

Die angiogenetischen Faktoren VEGF, Angiogenin und bFGF im Atemkondensat von Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Angiogenin, bFGF and VEGF: Angiogenic Markers in Breath Condensate of Patients with Pulmonary Hypertension

Autoren

H.-J. Seyfarth¹, U. Sack², C. Gessner¹, H. Wirtz¹

Institute

¹ Abteilung Pneumologie; Department Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie; Universitätsklinikum Leipzig AöR
² Institut für Klinische Immunologie, Department Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig AöR

eingereicht 21.1.2015
 akzeptiert nach Revision
 14.2.2015

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391775>
 Pneumologie 2015; 69: 207–211
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

PD Dr. Hans-Jürgen Seyfarth
 Abteilung Pneumologie;
 Department Innere Medizin,
 Neurologie und Dermatologie;
 Universitätsklinikum Leipzig AöR
 Liebigstraße 22
 04103 Leipzig
 hans-juergen.seyfarth@
 uniklinik-leipzig.de

Zusammenfassung

Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) geht mit einer Veränderung der Gefäßarchitektur einher. Histologisch ist die Entstehung plexiformer Läsionen zu beobachten. Ähnliche Veränderungen findet man bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH). Angiogenetische Zytokine lassen sich bei Patienten mit PAH oder CTEPH im Gewebe und im Serum nachweisen, obwohl nicht klar ist, welche Rolle sie für den Gefäßumbau spielen. Die Gewinnung und Untersuchung von Atemkondensat ermöglicht es, auf nichtinvasivem Wege Proteine nachzuweisen, die in die Pathogenese verschiedener Lungenerkrankungen involviert sind.

Von insgesamt 22 Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH) (PAH: n=12; CTEPH: n=10) und 7 gesunden Probanden wurde Atemkondensat gesammelt. Mit Hilfe eines multiplexen Fluoreszenzimmunoassays wurde die Konzentration von Angiogenin, bFGF, VEGF, IL-8 und TNF- α in diesem Material bestimmt.

Im Atemkondensat der PH-Patienten ließen sich im Vergleich zu dem der Probanden signifikant höhere Konzentrationen für Angiogenin, bFGF und TNF- α nachweisen. Für das VEGF war der Unterschied lediglich zwischen PAH-Patienten und Kontrollen signifikant, für das IL-8 fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Aus diesen an einem kleinen Kollektiv erhobenen Daten lässt sich schlussfolgern, dass der Nachweis proangiogenetisch wirksamer Zytokine im Atemkondensat möglich ist. Die auffällige Erhöhung der Konzentrationen für Angiogenin, bFGF, VEGF und TNF- α im Atemkondensat von PH-Patienten im Vergleich zu Gesunden muss an einem größeren Kollektiv nachvollzogen und hinsichtlich ihres diagnostischen Potenzials beleuchtet werden.

Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is associated with a change in vascular architecture. A characteristic histological feature is the plexiform lesion. Similar alterations are observed in the pulmonary vascular bed of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Cytokines involved in angiogenesis were found in both serum and lung tissue of patients with PAH and CTEPH, although their role in the formation of plexiform lesions remains unclear.

The examination of breath condensate is a noninvasive technique to analyse proteins possibly associated with the pathogenesis of various lung diseases.

Breath condensate of 22 patients with pulmonary hypertension (PAH: n=12; CTEPH: n=10) and 7 healthy volunteers was examined using a multiplex fluorescent bead immunoassay to determine the concentrations of the biomarkers angiogenin, bFGF, VEGF, IL-8, and TNF- α .

Significantly higher levels of angiogenin, bFGF and TNF- α were observed in breath condensate of patients with pulmonary hypertension in comparison to healthy controls. Similarly, breath condensate levels of VEGF were elevated in patients with PAH as against healthy volunteers. However, IL-8 levels in breath condensate did not differ between the two groups.

The data suggest that breath condensate of patients with pulmonary hypertension is characterized by increased levels of the angiogenic factors angiogenin, VEGF and bFGF as well as TNF- α , but not IL-8. A larger study is needed to confirm these results and to determine the prognostic and therapeutic implications of these findings.

