbildung 11: Messung der körperlichen Aktivität bei Patienten mit ILD mittels Aktivitätsarmbändern.

Die täglichen Schritte (steps per day; SPD) unterschieden sich nicht zwischen IPF und nicht IPF-ILD. (B) Aktive Stunden (Gehen und Laufen) zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Abkürzungen: Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), interstitielle Lungenfibrose (ILD), steps per day (SPD).

[43]

Zu Beginn der Studie litten 94.3% der Patienten an Husten (n = 33; IPF: 100%; nicht-IPF ILD: 91.3%). Der mittlere $\pm$ SD VAS_{cough} betrug dabei 3.3 ± 2.6 (von 0cm bis 8.8cm). Es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen VAS_{cough} und KBILD. Patienten mit IPF hatten zu Beginn der Studie einen VAS_{cough} von 4.6 ± 2.7 , wobei dieser über den Beobachtungszeitraum von sechs Monaten um $+1.2 \pm 1.9$ VAS_{cough} anstieg (Abbildung 12A). Bei den nicht-IPF ILD Patienten betrug der VAS_{cough} initial 2.5 ± 2.4 und fiel über die Zeit um -0.7 ± 1.0 VAS_{cough} ab (Abbildung 12B). Insgesamt war der zu Beginn der Studie gemessene VAS_{cough} in der IPF Gruppe signifikant höher als bei nicht-IPF ILD (p=0.020). Darüber hinaus zeigte sich über die 6 Monate Beobachtung bei IPF-Patienten eine Zunahme des VAS_{cough} wohingegen bei nicht-IPF ILD Patienten die Steigung des VAS_{cough} abfiel und sich ein signifikanter Unterschied in den Verläufen ergab (p = 0.009).

In keiner Gruppe konnte ein Zusammenhang zwischen VAS_{cough} und SPD oder aktiver Zeit festgestellt werden konnte. Jedoch zeigte sich beim VAS_{cough} bei nicht-IPF ILD, jedoch nicht bei IPF, eine signifikante Assoziation mit FVC, DLCO und dem 6MWD.

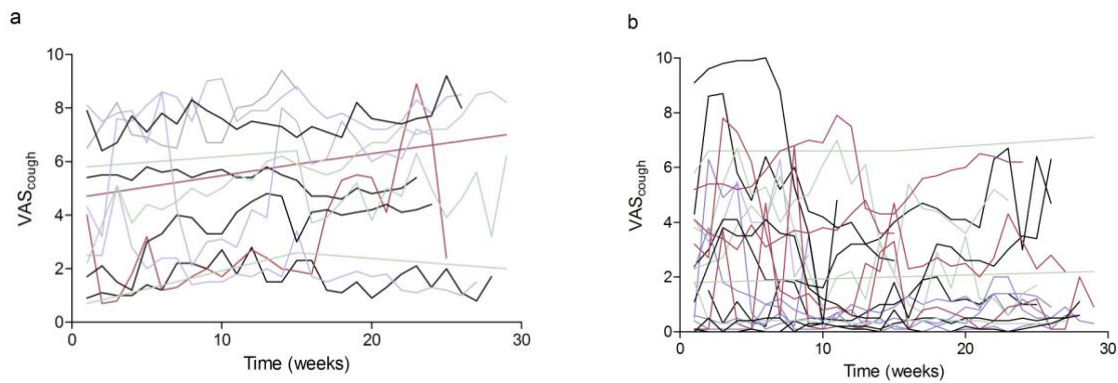


Abbildung 12: Individuelle wöchentliche Schwankungen der subjektiven Hustensymptomatik, gemessen mittels visueller Analogskale (VAS) über sechs Monate.

(a) VAS Husten bei Patienten mit IPF

(b) VAS Husten bei Patienten mit nicht-IPF ILD

Abkürzungen: visueller Analogskale (VAS), idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), interstitielle Lungenfibrose (ILD)
[43]

Während der Studie verstarben zwei Patienten an respiratorischer Insuffizienz und drei Patienten erhielten eine Lungentransplantation, wobei sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter ($p=0.91$), FVC ($p=0.24$), DLCO ($p=0.88$) oder aktiver Zeit ($p=0.09$) zu den übrigen Patienten fanden. In Hinblick auf die SPD zeigte sich jedoch signifikant niedrigere Werte (1719 ± 861 vs. 5557 ± 4329 ; $p=0.007$; Abbildung 13A), wohingegen der VAS_{cough} bei den verstorbenen und lungentransplantierten Patienten signifikant höher war (5.7 ± 3.0 vs. 2.9 ± 2.4 ; $p=0.047$; Abbildung 13B). Auch der KBILD und SGRQ zeigten bei den Patienten, die im Verlauf verstarben oder lungentransplantiert wurden größere Einschränkungen der Lebensqualität zu Beginn der Studie an (KBILD: 41.4 ± 4.9 vs. 54.2 ± 11.1 ; $p=0.002$; SGRQ 37.4 ± 6.9 vs. 51.2 ± 19.4 ; $p=0.044$).

Zusammenfassend konnte unsere Studie zeigen, dass sich die körperliche Aktivität bei Patienten mit IPF und nicht-IPF ILD nicht unterscheidet und in beiden Gruppen die körperlichen Limitationen mit Einschränkungen in der Lungenfunktion einhergingen. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit IPF zu Beginn der Studie eine signifikant höhere Hustenlast und eine stärkere Zunahme der Hustensymptomatik im Verlauf als Patienten mit nicht-IPF ILD. Darüber hinaus wiesen Patienten, die während des Studienzeitraums verstarben oder eine Lungentransplantation benötigten, bei Studienbeginn einen höheren VAS_{cough} und geringere SPD auf als Patienten ohne ein solches Ereignis.

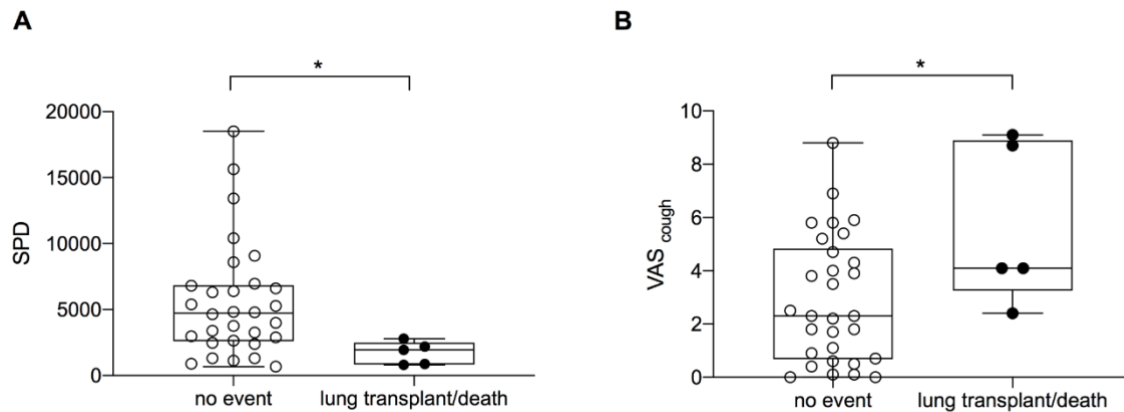


Abbildung 13: Körperliche Aktivität und Husten bei progredienter ILD

(A) Patienten mit folgender Krankheitsprogression (Tod, Lungentransplantation) erreichten signifikant weniger Schritte pro Tag (steps per day, SPD) ($p = 0.007$) und (B) litten signifikant stärker unter subjektiver Hustensymptomatik (VAScough) ($p = 0.047$). * entspricht einem p -Wert < 0.05 ;

Abkürzungen: Schritte pro Tag (SPD), visuelle Analogskala (VAS), interstitielle Lungenerkrankung (ILD).

