

Aus der Klinik Innere Medizin V für Pneumologie, Allergologie,
Beatmungs- und Umweltmedizin

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. Dr. Robert Bals

**LABORCHEMISCHE BIOMARKER BEI COPD PATIENTEN MIT
KARDIOVASKULÄREN KOMORBIDITÄTEN UNTER
EINBEZIEHUNG DER LEBENSQUALITÄT**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin aus
der Medizinischen Fakultät der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2019

vorgelegt von: Marilena Patalong-Dahm (geb. Dahm), geb. am 17.04.1991 in Frankfurt
am Main.

Tag der Promotion: 04.12.2019
Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger
Berichterstatter: Prof. Dr. R. Bals
Prof. Dr. F. Mahfoud

Gewidmet meinen Eltern.

INHALTSVERZEICHNIS

1.ZUSAMMENFASSUNG	5
2.EINLEITUNG	7
2.1 CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG (COPD)	7
2.2 COPD UND KARDIALE BETEILIGUNG	10
2.3 BIOMARKER	11
2.3.1 Biomarker bei COPD.....	12
2.3.2 Die untersuchten Marker	12
2.3.3 Adiponectin	13
2.3.4 Interleukin 6.....	13
2.3.5 Interleukin 8.....	14
2.4 LEBENSQUALITÄT BEI PATIENTEN MIT STABILER COPD	15
2.4.1 COPD Assessment Test.....	15
2.4.2 St. George´s Respiratory Questionnaire (SGRQ).....	16
3.FRAGESTELLUNG	17
4.METHODEN	18
4.1 STUDIENDESIGN PULMOHOM	18
4.2 PATIENTENMERKMALE	19
4.3 STUDIENABLAUF	20
4.3.1 Probengewinnung	20
4.3.2 Fragebögen.....	20
4.3.3 Blutentnahme	21
4.3.4 Weiterverarbeitung der entnommenen Blutproben.....	22
5. MATERIALIEN	23
5.1 PROBEENTNAHME-RÖHRCHEN	23
5.2 WEITERES ZUBEHÖR	24
5.3 GERÄTE	24
5.4 DURCHFÜHRUNG DER BESTIMMUNG	25
6. STATISTIK	26
7. ERGEBNISSE	26
7.1. KOMORBIDITÄTEN BEI COPD-PATIENTEN	27
7.1.1 Adiponectin bei COPD- Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten	29
7.1.2 Adiponectin bei COPD-Patienten mit Diabetes mellitus.....	31
7.1.4 Korrelation zwischen FEV1/VC und der Adiponectinkonzentration.....	33
7.2 INFLAMMATORISCHE MARKER BEI COPD- PATIENTEN MIT KARDIOVASKULÄREN KOMORBIDITÄTEN	34
7.3 DIE INFLAMMATORISCHEN MARKER INTERLEUKIN-6 UND INTERLEUKIN-8	36
7.4 LEBENSQUALITÄTSSCORES BEI STABILEN COPD PATIENTEN	37
7.5 KORRELATION ZWISCHEN DER LEBENSQUALITÄT UND DEN BIOMARKERN	40
7.5.1 Interleukin-6 Korrelation mit Lebensqualität.....	40
7.5.2 Interleukin-8 Korrelation mit Lebensqualität.....	42
8. DISKUSSION	44
8.1 ADIPONECTIN, INTERLEUKIN-6 UND INTERLEUKIN-8 ALS BIOMARKER IN DER COPD-DIAGNOSTIK	45
8.2 ADIPONECTIN ALS MARKER EINER ZUNEHMENDEN OBSTRUKTION	49
8.3 LEBENSQUALITÄTSANALYSE BEI STABILEN COPD-PATIENTEN	50
8.4 STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DES METHODISCHEN VORGEHENS	51
9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	52
10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	53
11. TABELLENVERZEICHNIS	54
12. BIBLIOGRAPHIE	55

1. Zusammenfassung

Bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) handelt es sich um eine progressive Erkrankung der Lunge welche durch eine nicht reversible Verengung der unteren Atemwege und die Entwicklung eines Lungenemphysems gekennzeichnet ist. Die Hauptsymptome sind Husten und Dyspnoe. In den westlichen Ländern ist der vorwiegende Auslöser dieser Erkrankung inhalativer Tabakkonsum. Auf Grund der enzymatischen Destruktion des Lungengewebes kann es zu einem Emphysem kommen. Die massiv gestörte Ventilation zeigt sich als partielle beziehungsweise globale Lungeninsuffizienz.