* Erst- und Zweitautor zeichnen gleichermaßen verantwortlich.

Einführung

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert als eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (PAPm) auf ≥ 25 mmHg. Diese hämodynamische Veränderung entsteht als Erkrankung der Pulmonalarterien (pulmonalarterielle Hypertonie=PAH) selbst, entweder idiopathisch (IPAH), familiär (HPAH) oder assoziiert zum Beispiel zu einer Kollagenose (APAH). Sie kann im Verlauf einer Linksherzerkrankung und einer Lungenerkrankung auftreten. Im Gefolge einer oder mehrerer Lungenembolien kann sich eine chronisch thromboembolische PH (CTEPH) entwickeln [1].

Das pathohistologische Korrelat der PAH ist die plexiforme Läsion. Diese histologische Veränderung der kleinen Pulmonalarterien und Arteriolen ist durch eine endotheliale Proliferation, eine muskuläre Hypertrophie, eine Intimafibrose und in situ-Thrombosen charakterisiert [2]. Interessanterweise finden sich ähnliche Veränderungen bei Patienten mit CTEPH und zwar im nicht von Embolien betroffenen pulmonalen Strombett [3].

Bei der molekularpathologischen Untersuchung plexiformer Läsionen fand sich eine signifikant verstärkte mRNA-Synthese für Angiopoetin 2 (Ang-2), Tyrosinkinase KIT (c-KIT), Matrixmetalloproteinase 9, NOTCH4, Vascular endothelial growth factor A (VEGFA), VEGF-Rezeptor 1 (VEGFR1), VEGFR2 und Thrombospondin 1 im Vergleich zu Gefäßen aus der fernerer Umgebung der plexiformen Läsionen. Dazu passend ließ sich eine Immunfluoreszenz für Ang-2, c-KIT, VEGFA und Transforming growth factor beta (TGF β) zeigen. Der Nachweis der Signalproteine bzw. ihrer mRNA steht in Zusammenhang mit dem lokalen Gefäßumbau [2,4].

In einer Studie, in der das Serum von PAH-Patienten und Kontrollen auf das Vorkommen verschiedener Signalproteine untersucht wurde, fanden sich im Vergleich signifikant erhöhte Serumspiegel für das lösliche Endoglin und den löslichen VEGFR1 bei den Patienten. Überdies ließ sich ein Zusammenhang der Spiegel dieser angiogenetischen Faktoren zur WHO-Funktionsklasse und zum Krankheitsverlauf zeigen [5].

VEGF steht für eine Familie angiogenetisch aktiver Signalproteine, die ihre intrazelluläre Wirkung nach Bindung an die Tyrosinkinase VEGFR, von der drei Subtypen bekannt sind, entfalten. Der für die vaskuläre Homöostase entscheidende Faktor ist das VEGFA. Interessant ist, dass VEGF die endotheliale NO-Synthase stimulieren kann, deren Expression bei PH verringert ist.

Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) gehört zu einer Familie von Wachstumsfaktoren, deren Mitglieder Proliferation, Migration und Differenzierung von Endothelzellen, aber auch von Fibroblasten und glatten Muskelzellen steuern und auf diesem Wege ihre angiogenetische Wirkung entfalten.

Angiogenin (Ang), auch als Ribonuklease 5 bezeichnet, fungiert als ein Schlüsselenzym in der Angiogenese sowohl normaler als auch tumorös entarteter Gewebe, das die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen und Endothelzellen vermittelt und die Bildung tubulärer Strukturen induziert.

Der Tumornekrosefaktor (TNF- α), hauptsächlich von Makrophagen gebildet, vermittelt über seine beiden Rezeptoren, TNFR1 und TNFR2, Zellaktivierung, Zelldifferenzierung, die Produktion weiterer Zytokine und Apoptose. Darüber hinaus vermag TNF- α , ebenso wie FGF, die VEGF-Produktion zu stimulieren.