[43]

3. Therapieoption Lungentransplantation

3.1. Idiopathische pulmonale Fibrose bei jungen Patienten: Herausforderungen bei Diagnose und Behandlung

Während die genaue Genese der IPF noch unklar ist, wird der klassische klinische Phänotyp als männlich, Ex-Raucher und über 60 Jahren alt beschrieben. Die Diagnose erfolgt im multidisziplinären Team und kann bei typischer Anamnese und Ausschluss alternativer Diagnosen bereits durch das Vorliegen eines UIP Muster im hochauflösenden CT (HRCT) gestellt werden [24]. Vor allem bei jüngeren und insbesondere bei weiblichen Patienten sollten andere Ursachen für eine ILD wie etwa eine zugrunde liegende Autoimmunerkrankung mit besonderer Sorgfalt ausgeschlossen werden [24]. Auch wenn die wissenschaftlichen Daten dazu gering sind, kann die IPF-Erkrankung auch bei jüngeren Patienten auftreten.

Da die antifibrotische Therapie trotz Therapieerfolge keinen kurativen Therapieansatz bei der IPF darstellt, bleibt zum jetzigen Zeitpunkt bei geeigneten Patienten als einzig definitive Therapie die Lungentransplantation. Diese ist ein etabliertes Behandlungsverfahren, welches kurz- und mittelfristig gute Therapieerfolge erzielt.

Am Klinikum der Universität München (LMU), das ein etabliertes Zentrum für Lungentransplantation ist, werden zahlreiche junge Patienten, darunter auch solche mit IPF, behandelt. Ziel der Studie war es daher Patienten mit IPF unter 50 Jahre in Hinblick auf klinische Merkmale, Komorbiditäten und Überleben zu charakterisieren. Nach retrospektiver Analyse der Patientenakten von Februar 2011 bis Februar 2015 konnte gezeigt werden, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung von 129 IPF Patienten 30 (23.3%) Patienten 50 Jahre oder jünger waren (mittleres Alter: 42.9 ± 6.3 Jahre) und 99 Patienten (76.7%) älter als 50 Jahre waren (mittleres Alter 61.7 ± 7.8 Jahre) [9].

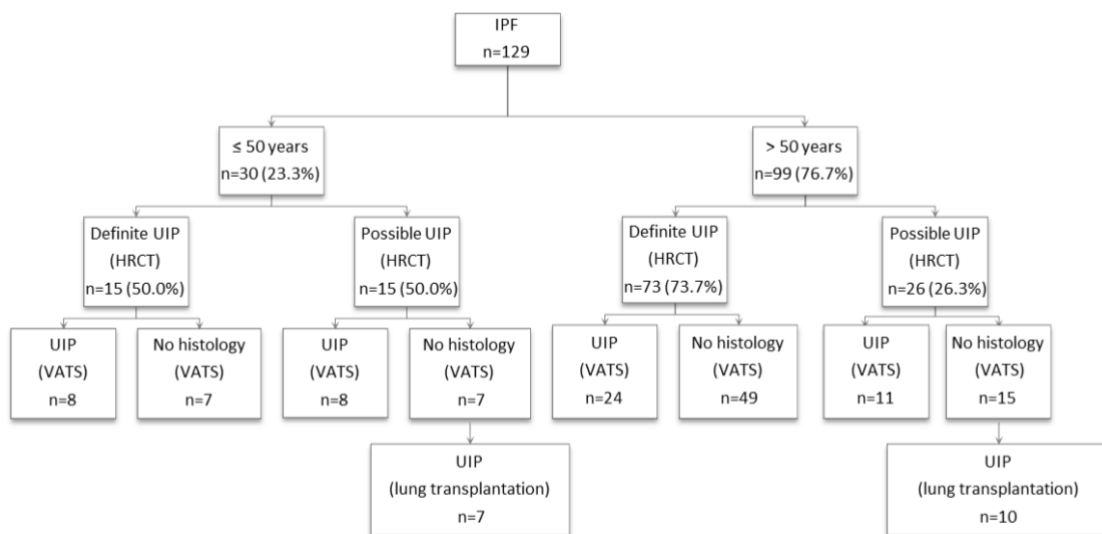


Abbildung 14: Radiologische und histopathologische Befunde bei Patienten mit IPF

Abkürzungen: Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), usual interstitial pneumonia (UIP), hochauflösende Computertomographie (high resolution computed tomography; HRCT), videoassistierte Thorakoskopie (VATS); [9]

Bis auf das Alter unterschieden sich die beiden Gruppen nur gering in Bezug auf demographische Daten. Bei jüngeren Patienten wurde im HRCT seltener ein typisches UIP-Muster nachgewiesen ($p=0.014$) und dafür häufiger ein UIP-Muster bioptisch gesichert ($p = 0,08$; Abbildung 14). Zudem wiesen jüngere Patienten bei Erstvorstellung im Zentrum eine niedrigere mittleren FVC auf ($p=0.013$). Fast alle Patienten hatten anamnestisch eine immunsuppressive Therapie erhalten, wobei bei jüngeren Patienten seltener eine antifibrotische Therapie eingeleitet wurde ($p = 0.006$).

Die Komorbiditäten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Altersgruppen, abgesehen von einer höheren Adipositasrate bei jüngeren Patienten ($p=0.011$; Abbildung 15). Pulmonale Hypertonie war die häufigste Komorbidität bei jüngeren und älteren Patienten mit IPF.

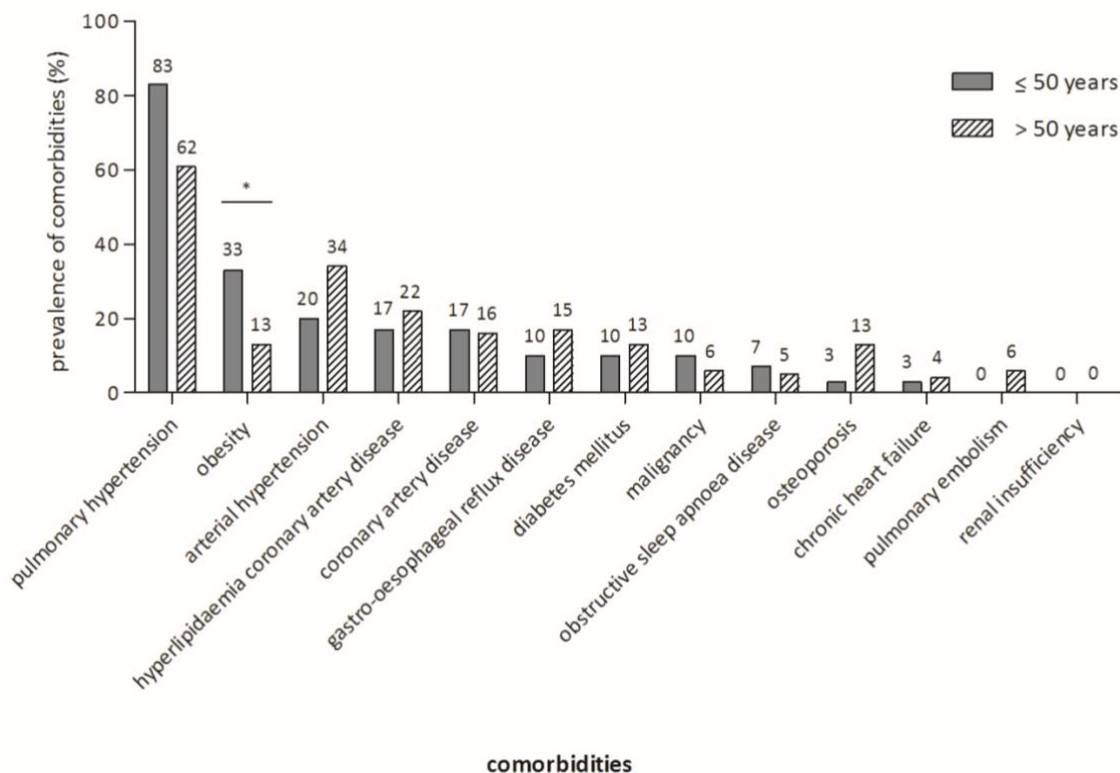


Abbildung 15: Komorbiditäten bei Patienten mit IPF

Prävalenz von Komorbiditäten bei jüngeren (linker Balken) und älteren Patienten (rechter Balken) mit IPF, dargestellt in Prozent (%). Adipositas trat häufiger bei jüngeren Patienten auf ($p=0.011$)
 Abkürzungen: Idiopathische pulmonaler Fibrose (IPF); [9]