In der vorliegenden Arbeit sollen Biomarker zur Beurteilung des Schweregrades und zur Abschätzung des Risikos für Komorbiditäten bei COPD Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen untersucht werden. Es wurden insgesamt 56 Patienten mit einer stabilen COPD eingeschlossen. Die Rekrutierung erfolgte in der Ambulanz der Inneren Medizin der Universitätsklinik des Saarlands.

Als Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten werden diejenigen subsummiert, die einmal einen Myokardinfarkt erlitten hatten, an einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) oder einer Arteriellen Hypertonie erkrankt sind. Als relevanter Biomarker stellte sich das im Serum bestimmte Adiponectin (APN) heraus. Es ist, in dem hier eingeschlossenen Kollektiv, bei Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität signifikant erniedrigt ($491,55 \pm 124,38$ ng/ml vs $579,95 \pm 123,25$ ng/ml).

Neben den kardiovaskulären Komorbiditäten wird sich ebenfalls mit der Lebensqualität der stabilen COPD Patienten beschäftigt. Es wurden verschiedene Lebensqualitätsfragebögen angewendet. Es konnte aufgezeigt werden, dass die Lebensqualitätscores positiv untereinander $r= 0,77$ ($p=0,01$) korrelieren. Zwischen APN und CAT (Mittelwert: $22,39 \pm 7,91$) sowie dem SGRQ (Mittelwert: $57,58 \pm 15,9$) ergibt sich keine Korrelation. Allerdings zeigt sich zwischen den Entzündungsmarkern Interleukin-6 (IL-6) (CAT $p=0,019$, SGRQ $p=0,007$) und Interleukin-8 (IL-8) (CAT $p=0,033$; SGRQ $p=0,022$) sowohl mit dem CAT als auch mit dem SGRQ eine signifikante positive Korrelation.

Zusammenfassend zeigte sich, dass bei COPD Patienten, die auch an einer kardiovaskulären Komorbidität erkrankt sind, das APN im Serum erniedrigt ist. Außerdem ist der inflammatorische Status mit einer schlechteren Lebensqualität der Probanden assoziiert.

Abstract

Biochemical biomarkers in COPD patients with cardiovascular disease and their quality of life

COPD is considered a chronic obstructive pulmonary disease. It is defined as a not reversible Obstruction of the small and large airways. The main symptoms are coughing and dyspnea. In the western hemisphere the main cause for this disease is cigarette smoke. It is a progressive disease. The most common complication is an exacerbation. It is defined as an increase in sputum as well as a conversion of the sputum combined with an increase of the dyspnea. This works aim is to find a biomarker to predict the coexistence and severity of chronic obstructive pulmonary disease and cardio vascular disease (CVD). The study includes a total of 56 individuals. The patients were recruited in the ambulance of the Internal Medicine V of the Saarland university. After the patients agreed to take part in this study blood samples were taken. Another big part of this work is to take the quality of life in the context of the health status and comorbidities.

A special interested was put on individuals who were suffering from both COPD and CVD. Patients with arterial hypertension, myocardial infarct and coronary heart disease were classified as patients with CVD. Adiponectin (APN) was classified as a relevant biomarker. Patients with CVD ($491,55 \pm 124,38$ ng/ml) had a significant lower lever of APN than patients without a CVD comorbidity ($579,95 \pm 123,25$ ng/ml). Probandns suffering from COPD and Diabetes also had a significant lower level of APN in their serum. ($420,74 \pm 125,73$)

The probands answered two different lifestyle questionnaires COPD Assessment Test (CAT) and St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ). In the CAT the average score was ($22,39 \pm 7,91$) in St George Respiratory Questionnaire the average score was ($57,58 \pm 15,9$) The scores have a positive correlation ($p=0,01$) with each other. Between APN and the lifestyle scores was no correlation. The scores had a positive correlation with the inflammatory biomarker Interleukin-6 (CAT $p=0,019$, SGRQ $p=0,007$) and Interleukin-8 (CAT $p=0,033$; $p=0,022$).

In conclusion, the serum concentration of APN is significantly lower in COPD patients suffering from CVD. In addition, the data show that the patient's quality of life depends on the inflammatory status.