Interleukin 8 (IL-8), das von Epithelzellen, Fibroblasten, Monozyten und Endothelzellen produziert werden kann, ist ein klassischer Entzündungsmediator, dessen wichtigste Effektorzelle der neutrophile Granulozyt ist. Das Peptid besitzt jedoch auch einen

angiogenetischen Effekt, hauptsächlich durch Förderung der Migration von Endothelzellen in die Extrazellulärmatrix und die antiapoptotische Wirkung auf diese Zellen.

Eine der am wenigsten invasiven Methoden, biochemische Information aus der Lunge zu erhalten, besteht in der Gewinnung von Atemkondensat. Im Atemkondensat finden sich neben Wasserdampf auch geringe Mengen aerosolisierte epitheliale lining fluid (ELF). Diese, dem Epithel der Atemwege und Alveolen aufliegende extrazelluläre Flüssigkeitsschicht enthält Salze, Proteine und sogar DNA. Das Exhalat, Wasserdampf und Aerosoltröpfchen, kondensiert nach der Ausatmung in geeigneten Geräten an gekühlten Oberflächen und kann so für die Untersuchung einzelner Inhaltsstoffe herangezogen werden [6]. Verschiedene Proteine und sogar DNA wurden auf diese Weise im Atemkondensat von Patienten und Gesunden bereits aufgespürt. So gelang es nicht nur, angiogenetische Faktoren wie VEGF und bFGF bzw. Zytokine wie IL-8 und TNF- α im Atemkondensat zu finden, sondern auch Unterschiede in den Konzentrationen bei Patienten mit COPD, infektexazerbierter COPD und Patienten mit Lungenkarzinom nachzuweisen [7].

Unterstellt man, dass in den Gefäßveränderungen, die man bei Patienten mit PAH und CTEPH beobachtet, wenn auch keine Gefäßneubildung, so doch ein Wachstum der Gefäßwand der kleinen Pulmonalarterien und -arteriolen stattfindet, so sollte es möglich sein, in direkt aus der Lunge gewonnenem Material – zum Beispiel im Atemkondensat – angiogenetisch wirksame Zytokine nachzuweisen. Ziel dieser Arbeit war es daher, bei Patienten mit PAH und CTEPH sowie bei Gesunden im Atemkondensat nach VEGF, bFGF, Angiogenin, IL-8, und TNF- α zu suchen. Für den Nachweis mehrerer Proteine im vergleichsweise kleinen Probenvolumen schien der Einsatz eines Bead-basierten Fluoreszenzimmunoassays geeignet.

Patienten

Das Atemkondensat von insgesamt 22 Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PAH: n=12; CTEPH: n=10) und sieben gesunden Probanden wurde auf das Vorkommen der Zytokine VEGF, bFGF, Angiogenin, IL-8, und TNF- α analysiert. Das Atemkondensat dreier Probanden enthielt bereits vor der Lyophilisation zu wenig Protein ($< 50 \mu\text{g/ml}$), sodass diese Proben nicht weiter untersucht werden und in die Analyse nicht eingehen konnten. Eine COPD wurde bei allen Patienten und den Kontrollpersonen anhand einer aktuellen Bodyplethysmografie ausgeschlossen. Sowohl Patienten als auch Probanden waren Nichtraucher. Keiner der Patienten litt zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Folge an einem Lungenkarzinom. Die Charakteristika der Untersuchten sind in **Tab. 1** zusammengestellt.

Methode

Das Atemkondensat wurde mit Hilfe des EcoScreen® Systems (Fa. Jaeger/Cardinal Health, Hoechberg, Germany) gewonnen. Der Patient atmet dabei in Ruheatmung über das Mundstück; die Nasenatmung ist blockiert. Die Sammelzeit betrug zwei Mal 10 Minuten mit einer Pause von 15 Minuten. Anschließend wurde das Atemkondensat bei -20°C eingefroren und sobald als möglich bei -70°C gelagert.

Tab. 1 Charakteristik des untersuchten Kollektivs.