Während der Nachbeobachtung verstarben insgesamt 30 (23,3 %) Patienten [(≤ 50 Jahre: $n=2$ (6,7 %); > 50 Jahre: $n=28$ (28,3 %); $p=0,0135$)], wobei respiratorisches Versagen die Haupttodesursache war [(≤ 50 Jahre: $n=2$ (6,7 %); > 50 Jahre: $n=25$ (25,3 %); $p=0,0383$)]. Ein signifikant höherer Anteil jüngerer Patienten erhielt eine Lungentransplantation (≤ 50 Jahre: 73,3 %; > 50 Jahre: 46,5 %; $p=0,012$). Bei der Analyse des kombinierten Endpunkts aus Mortalität und Lungentransplantation, zeigten die jüngeren IPF Patienten ein signifikant besseres transplantations-freies Überleben nach der Diagnosestellung. So betrug das mediane transplantations-freie Überleben 6,4 Jahre (95 % KI 4,6; 8,3) bei den jüngeren Patienten und 4,2 Jahre (95 % KI 2,4–6,0) bei den älteren Patienten ($p=0,0375$; Abbildung 16).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass am Klinikum der Universität München über 20% der IPF Patienten jünger als 50 Jahre sind, was hauptsächlich darauf zurückzuführen sein dürfte, dass viele

jüngere Patienten als Lungentransplantationskandidaten am LMU- Transplantationszentrum evaluiert werden [9]. Bei jüngeren Patienten war die Diagnose häufiger durch eine Lungenbiopsie (bronchoskopische Lungenkryobiopsie oder chirurgische Lungenbiopsie) bestätigt. Zudem wurde bei jüngeren Patienten seltener eine antifibrotische Therapie eingeleitet, wobei zu bedenken ist, dass die antifibrotische Therapie zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht so etabliert war wie heute. Ansonsten wiesen IPF-Patienten unter 50 Jahren im Vergleich zu älteren IPF-Patienten ähnliche Merkmale und einen ähnlichen Krankheitsverlauf auf. Trotz einer insgesamt eingeschränkten Prognose hatten jüngere Patienten eine signifikant bessere mediane Überlebensrate nach der Diagnosestellung, während ein signifikant höherer Anteil älterer Patienten an respiratorischem Versagen verstarb.

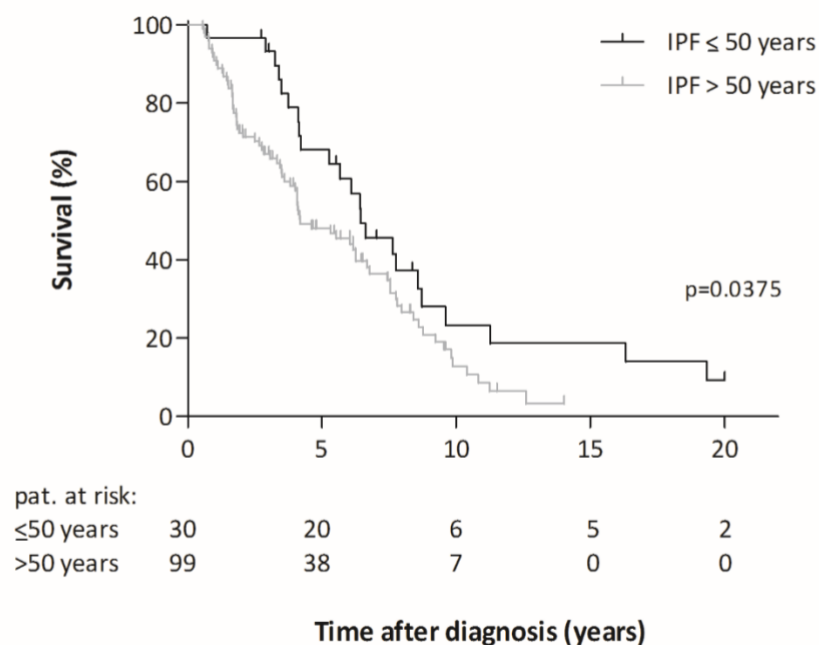


Abbildung 16: Transplantations-freies Überleben bei jüngeren und älteren Patienten mit IPF.

Kaplan-Meier Kurve zum transplantations-freien Überleben zeigt ein signifikant besseres Überleben bei jüngeren im Vergleich zu älteren Patienten mit IPF (p=0.0375).

Abkürzungen: Idiopathische pulmonaler Fibrose (IPF);

[9]

3.2. Ergebnis der Lungentransplantation bei idiopathischer Lungenfibrose mit vorheriger antifibrotischer Therapie

Aktuell ist eine antifibrotische Therapie die einzig wirksame und zugelassene Therapie bei IPF. Es konnte gezeigt werden, dass die beiden Antifibrotika Pirfenidon und Nintedanib den Verlust an FVC verringern können [21-23]. In Europa wurde Pirfenidon in 2011 für die milde und moderate IPF zugelassen und Nintedanib in 2015 für alle Stadien der IPF [44]. Dennoch ist eine antifibrotische Therapie kein kurativer Ansatz und die Lungentransplantation stellt die einzig definitive Therapie bei progressiver IPF dar. Seitdem die antifibrotischen Medikamente Pirfenidon und Nintedanib bei der IPF zugelassen sind unterziehen sich auch Patienten einer Lungentransplantation, nachdem eine antifibrotische Therapie eingeleitet wurde.

Pirfenidon (terminale Eliminationshalbwertszeit: 2,4 Stunden) hemmt die Expression des transformierenden Wachstumsfaktors (TGF)- β und reduziert dadurch die Proliferation von Fibroblastenzellen und die Differenzierung von Myofibroblasten [45]. Nintedanib (terminale Eliminationshalbwertszeit: 9,5 Stunden) ist ein intrazellulärer Tyrosinkinasehemmer (TKI) und hemmt die Proliferation von Fibroblasten und die Differenzierung von Myofibroblasten durch die Blockierung von Fibroblastenwachstumsfaktor, vascular endothelial growth factor- und platelet-derived-growth factor-Rezeptoren [45]. Für ein weiteres Mitglied der TKI-Familie, Bevacizumab, mit anti-VEGF-Wirkung konnte gezeigt werden, dass es die Blutungsrate bei Krebspatienten erhöht [46]. Es besteht daher die Möglichkeit, dass die Verabreichung einer antifibrotischen Therapie vor einer Lungentransplantation die nachfolgende Wundheilung beeinträchtigen oder Blutungen verstärken kann. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA weist daher daraufhin Nintedanib vor größeren operativen Eingriffen zu pausieren, ohne eine Empfehlungen zur Dauer der Therapiepause auszusprechen [47]. Da die Lungentransplantation durchgeführt wird, sobald eine passende Spenderlunge verfügbar ist, ist ein planmäßiges Absetzen der Therapie nicht möglich, weshalb anfänglich an vielen Transplantationszentren antifibrotische Therapien beendet wurden, sobald ein Patient aktiv zur Lungentransplantation gelistet wurde. Daher wurden in der vorliegenden Studie die Auswirkungen einer vorherigen Behandlung mit Pirfenidon oder Nintedanib auf die Ergebnisse nach Lungentransplantation bei Patienten mit IPF untersucht.