		PAH	CTEPH	Kontrollen
Anzahl		12	10	7
Alter		56,4 ± 11,2	54,6 ± 12,4	48,9 ± 12,3
NYHA (I-II-III-IV)		0 – 7 – 4 – 1	0 – 5 – 4 – 1	–
Spezifische Therapie	keine	2	2	–
	ERA (Monotherapie)	4	6	–
	PDE 5-Inhibitor (Monotherapie)	1	1	–
	ERA + inhal. Prostanoid (Kombinationstherapie)	4	–	–
	ERA + iv. Prostanoid (Kombinationstherapie)	1	1	–
PAPm in mmHg		58,08 ± 12,46	47,50 ± 7,14	–
PVR in Wood units		13,43 ± 5,66	10,41 ± 3,49	–
CI in l*min ⁻¹ *m ⁻²		2,28 ± 0,70	2,18 ± 0,48	–

ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; PDE 5: Phosphodiesterase 5; PAPm: Pulmonalarterieller Mitteldruck, PVR: Pulmonalvaskulärer Widerstand, CI: Cardiac Index, jeweils als Mittelwert ± Standardabweichung

Tab. 2 Konzentrationen der Zytokine im Atemkondensat.

	PAH	CTEPH	Kontrollen
Angiogenin in pg/ml	48,02 [26,87; 54,89]	39,67 [31,73; 53,87]	4,9 [0,00; 39,01]
bFGF in pg/ml	53,03 [29,86; 57,67]	47,41 [39,88; 62,75]	18,4 [0,00; 20,30]
VEGF in pg/ml	41,13 [20,88; 53,32]	32,08 [20,81; 42,42]	18,6 [0,00; 21,70]
IL-8 in pg/ml	4,79 [0,89; 5,38]	4,79 [2,44; 5,51]	3,5 [0,00; 4,90]
TNF-α in pg/ml	4,33 [2,23; 5,03]	3,85 [2,48; 5,14]	2,31 [0,00; 3,80]

jeweils als Median [25- und 75% Quartile]

Um die Kontamination mit relevanten Speichelmengen auszuschließen, erfolgte die Überprüfung des zunächst unaufbereiteten Atemkondensates auf Amylase-Aktivität (100 µl Atemkondensat; Apha-Amylase ESP1491300 Kit; Boehringer Mannheim, Germany). Im Sinne einer Kalibrierung und späteren Normierung wurde die Proteinkonzentration der einzelnen Atemkondensatproben bestimmt (100 µl Atemkondensat; Pierce, Rockford USA; detection limit 0,5 µg/ml).

Die verbliebene Menge (ca. 1 – 1,5 ml) des Exhalates wurde anschließend lyophilisiert (Uniequip, Martinsried, Germany) und schließlich in 60 µl H₂O für den unmittelbaren Einsatz in den Assay aufgenommen. Daraus resultierte eine maximal 20-fache Konzentrierung des Kondensates.

Für die Detektion angiogenetischer und inflammatorischer Marker wurde ein multiplexer Fluoreszenzimmunoassay, wie bereits früher beschrieben, adaptiert (Cytometric bead array [CBA] Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) [8,9]. Ein Mix aus fünf Beadpopulationen mit spezifischen Antikörpern für Angiogenin, bFGF, VEGF, IL-8 und TNF-α wurde mit dem rekonstituierten Atemkondensat inkubiert. Basierend auf der Ko-Konjugation mit Phycoerythrin markierten Antikörpern erfolgte die Messung im Durchflusszytometer (FC500™, Beckman Coulter, Krefeld, Germany). Jeder Wert wurde doppelt bestimmt.

Das Testsystem ist zuvor für niedrigen Proteingehalt validiert worden [8,9]. Zu diesem Zweck wurden gespikete Proben mit 6 verschiedenen Konzentrationen der zu messenden Mediatoren in Triplikaten identisch prozessiert (7,3 bis 234,5 pg/ml). Die Kalibrierung folgte ebenfalls dem bereits beschriebenen Protokoll [9].