Alle Patienten mit IPF, die sich von Januar 2012 bis November 2016 einer Lungentransplantation an der Universität München unterzogen hatten, wurden in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Die Nachuntersuchung endete im Januar 2017. Die minimale Dosis betrug dreimal täglich 267mg Pirfenidon oder zweimal täglich 100mg Nintedanib. Patienten, bei denen die antifibrotische Therapie

mindestens vier Wochen vor Transplantation abgesetzt wurde, wurden der Kontrollgruppe ohne antifibrotische Therapie zugeordnet. So konnten 62 Patienten mit IPF in die Analyse eingeschlossen werden, von denen 23 (37.1%) zuvor eine Therapie mit Pirfenidon und 7 (11.3%) eine Therapie mit Nintedanib erhalten hatten. Die restlichen 32 Patienten wurden in die Kontrolle-Gruppe eingeordnet (Abbildung 17).

Zum Zeitpunkt der Transplantation war die Kontrollgruppe signifikant jünger als IPF Patienten aus der Pirfenidon oder Nintedanib-Gruppe (Pirfenidon 59.3 ± 3.5 Jahre; Nintedanib 61.3 ± 3.9 Jahre; Kontrolle 55.4 ± 6.2 Jahre; Pirfenidon vs Kontrolle $p=0.018$, Nintedanib vs Kontrolle $p=0.022$). Die Komorbiditäten unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht wesentlich bis auf das signifikant häufigere Auftreten einer Hyperlipidämie (57,1 % vs. 12,5 %, $p = 0,0222$) sowie einer zuvor mittels Stentimplantation versorgten koronaren Herzkrankheit unter Acetylsalicylsäure in der Nintedanib-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollen (57,1 % vs. 12,5 %, $p = 0,0222$).

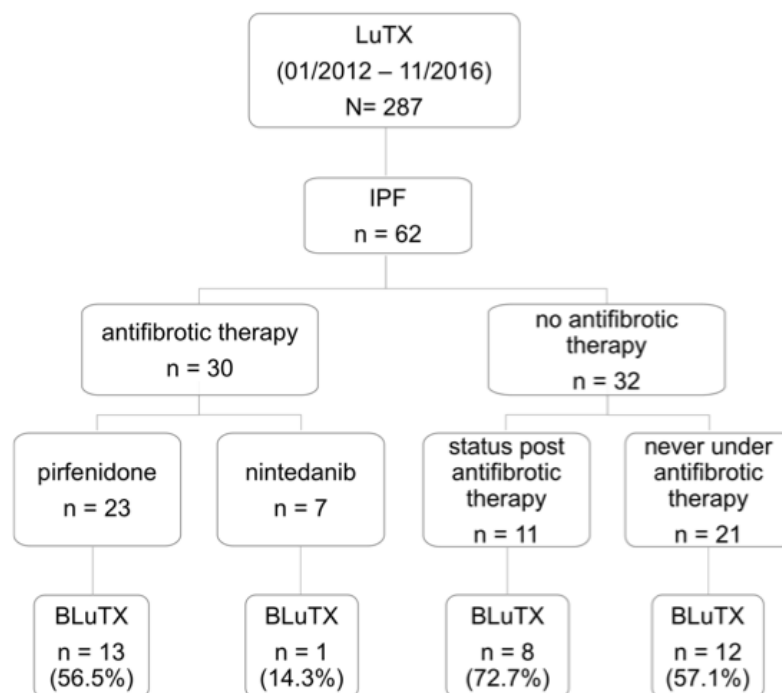


Abbildung 17: IPF Patienten, die sich am Klinikum der Universität München (Munich Transplant Group) einer Transplantation von Januar 2012 bis November 2016 unterzogen.

Alle Patienten wurden in Bezug auf eine vorherige antifibrotische Therapie gescreent.
Abkürzung: bilaterale Lungentransplantation (BLTx) aus [48].

Eine vorherige antifibrotische Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib war weder mit einer höheren intra-operativer Blutungsrate (Pirfenidon $2.445,2 \pm 2.443,6$ ml; Nintedanib $2.057,1 \pm 2.297,0$; Kontrolle $2.312,9 \pm 1.522,7$, $p=0.90$) noch mit größerem Bedarf an Blutprodukten assoziiert (Erythrozytenkonzentrate: Pirfenidon $n=4.2 \pm 5.7$; Nintedanib 7.2 ± 8.1 ; Kontrolle 9.3 ± 14.7 , $p=0.54$). Außerdem fanden sich keine Unterschiede in Bezug auf intensivmedizinischen Verlauf inklusive extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)-Therapie, Dauer der mechanischen Beatmung, Tage auf der Intensivstation und primäre Transplantatdysfunktion. Anastomosenkomplikationen und Wundheilungsstörungen waren nicht häufiger bei Patienten, welche zuvor antifibrotische behandelt wurden zu beobachten.

Die Nachbeobachtung nach Lungentransplantation betrug 24.0 ± 16.1 Monate (Pirfenidon 25.4 ± 17.8 Monate, Nintedanib 9.3 ± 5.0 Monate, Kontrolle 26.3 ± 15.0 Monate) und zeigten keine signifikanten Unterschiede, auch wenn aufgrund der Zulassung von 2015 die Nachbeobachtung in der Nintedanib-Gruppe signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe war (Nintedanib vs. Kontrolle: $p = 0.0035$). Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich lymphozytischer Bronchiolitis oder akuter zellulärer Abstoßung. Die Überlebensanalyse ergab nach 12 Monaten keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen (Pirfenidon vs. Kontrolle: $p = 0.21$; Nintedanib vs. Kontrolle: $p = 0.47$; Pirfenidon vs. Nintedanib: $p = 0.28$; Abbildung 18). Die Nachbeobachtung in der Nintedanib-Gruppe endete nach 18 Monaten.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass eine vorherige antifibrotische Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib weder mit einer höheren Blutungsrate noch mit gestörter Wundheilung oder Anastomosenkomplikationen nach Lungentransplantation assoziiert war. Auch im 30-Tage- und 12-Monats-Überleben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen [48].

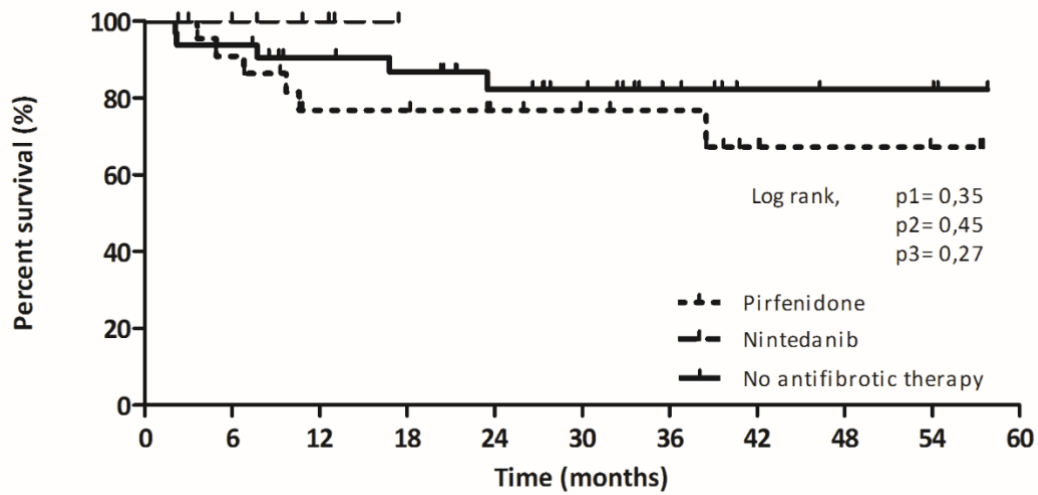


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überleben bei Patienten nach Lungentransplantation mit und ohne vorherige antifibrotische Therapie.

Aufgrund der Zulassung 2015 endete die Nachbeobachtung der Nintedanib-Gruppe nach 18 Monaten. p1: Unterschied zwischen Pirfenidon und Kontrolle; p2: Unterschied zwischen Nintedanib und Kontrolle; p3: Unterschied zwischen Pirfenidon und Nintedanib.

[48].

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene molekularbiologische und klinische Indikatoren analysiert, die zum besseren Verständnis der Pathogenese bei IPF und Prognosevorhersage bei IPF und anderen progredient fibrosierenden Lungenerkrankungen hilfreich sein können.

Es konnte gezeigt werden, dass MZB1-positive Plasma-B-Zellen bei Patienten mit ILD und Patienten mit Hautfibrose nachweisbar sind. MZB1 wurde dabei signifikant stärker im Gewebe von Patienten mit ILD als bei gesunden Kontrollen detektiert und korrelierte positiv mit dem Gewebe-IgG und negativ mit der Lungenfunktion.

Um Autoantigene zu entdecken, die mit der Entstehung oder dem Fortschreiten bei IPF assoziiert sind, wurde eine Massenspektrometrie-basierte, unvoreingenommene, Methode mit hohem Umsatz entwickelt, der Differential Antigen Capture Assay (DAC). Mithilfe des Assays konnte in zwei unabhängigen Kohorten aus jeweils IPF und CTD-ILD Patienten ein breiteres Spektrum an Autoimmunität bei einzelnen Patienten identifiziert werden, einschließlich der Identifizierung häufiger und krankheitsspezifischer Autoimmunitätsmuster bei Patienten mit autoimmunbedingter ILD und IPF. Die Integration klinischer Metadaten und Autoantikörperprofile identifizierte neue Autoantigene bei IPF und autoimmunbedingter ILD, die mit dem transplantationsfreien Überleben assoziiert sind. Insbesondere Autoantikörper gegen Thrombospondin-1 waren mit einem verringerten Überleben assoziiert, was auf ihr Potenzial als prädiktive Biomarker hindeutet.

Bei der Identifizierung von klinischen Risikoindikatoren bei Patienten mit IPF und nicht-IPF ILD konnten mittels Heimspirometrie Variationen in der täglich gemessenen FVC identifiziert werden. Diese FVC-Variabilität war mit einem erhöhten Risiko für Tod, Transplantation, akute Exazerbation und FVC-Verlust >10% assoziiert.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass sich die körperliche Aktivität bei Patienten mit IPF und nicht-IPF ILD nicht signifikant unterscheidet, Patienten mit IPF jedoch stärker unter Husten leiden. Bei Patienten, die im Verlauf verstarben oder eine Lungentransplantation bekamen, zeichneten sich durch weniger körperliche Aktivität und eine höhere subjektive Hustenlast aus.

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass auch Patienten unter 50 Jahren eine IPF entwickeln können. Diese Patienten unterscheiden sich in Bezug auf Komorbiditäten und klinischen Verlauf nicht von älteren IPF Patienten. Trotz reduzierter Langzeitprognose wiesen IPF Patienten unter 50 Jahre ein signifikant besseres transplantationsfreies Überleben auf, wohingegen ältere Patienten häufiger an

respiratorischem Versagen verstarben, obwohl die jüngeren Patienten eine schlechtere Lungenfunktion aufwiesen.

Zudem konnte gezeigt werden, dass eine vorherige antifibrotische Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib bei Patienten mit IPF sicher bis zur Transplantation eingenommen werden kann, da sie weder das Risiko für Blutungen erhöht noch mit gestörter Wundheilung oder Anastomosenkomplikationen assoziiert ist.

In der Zukunft sollen die Bedeutung der identifizierten Faktoren in Studien genauer hinsichtlich möglicher kausaler Zusammenhänge untersucht und die Umsetzbarkeit auch in Bezug auf Therapieentscheidungen und möglicher therapeutischer Targets weiterverfolgt werden. Ein besonderer Fokus sollte hier auch die translationale Forschung und die Kombination aus Molekularbiologie und Klinik gelegt werden.

Abkürzungsverzeichnis

CoV	Variationskoeffizient (engl.: coefficient of variance)
CT	Computertomographie
CTD-ILD	Kollagenose-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (engl: connective tissue disease associated ILD)
DAC	Differential Antigen Capture assay
DLCO	diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide
DZL	Deutsches Zentrum für Lungenforschung
ECM	Extrazellulärmatrix (engl.: extracellular matrix)
FDR	false discovery rate
FVC	forcierte Vitalkapazität
HRCT	hochauflösenden Computertomographie
Ig	Immunglobulin
ILD	Interstitielle Lungenfibrose
IPF	Idiopathische pulmonale Fibrose
K-BILD	King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire
MS	Massenspektrometrie
MZB1	marginal zone B-cell-1 protein
SGRQ	St. George Respiratory Questionnaire
SPD	Schritte pro Tag (engl.: steps per day)
THBS1	Thrombospondin-1
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TOP1	Topoisomerase 1
TUBB1	Tubulin beta 1
UIP	usual interstitial pneumonia
VAS_{cough}	Visuelle Analogskala Husten
VATS	videoassistierte Thorakoskopie

Literaturverzeichnis

1. Wijsenbeek, M. and V. Cottin, *Spectrum of Fibrotic Lung Diseases*. N Engl J Med, 2020. **383**(10): p. 958-968.
2. Duchemann, B., et al., *Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris*. Eur Respir J, 2017. **50**(2).
3. Lederer, D.J. and F.J. Martinez, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. N Engl J Med, 2018. **378**(19): p. 1811-1823.
4. Behr, J., et al., *[German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis]*. Pneumologie, 2020. **74**(5): p. 263-293.
5. Samarelli, A.V., et al., *Fibrotic Idiopathic Interstitial Lung Disease: The Molecular and Cellular Key Players*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(16).
6. Scott, M.K.D., et al., *Increased monocyte count as a cellular biomarker for poor outcomes in fibrotic diseases: a retrospective, multicentre cohort study*. Lancet Respir Med, 2019. **7**(6): p. 497-508.
7. Todd, J.L., et al., *Peripheral blood proteomic profiling of idiopathic pulmonary fibrosis biomarkers in the multicentre IPF-PRO Registry*. Respir Res, 2019. **20**(1): p. 227.
8. Moua, T., et al., *Frequency and implication of autoimmune serologies in idiopathic pulmonary fibrosis*. Mayo Clin Proc, 2014. **89**(3): p. 319-26.
9. Leuschner, G., et al., *Idiopathic Pulmonary Fibrosis Among Young Patients: Challenges in Diagnosis and Management*. Lung, 2018. **196**(4): p. 401-408.
10. Xue, J., et al., *Plasma B lymphocyte stimulator and B cell differentiation in idiopathic pulmonary fibrosis patients*. J Immunol, 2013. **191**(5): p. 2089-95.
11. Vuga, L.J., et al., *C-X-C motif chemokine 13 (CXCL13) is a prognostic biomarker of idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. **189**(8): p. 966-74.
12. Shum, A.K., et al., *BPIFB1 is a lung-specific autoantigen associated with interstitial lung disease*. Sci Transl Med, 2013. **5**(206): p. 206ra139.
13. Li, F.J., et al., *Autoimmunity to Vimentin Is Associated with Outcomes of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. J Immunol, 2017.
14. Kahloon, R.A., et al., *Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with antibodies to heat shock protein 70 have poor prognoses*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(7): p. 768-75.
15. Kreuter, M., et al., *[Consensus guideline on the interdisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases]*. Pneumologie, 2023. **77**(5): p. 269-302.
16. Behr, J., et al., *Pharmacological Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Update) and Progressive Pulmonary Fibroses: S2k Guideline of the German Respiratory Society*. Respiration, 2024: p. 1-29.
17. Haidl, P., et al., *[Guideline for Long-Term Oxygen Therapy - S2k-Guideline Published by the German Respiratory Society]*. Pneumologie, 2020. **74**(12): p. 813-841.
18. Behr, J., *The diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(51-52): p. 875-81.
19. Wells, A.U., et al., *Triple therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: an alarming press release*. Eur Respir J, 2012. **39**(4): p. 805-6.
20. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research, N., et al., *Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis*. N Engl J Med, 2012. **366**(21): p. 1968-77.
21. Noble, P.W., et al., *Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials*. Lancet, 2011. **377**(9779): p. 1760-9.