Die statistische Analyse und die grafische Darstellung der Daten wurden mit SigmaPlot 12.5 (Systat, Erkrath, Germany) vorgenommen. Da die Daten nicht normal verteilt waren, erfolgte die Auswertung mit einer One Way Analysis of Variance on Ranks,

gefolgt von paarweisen Vergleichen (Dunn's Method). P-Werte < 0,05 wurden als signifikant bewertet.

Ergebnisse



Das Volumen des gesammelten Atemkondensates betrug im Mittel 1,77 ml (Bereich: 0,8 – 4,5 ml).

Da die Amylase-Konzentration im Sputum um den Faktor 10⁵ größer ist als im Atemkondensat und die Nachweisgrenze des angewendeten Tests oberhalb der Amylasekonzentration im Atemkondensat liegt, konnte, bei durchweg fehlender Amylaseaktivität in den Proben, eine relevante Kontamination mit Speichel ausgeschlossen werden [10,11]. Die auf ihren Zytokingehalt hin untersuchten Proben enthielten vergleichbare Proteinmengen (Mittelwert/Bereich): PAH: 163,3 µg/ml (100,9 – 399,0 µg/ml); CTEPH: 130,2 µg/ml (89,7 – 237,9 µg/ml); Kontrollen: 131,6 µg/ml (71,4 – 292,7 µg/ml).

Im Atemkondensat gelang der Nachweis der Zytokine Angiogenin, bFGF, VEGF, IL-8, und TNF-α. Vergleicht man die Konzentrationen für die Zytokine im Atemkondensat der beiden Patientengruppen mit denen der Kontrollen, so fallen Unterschiede auf, die für Angiogenin, bFGF und TNF-α signifikant sind. Für die Konzentration des VEGF im Atemkondensat gibt es lediglich einen signifikanten Unterschied zwischen der PAH-Gruppe und der Kontrollgruppe, für IL-8 finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die beiden Patientengruppen, die zwei unterschiedliche PH-Formen repräsentieren, lassen sich anhand der Konzentration für die untersuchten pro-angiogenetischen Zytokine nicht diskriminieren (● Tab. 2; ● Abb. 1 – 5).

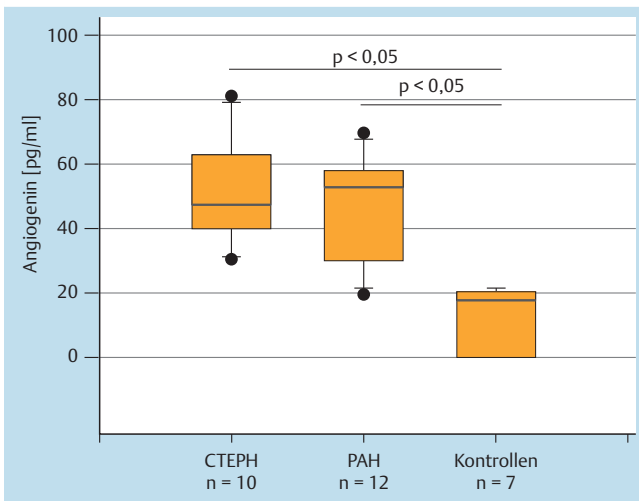


Abb. 1 Konzentrationen für Angiotensin im Atemkondensat.

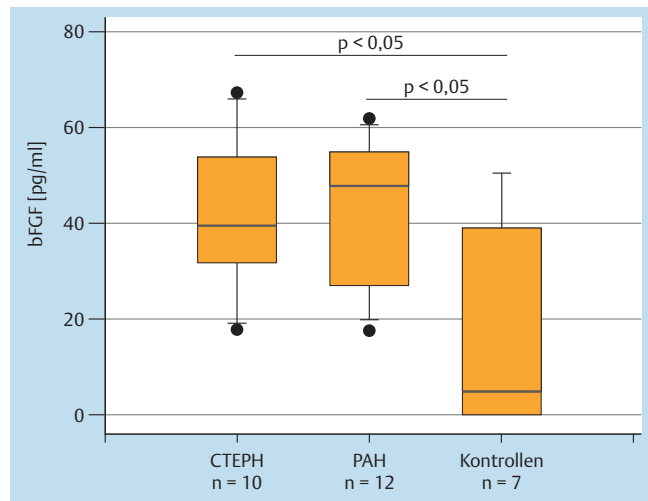


Abb. 2 Konzentrationen für bFGF im Atemkondensat.