22. King, T.E., Jr., et al., *A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med, 2014. **370**(22): p. 2083-92.
23. Richeldi, L., et al., *Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med, 2014. **370**(22): p. 2071-82.
24. Behr, J., et al., *S2K Guideline for Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. Respiration, 2021. **100**(3): p. 238-271.
25. King, T.E., Jr., A. Pardo, and M. Selman, *Idiopathic pulmonary fibrosis*. Lancet, 2011. **378**(9807): p. 1949-61.
26. Schiller, H.B., et al., *Deep Proteome Profiling Reveals Common Prevalence of MZB1-Positive Plasma B Cells in Human Lung and Skin Fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. **196**(10): p. 1298-1310.
27. Leuschner, G., et al., *Mass spectrometry-based autoimmune profiling reveals predictive autoantigens in idiopathic pulmonary fibrosis*. iScience, 2023. **26**(11): p. 108345.
28. Vij, R. and M.E. Strek, *Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease*. Chest, 2013. **143**(3): p. 814-824.
29. Richeldi, L., et al., *Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis*. Thorax, 2012. **67**(5): p. 407-11.
30. Russell, A.M., et al., *Daily Home Spirometry: An Effective Tool for Detecting Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2016. **194**(8): p. 989-997.
31. Song, J.W., et al., *Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome*. Eur Respir J, 2011. **37**(2): p. 356-63.
32. Judge, E.P., et al., *Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur Respir J, 2012. **40**(1): p. 93-100.
33. Leuschner, G. and J. Behr, *Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease*. Front Med (Lausanne), 2017. **4**: p. 176.
34. Miyazaki, Y., et al., *Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis*. Chest, 2008. **134**(6): p. 1265-1270.
35. Park, I.N., et al., *Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis*. Chest, 2007. **132**(1): p. 214-20.
36. Veit, T., et al., *Variability of forced vital capacity in progressive interstitial lung disease: a prospective observational study*. Respir Res, 2020. **21**(1): p. 270.
37. Bahmer, T., et al., *Prognosis and longitudinal changes of physical activity in idiopathic pulmonary fibrosis*. BMC Pulm Med, 2017. **17**(1): p. 104.
38. Wallaert, B., et al., *Physical activity in daily life of patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia*. Chest, 2013. **144**(5): p. 1652-1658.
39. Giacomini, M., et al., *Experiences of living and dying with COPD: a systematic review and synthesis of the qualitative empirical literature*. Ont Health Technol Assess Ser, 2012. **12**(13): p. 1-47.
40. Glaspole, I.N., et al., *Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: Data from the Australian IPF Registry*. Respirology, 2017. **22**(5): p. 950-956.
41. Swigris, J.J., et al., *The SF-36 and SGRQ: validity and first look at minimum important differences in IPF*. Respir Med, 2010. **104**(2): p. 296-304.
42. Patel, A.S., et al., *The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire*. Thorax, 2012. **67**(9): p. 804-10.

43. Veit, T., et al., *Clinical Impact of Physical Activity and Cough on Disease Progression in Fibrotic Interstitial Lung Disease*. J Clin Med, 2023. **12**(11).
44. Karimi-Shah, B.A. and B.A. Chowdhury, *Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib*. N Engl J Med, 2015. **372**(13): p. 1189-91.
45. Lehtonen, S.T., et al., *Pirfenidone and nintedanib modulate properties of fibroblasts and myofibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis*. Respir Res, 2016. **17**: p. 14.
46. Ranpura, V., S. Hapani, and S. Wu, *Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis*. JAMA, 2011. **305**(5): p. 487-94.
47. EuropeanMedicinesAgency., *Ofev:European public assessment report—product information*. . EMA. London., 2017.
48. Leuschner, G., et al., *Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy*. J Heart Lung Transplant, 2017.

Publikationsverzeichnis (Gabriela Franziska Leuschner, geb. Wypior)

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautorin

Leuschner G.*, Semenova A.*, Mayr CH.*, Kapellos T., Ansari M., Seeliger B., Frankenberger M., Kneidinger N., Hatz RA., Hilgendorff A., Prasse A., Behr J., Mann M., Schiller HB.

Mass spectrometry-based autoimmune profiling reveals predictive autoantigens in idiopathic pulmonary fibrosis.

iScience 2023 Oct 27;26(11):108345. doi: 10.1016/j.isci.2023.108345. PMID: 38026226

IF: 5.8 (2023)

Veit T., Barnikel M., Kneidinger N., Munker D., Arnold P., Barton J., Crispin A., Milger K., Behr J., Neurohr C., Leuschner G.

Clinical Impact of Physical Activity and Cough on Disease Progression in Fibrotic Interstitial Lung Disease

J Clin Med, 2023 May 31;12(11):3787. doi: 10.3390/jcm12113787. PMID: 37297982

IF: 3.9 (2022)

Leuschner G., Klotsche J., Kreuter M., Prasse A., Wirtz H., Pittrow D., Frankenberger M., Behr J., Kneidinger N.; INSIGHTS-IPF Registry Group. Idiopathic pulmonary fibrosis in elderly patients: Analysis of the INSIGHTS-IPF Observational Study.

Frontiers in Medicine (Lausanne). 2020 Nov 16;7:601279. doi: 10.3389/fmed.2020.601279. PMID: 33313046

IF: 3.9 (2020)

Veit T., Barnikel M., Crispin A., Kneidinger N., Ceelen F., Arnold P., Munker D., Schmitzer M., Barton J., Schiopu S., Schiller HB., Frankenberger M., Milger K., Behr J., Neurohr C., Leuschner G.

Variability of forced vital capacity in progressive interstitial lung disease: a prospective observational study.

Respir Res. 2020 Oct 19;21(1):270. doi: 10.1186/s12931-020-01524-8. PMID: 33076914

IF: 5.6 (2020)

Leuschner G., Lauseker M., Howanietz AS., Milger K., Veit T., Munker D., Schneider C., Weig T., Michel S., Barton J., Meiser B., Dinkel J., Neurohr C., Behr J., Kneidinger N. Longitudinal lung function measurements in single lung transplant recipients with chronic lung allograft dysfunction.

J Heart Lung Transplant. 2020 Nov;39(11):1270-1278. doi: 10.1016/j.healun.2020.08.008. PMID: 32917480

IF: 7.9 (2020)

Leuschner G., Reiter F., Stocker F., Crispin A., Kneidinger N., Veit T., Klenner F., Ceelen F., Zimmermann G., Leuchte H., Reu S., Dinkel J., Behr J., Neurohr C.

Idiopathic Pulmonary Fibrosis Among Young Patients: Challenges in Diagnosis and Management.