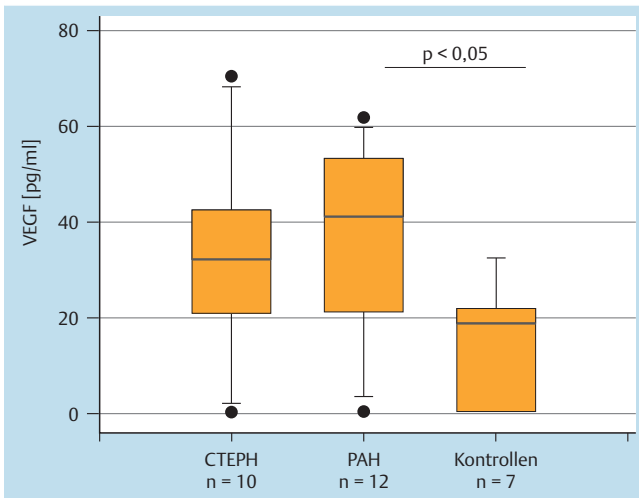


Abb. 3 Konzentrationen für VEGF im Atemkondensat.

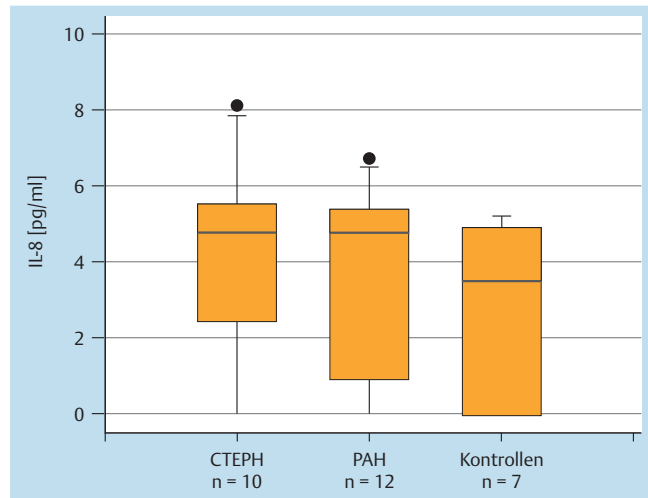


Abb. 4 Konzentrationen für IL-8 im Atemkondensat.

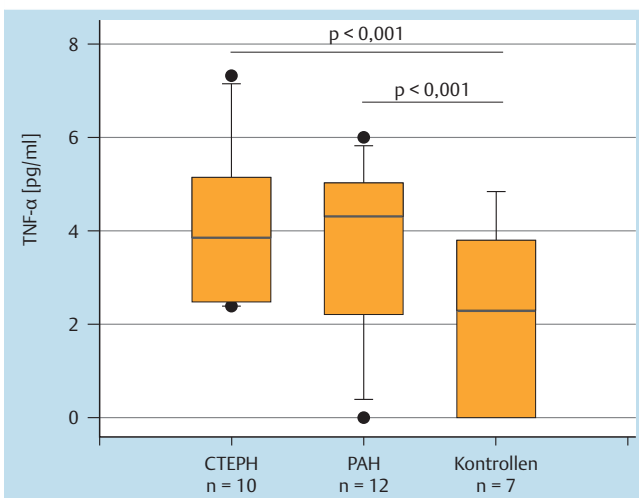


Abb. 5 Konzentrationen für TNF-α im Atemkondensat.