Lung. 2018. Aug;196(4):401-408. doi: 10.1007/s00408-018-0123-9. PMID: 29761229

IF: 2.2 (2018)

Leuschner G., Stocker T., Veit T., Kneidinger N., Winter H., Schramm R., Weig T., Matthes S., Ceelen F., Arnold P., Munker D., Klenner F., Hatz R., Frankenberger M., Behr J., Neurohr C. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: the role of antifibrotic therapy.

J Heart Lung Transplant. 2017 Jul 5:S1053-2498(17)31886-7. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.002. PMID: 28734935

IF: 8.0 (2017)

Leuschner G.*, Wenter V.*, Milger K., Zimmermann GS., Matthes S., Meinel F., Lehner S., Neurohr C., Behr J., Kneidinger N.

Suspected pulmonary embolism in patients with pulmonary fibrosis: discordance between ventilation/perfusion SPECT and CT pulmonary angiography.

Respirology. 2016 Aug;21(6):1081-7. doi: 10.1111/resp.12797. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27061739

IF: 3.5 (2016)

Pavlik R. *, Wypior G. *, Hecht S., Papadopoulos P., Kupka M., Thaler C., Wiest I., Pestka A., Frieze K., Jeschke U. Induction of G Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPER) and Nuclear Steroid Hormone Receptors by Gonadotropins in Human Granulosa Cells. Journal of Histochemistry and Cell Biology. 2011 Sep;136(3):289-99. doi: 10.1007/s00418-011-0846-7. PMID: 21809103
IF: 2.9 (2011)

Originalarbeiten als Koautorin

Stoltefuß S, Leuschner G, Milger K, Kauke T, Götschke J, Veit T, Lenoir A, Kneidinger N, Behr J. Assessing health-related quality of life in patients with interstitial lung diseases. BMC Pulm Med. 2024 Sep 13;24(1):452. doi: 10.1186/s12890-024-03262-9.
IF: 2.6 (2023, 2024 Update)

Behr J, Bonella F, Frye BC, Günther A, Hagmeyer L, Henes J, Klemm P, Koschel D, Kreuter M, Leuschner G, Nowak D, Prasse A, Quadder B, Sitter H, Costabel U. Pharmacological Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Update) and Progressive Pulmonary Fibroses S2k Guideline of the German Respiratory Society. Respiration. 2024 Sep 9:1-43. doi: 10.1159/000540856. Online ahead of print.
IF: 3.5 (2023, 2024 Update)

Koschel D, Behr J, Berger M, Bonella F, Hamer O, Joest M, Jonigk D, Kreuter M, Leuschner G, Nowak D, Raulf M, Rehbock B, Schreiber J, Sitter H, Theegarten D, Costabel U; [Diagnosis and Treatment of Hypersensitivity Pneumonitis - S2k Guideline of the German Respiratory Society and the German Society for Allergology and Clinical Immunology]. Pneumologie. 2024 Sep 3. doi: 10.1055/a-2369-8458. Online ahead of print.
IF: 1.2 (2024)

Buschulte K, Büscher E, Franzen K, Frille A, Groth E, Hoffmann J, Knaack A, Krönig J, Lederer C, Leuschner G, Papp E, Sicker N, Wilkens F, Fisser C. Highlights vom DGP-Kongress 2024 aus Sicht der YoungDGP. Pneumologie. 2024 May;78(5):295-301. doi: 10.1055/a-2298-6312. Epub 2024 May 17.
IF: 1.2 (2024)

Munker D, Arnold P, Leuschner G, Irlbeck M, Michel S, Kauke T, Meiser B, Behr J, Kneidinger N, Veit T. Impact of ILD-Specific Therapies on Perioperative Course in Patients with Progressive Interstitial Lung Disease Undergoing Lung Transplantation. J Clin Med. 2023 Jul 29;12(15):4996. doi: 10.3390/jcm12154996.
IF: 3.0 (2023)

Kreuter M, Behr J, Bonella F, Costabel U, Gerber A, Hamer OW, Heussel CP, Jonigk D, Krause A, Koschel D, Leuschner G, Markart P, Nowak D, Pfeifer M, Prasse A, Wälscher J, Winter H, Kabitz HJ. [Consensus guideline on the interdisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases]. Pneumologie. 2023 May;77(5):269-302. doi: 10.1055/a-2017-8971. Epub 2023 Mar 28.
IF: 1.2 (2023)

Behr J, Bonella F, Frye BC, Günther A, Hagmeyer L, Henes J, Klemm P, Koschel D, Kreuter M, Leuschner G, Nowak D, Prasse A, Quadder B, Sitter H, Costabel U. [Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (update) and progressive pulmonary fibrosis - S2k Guideline of the German Respiratory Society]. Pneumologie. 2023 Feb;77(2):94-119. doi: 10.1055/a-1983-6796. Epub 2023 Feb 15.
IF: 1.2 (2023)

Munker D, Veit T, Schönermarck U, Arnold P, Leuschner G, Barton J, Mümmeler C, Briegel I, Mumm JN, Zoller M, Kauke T, Sisic A, Ghiani A, Walter J, Milger K, Mueller S, Michel S, Munker S, Keppler OT, Fischereder M, Meiser B, Behr J, Kneidinger N, Neurohr C.

Polyomavirus exerts detrimental effects on renal function in patients after lung transplantation.

J Clin Virol. 2021 Dec;145:105029. doi: 10.1016/j.jcv.2021.105029. Epub 2021 Nov 13.

IF: 14.5 (2021)

Fischer DS, Ansari M, Wagner KI, Jarosch S, Huang Y, Mayr CH, Strunz M, Lang NJ, D'Ippolito E, Hammel M, Mateyka L, Weber S, Wolff LS, Witter K, Fernandez IE, Leuschner G, Milger K, Frankenberger M, Nowak L, Heinig-Menhard K, Koch I, Stoleriu MG, Hilgendorff A, Behr J, Pichlmair A, Schubert B, Theis FJ, Busch DH, Schiller HB, Schober K.

Single-cell RNA sequencing reveals ex vivo signatures of SARS-CoV-2-reactive T cells through 'reverse phenotyping'.

Nat Commun. 2021 Jul 26;12(1):4515. doi: 10.1038/s41467-021-24730-4.

IF: 17.7 (2021)

Mayr CH, Simon LM, Leuschner G, Ansari M, Schniering J, Geyer PE, Angelidis I, Strunz M, Singh P, Kneidinger N, Reichenberger F, Silbernagel E, Böhm S, Adler H, Lindner M, Maurer B, Hilgendorff A, Prasse A, Behr J, Mann M, Eickelberg O, Theis FJ, Schiller HB. Integrative analysis of cell state changes in lung fibrosis with peripheral protein biomarkers.

EMBO Mol Med. 2021 Apr 9;13(4):e12871. doi: 10.15252/emmm.202012871. Epub 2021 Mar 2

IF: 14.3 (2021)

Behr J, Günther A, Bonella F, Dinkel J, Fink L, Geiser T, Geissler K, Gläser S, Handzhiev S, Jonigk D, Koschel D, Kreuter M, Leuschner G, Markart P, Prasse A, Schönfeld N, Schupp JC, Sitter H, Müller-Quernheim J, Costabel U. S2K Guideline for Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.

Respiration. 2021;100(3):238-271. doi: 10.1159/000512315. Epub 2021 Jan 22

IF: 4.0 (2021)

Behr J, Günther A, Bonella F, Dinkel J, Fink L, Geiser T, Geißler K, Gläser S, Handzhiev S, Jonigk D, Koschel D, Kreuter M, Leuschner G, Markart P, Prasse A, Schönfeld N, Schupp JC, Sitter H, Müller-Quernheim J, Costabel U. [German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis].

Pneumologie. 2020 May;74(5):e1-e2. doi: 10.1055/a-1179-2905. Epub 2020 May 18.

IF : 1.2 (erstmalig 2023)

Veit T, Munker D, Leuschner G, Mümmeler C, Sisic A, Kauke T, Schneider C, Irlbeck M, Michel S, Eser-Valerie D, Huber M, Barton J, Milger K, Meiser B, Behr J, Kneidinger N.

High prevalence of falsely declaring nicotine abstinence in lung transplant candidates.

PLoS One. 2020 Jun 18;15(6):e0234808. doi: 10.1371/journal.pone.0234808. eCollection 2020.

IF: 3.2 (2020)

Munker D, Arnold P, Veit T, Leuschner G, Ceelen F, Barnikel M, Schmitzer M, Barton J, Sonneck T, Milger K, Matthes S, Schiopu S, Kauke T, Weig T, Kneidinger N, Behr J, Neurohr C.

Safety and Efficacy of Steroid Pulse Therapy for Acute Loss of FEV 1 in Lung Transplant Recipients After Exclusion of Acute Cellular Rejection.

Transplant Proc. 2020 Jan-Feb; 52(1):309-314. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.10.013. Epub 2020 Jan 8.

IF: 1.1 (2020)

Schiopu SRI, Zacherl M, Todica A, Bartenstein P, Milger K, Leuschner G, Munker D, Bauer M, Massberg S, Behr J, Neurohr C, Huber BC, Kneidinger N.

Feasibility and accuracy of SPECT myocardial perfusion imaging in end-stage lung disease.

J Nucl Cardiol. 2020 Jun;27(3):903-911. doi: 10.1007/s12350-019-01851-4. Epub 2019 Aug 19

IF: 6.0 (2020)

Veit T, Leuschner G, Sisic A, Ceelen F, Munker D, Schmitzer M, Weig T, Michel S, Schneider C, Meiser B, Crispin A, Neurohr C, Behr J, Milger K, Kneidinger N.

Pirfenidone exerts beneficial effects in patients with IPF undergoing single lung transplantation.

Am J Transplant. 2019 Aug;19(8):2358-2365. doi: 10.1111/ajt.15378. Epub 2019 Apr 29.

IF: 7.3 (2019)

Matthes S, Stadler J, Barton J, Leuschner G, Munker D, Arnold P, Villena-Hermoza H, Frankenberger M, Probst P, Koch A, Kneidinger N, Milger K, Behr J, Neurohr C.

Asthma features in severe COPD: Identifying treatable traits.

Respir Med. 2018 Dec;145:89-94. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.027. Epub 2018 Oct 26.

IF: 3.2 (2018)

Schiller, H., Mayr, C., Leuschner G, Strunz, M., Staab-Weijnitz, C., Preisendörfer, S., Eckes, B., Moinzadeh, P., Krieg, T., Hatz, R., Schwartz, D., Behr, J., Mann, M., Eickelberg, O.

Deep proteome profiling reveals common prevalence of MZB1-positive plasma B cells in human lung and skin fibrosis.

AJRCCM. 2017 Nov 15;196(10):1298-1310. doi: 10.1164/rccm.201611-2263OC

IF: 15.2 (2017)

Kneidinger N, Milger K, Janitza S, Ceelen F, Leuschner G, Dinkel J, Königshoff M, Weig T, Schramm R, Winter H, Behr J, Neurohr C.

Lung volumes predict survival in patients with chronic lung allograft dysfunction.

Eur Respir J. 2017 Apr 12;49(4):1601315. doi: 10.1183/13993003.01315-2016. Print 2017 Apr

IF: 12.2 (2017)

Sabel BO, Plum JL, Kneidinger N, Leuschner G, Koletzko L, Raziorrouh B, Schinner R, Kunz WG, Schoeppe F, Thierfelder KM, Sommer WH, Meinel FG.

Structured reporting of CT examinations in acute pulmonary embolism.

J Cardiovasc Comput Tomogr. 2017 May-Jun;11(3):188-195. doi: 10.1016/j.jcct.2017.02.008. Epub 2017 Feb 22.

IF: 3.1 (2017)

Kunisch R., Guder P., Schinke K., Nörenberg D., Ruf VC., Alig S., Bauer HJ., Kirchner SK., Kruger S., Noerenberg D., Singer K., Tiedt S., Weckbach L., Wypior G, Angstwurm M.

Reforming the Surgical Section of the Practical Year at Ludwig-Maximilians-University Munich.

Zentralbl. Chir. 2016 Jun;141(3):310-4. doi: 10.1055/s-0034-1396254. Epub 2015 Nov 10.

IF: 0.6 (2015)

Pestka A., Toth B., Kuhn C., Hofmann S., Wiest I., Wypior G, Friese K., Jeschke U.

Retinoid-X-receptor α and retinoids are key regulators in apoptosis of trophoblasts of patients with recurrent miscarriages.

Journal of Molecular Endocrinology 2011 Aug 30;47(2):145-56

IF: 3,485 (2011)

Kasuistiken/Case Reports

Rogenhofer N., Pavlik R., Jeschke U., Wypior G, Ochsenkühn R., Thaler CJ.

Effective Ovarian Stimulation in a Patient with Resistant Ovary Syndrome and Antigonadotrophin Antibodies.

Am J Reprod Immunol. 2015 Feb;73(2):185-91. doi: 10.1111/aji.12306. Epub 2014 Aug 14.

IF: 2.9 (2015)

Übersichtsartikel/Reviews

Leuschner G., Neurohr C. 2018. Was der Rheumatologen vom Pneumologen lernen kann. Zeitschrift für Rheumatologie.

Leuschner G., Behr J. 2017. Acute exacerbation in interstitial lung disease. Frontiers in Medicine (Lausanne).

Wypior G., Jeschke U., Kurpisz M., Szekeres-Bartho J. 2011. CRH family induced signal transduction processes in the mammalian ovary. Journal of Reproductive Immunology

Sonstige Veröffentlichungen

Leuschner G., Behr J. 2021. Neues zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose (IPF). Atemwegs- und Lungenkrankheiten: Themenheft "Fibrosierende Lungenkrankheiten"

Anhang: Genehmigung zur Weiterverwendung von Abbildungen und Tabellen

- Abbildung 3: Reprinted with permission of the American Thoracic Society. Copyright 2025. American Thoracic Society. All rights reserved. Schiller, H. B., C. H. Mayr, G. Leuschner, M. Strunz, C. Staab-Weijnitz, S. Preisendorfer, B. Eckes, P. Moinsadeh, T. Krieg, D. A. Schwartz, R. A. Hatz, J. Behr, M. Mann and O. Eickelberg (2017). "Deep Proteome Profiling Reveals Common Prevalence of MZB1-Positive Plasma B Cells in Human Lung and Skin Fibrosis."; Am J Respir Crit Care Med; 196(10): 1298-1310. The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal of the American Thoracic Society.
- Abbildung 4-7: Reprinted with permission of the Elsevier Science & Technology Journals
- Abbildung 8-10: Reprinted with permission of Springer Nature BV
- Abbildung 11-13: Reprinted with permission of MDPI AG
- Abbildung 14-16: Reprinted with permission of Springer Nature BV
- Abbildung 17-18: Reprinted with permission of the Elsevier Science & Technology Journals

Versicherung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, Gabriela Franziska Leuschner, an Eides Statt, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich, dass ich an keiner anderen Hochschule habilitiert, ein Habilitationsgesuch eingereicht habe oder ein Habilitationsverfahren ohne Erfolg beendet habe.

Ich erkläre weiter, dass mir kein akademischer Grad entzogen wurde und auch kein entsprechendes Verfahren gegen mich anhängig ist.

Dr. med. Gabriela Franziska Leuschner, Ph.D.

Landshut, 19.10.2025