Diskussion

Nur wenige Autoren haben bisher versucht, Informationen zur pulmonalen Hypertonie aus dem Atemkondensat zu gewinnen [12–14]. Dabei lag das Augenmerk vor allem auf Patienten, bei denen die PH den Verlauf einer COPD komplizierte [12–14]. Gegenstand unserer Untersuchung waren dagegen Patienten mit einer PAH oder einer CTEPH. Bei diesen Patienten gelang es, im Atemkondensat Mediatoren nachzuweisen, die in unterschiedlichem Ausmaß angiogenetisch wirksam sind: VEGF, bFGF, Angiotensin, IL-8, und TNF-α. Im Vergleich zu einer kleinen Kontrollgruppe fanden sich im Atemkondensat der Patienten mit PH signifikant höhere Konzentrationen für Angiotensin, bFGF und TNF-α. Für das VEGF war der Unterschied zu den Kontrollen nur für die PAH-Patienten signifikant.

Das Vorkommen dieser Zytokine im Atemkondensat der Patienten mit PAH und CTEPH ist möglicherweise im Kontext mit dem immunhistochemischen bzw. molekulargenetischen Nachweis angiogenetisch wirksamer Faktoren, wie z.B. VEGF, in plexiformen Läsionen zu sehen, die den Lungen von PAH-Patienten entstammen [2]. Die Quelle der im Atemkondensat nachgewiesenen angiogenetischen Zytokine bzw. ihr Weg in die ELF und damit in

das Atemkondensat, ist aufgrund dieser Daten nicht zu erklären, aber pulmonale Gefäße liegen natürlich in engster Nachbarschaft zu Bronchien und Bronchiolen. Ein Indiz für die Bedeutung dieser anatomischen Beziehung fand sich in einer Studie, in der verschiedene Biomarker im Atemkondensat und im Plasma von Patienten mit PAH, mit COPD und PH und mit COPD ohne PH untersucht wurden. Anhand der Konzentrationen für NTproBNP und Endothelin 1 im Atemkondensat gelang es, die Gruppen zu diskriminieren. Hauptsächlich aber war eine Korrelation der Konzentration für das Endothelin 1 im Atemkondensat zum Plasmaspiegel für dieses Peptid zu beobachten [13]. Eine andere Arbeitsgruppe vermutete für COPD-Patienten mit PH, bei denen sich eine signifikant höhere Konzentration für Endothelin 1 im Atemkondensat als bei COPD-Patienten ohne PH fand, das alveoläre Epithel als Ursprung [12]. In einer dritten Studie war eine begleitende PH bei COPD-Patienten mit einer höheren Konzentration von Interleukin 6 und von 8-iso-Prostaglandin im Atemkondensat verbunden [14]. In der Diskussion der beiden zuletzt genannten Studien wurde ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen dem Nachweis dieser Zytokine und der Entstehung der PH im Verlauf der COPD vermutet. Als auslösende Faktoren könnte man Hypoxie aber auch chronische Entzündung vermuten. Besonders eine Hypoxie kommt natürlich als Auslöser für die vermehrte Bildung von VEGF und bFGF in Frage. Für die PAH, die zumindest im Anfangsstadium nicht mit einer ausgeprägten Hypoxie einhergeht, ist diese kausale Verknüpfung weniger wahrscheinlich. Auch chronische Entzündung kommt als Treiber kaum in Betracht, wiewohl in größeren Studien gering erhöhte Entzündungsparameter bei Patienten mit PAH gefunden wurden [15]. Der Nachweis angiogenetischer Faktoren, wie VEGF oder löslicher VEGF-R, im Serum zeigt dennoch, dass eine aktivierte Angiogenese mit dem Gefäßumbau verbunden ist [5, 16]. Auch der hier geführte Nachweis angiogenetischer Zytokine, insbesondere im Unterschied zu gesunden Kontrollen, ist am ehesten als Zeichen des stattfindenden Gefäßumbaus in der Lunge der PH-Patienten aufzufassen. Man ist versucht, eine Brücke zum Verlauf der Erkrankung zu schlagen. Für den klassischen Entzündungsmarker IL-8 findet sich kein Konzentrationsunterschied im Atemkondensat zwischen den beiden Gruppen der Patienten mit PH und der Kontrollgruppe. Wie schon in der Einführung angesprochen, scheint eine Entzündung nicht zu den wesentlichen, erkannten Faktoren der PH zu gehören. Wir interpretieren diesen Befund daher als ein weiteres Argument in dieser Richtung. Im Falle von TNF- α ist die Situation insofern komplexer, als TNF- α sowohl ein typisches inflammatorisches Zytokin darstellt, als auch Verbindungen zur Angiogenese bekannt sind und sich hier möglicherweise diese Verbindung als ein Unterschied zwischen Patienten mit einer PH und der gesunden Kontrollgruppe manifestiert. Eine relevante Einschränkung erfährt die Aussage dieser Untersuchung durch die kleine Zahl der Studienteilnehmer. Da die Gewinnung von Atemkondensat relativ aufwendig ist und die Geräte zur Gewinnung des Atemkondensates mittlerweile nicht mehr produziert und gewartet werden, sondern auf eine neue Generation von Geräten mit noch nicht geprüfter Vergleichbarkeit gewechselt wurde, konnte die Studie nicht einfach auf eine größere Population ausgedehnt werden.

Dennoch müssen die hier dargestellten Befunde an einem größeren Kollektiv nachvollzogen werden. Dabei sollte auch ein Bezug zum Verlauf der Erkrankung beleuchtet werden. So könnten Patienten beispielsweise bei Erstdiagnose und nach etablierter Therapie, nach klinischer Verschlechterung oder vor möglicher Transplantation untersucht werden. Sollte sich dabei, wie in unseren Daten angedeutet, ein pathogenetischer oder gar prognostischer Zusammenhang zwischen angiogenetischen Faktoren und dem Verlauf der PH ergeben, wäre dies ein Hinweis auf einen neuen therapeutischen Ansatz für die PH, nämlich die Antagonisierung der Angiogenese.

Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *JACC* 2013; 62: D34–D41
- 2 Jonigk D, Golpon H, Bockmeyer CL et al. Plexiform lesions in pulmonary arterial hypertension – Composition, architecture, and microenvironment. *AJP* 2011; 179: 167–179
- 3 Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 686–692
- 4 Tuder RM, Chacon M, Alger L et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* 2001; 195: 367–374
- 5 Malhotra R, Paskin-Flerlage S, Zamanian RT et al. Circulating angiogenic modulatory factors predict survival and functional class in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2013; 3: 369–380
- 6 Gessner C, Hammerschmidt S, Kuhn H et al. Expired diagnosis? – the potential of exhaled breath analysis. *Pneumologie* 2014; 58: 230–237
- 7 Gessner C, Rechner B, Hammerschmidt S et al. Angiogenic markers in breath condensate identify non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2010; 68: 177–184
- 8 Sack U, Scheibe R, Wotzel M et al. Multiplex analysis of cytokines in exhaled breath condensate. *Cytometry A* 2006; 69: 169–172
- 9 Gessner C, Scheibe R, Wotzel M et al. Exhaled breath condensate cytokine patterns in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 1229–1240
- 10 Huszar E, Vass G, Vizi E et al. Adenosine in exhaled breath condensate in healthy volunteers and in patients with asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 1393–1398
- 11 Elfros RM, Hoagland KW, Bosbous M et al. Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 663–669
- 12 Carratu P, Scoditti C, Mascalco M et al. Exhaled and arterial levels of endothelin-1 are increased and correlate with pulmonary systolic pressure in COPD with pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med* 2008; 8: 20
- 13 Warwick G, Kotlyar E, Chow S et al. Exhaled breath condensate in pulmonary arterial hypertension. *J Breath Res* 2012; 6: 036006
- 14 He H, Tao Y, Chen X et al. High levels of interleukin-6 and 8-iso-prostaglandin in the exhaled breath condensate and serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease related pulmonary hypertension. *Chin Med J* 2014; 127: 1608–1612
- 15 Quarck R, Nawrot T, Meyns B et al. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1211–1218
- 16 Papaioannou A, Zakyntinos E, Kostikas K et al. Serum VEGF levels are related to the presence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 18