2. Einleitung

2.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Unter COPD versteht man eine chronische Erkrankung der Lunge, vergesellschaftet mit einer schweren irreversiblen und progredienten Obstruktion. Als primäres Symptom tritt oftmals ein chronischer Husten kombiniert mit vermehrtem Auswurf auf. Darüber hinaus zeigt sich eine Atemnot unter Belastung, bei Progredienz auch in Ruhe. Was zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führt (6).

Kennzeichnend für die COPD ist eine irreversible Obstruktion der Atemwege. Ein Übergewicht an Proteasen führt zu einer Destruktion des Lungengewebes, wodurch ein Lungenemphysem entsteht. Infolgedessen kommt es zu einer Verringerung der Gasaustauschfläche. Damit einhergehend entwickelt sich eine Hypoxie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Hyperkapnie.

Als Auslöser für die Lungenerkrankung gilt die Exposition gegenüber kleinen Partikeln oder Gasen. Die Inhalation von Tabak ist der vorherrschende Risikofaktor in der westlichen Welt. Die Irritation der Atemwegswände führt zu einer chronischen Entzündung. Der Entzündungsprozess führt zu den drei charakterprägenden Manifestationen der Erkrankung. Die chronische Bronchitis, das Emphysem und eine stark ausgeprägte Sekretion von zähem und schwer mobilisierbarem Sekret (54).

Die inhalativen Noxen aktivieren die in der Lunge befindlichen Alveolarmakrophagen. Es konnten Besonderheiten an den Makrophagen von Rauchern mit COPD festgestellt werden. Es wurde eine größere Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und Elastasen entdeckt. Einer der ausgeschütteten Mediatoren ist IL-8. Dessen Ausschüttung führt zu einer vermehrten Migration von Neutrophilen-Granulozyten in die Atemwege und das Parenchym. Ähnlich den Makrophagen schütten auch sie Serinproteasen aus, wie zum Beispiel Matrix-Metalloproteasen, Protease C und Kathepsin. Die Ausschüttung dieser Enzyme führt zu einem Missverhältnis zwischen Proteasen und Antiproteasen. Dieses Missverhältnis hat einen maßgeblichen Beitrag an der Zerstörung der Bronchialwände. Die Instabilität der Wände kombiniert mit der Obstruktion der Atemwege führt zum Emphysem. Darüber hinaus setzen die Makrophagen den Wachstumsfaktor Transforming growth factor beta 1 (TGF-1 β) frei. Dieser induziert unter anderem die Fibrosierung und das Remodelling der Bronchialwände. Wodurch es zu einer Verschlechterung des Atemflusses kommt (28).

Die Inflammation ist nicht auf die Lunge begrenzt. Eine Korrelation zwischen COPD und einem höheren Auftreten von Arteriosklerose, Myokardinfarkten und zerebralen Insulten ist bekannt (21). Der Entzündungsprozess wurde durch eine Erhöhung der Entzündungswerte wie IL-8,

C-reaktives Protein (CRP), IL-6 und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) festgestellt. Dieser Zusammenhang wird in dieser Studie aufgegriffen. Es soll mit Hilfe von Biomarkern die Assoziation zwischen der COPD-Erkrankung und der kardialen Belastung untersucht werden.

Darüber hinaus spielt oxidativer Stress eine wichtige Rolle in der Pathogenese. Sowohl die Makrophagen als auch die Neutrophilen Granulozyten schütten vermehrt reaktive Sauerstoffspezies (ROS) aus. Das ROS führt zu einer Oxygenierung von Proteinen, Lipiden, Kohlenhydraten und Desoxyribonukleinsäure. Karbonylmetalle und ihre Interaktion mit Proteinen treiben die Oxygenierung an. Der durch Karbonymetalle ausgelöste Stress auf die Zelle ist proportional zum Schweregrad der Erkrankung (40).

Die COPD zeigt eine große Vielfalt in ihren Phänotypen (15). In einer Studie werden unter anderem folgende Phänotypen beschrieben. COPD mit chronischem respiratorischen Versagen und einem guten Ansprechen auf Langzeit Sauerstofftherapie, COPD mit ausgeprägtem Emphysem und gutem Ansprechen auf eine Lungenvolumenreduktion, COPD mit einer hohen Exazerbationsfrequenz, COPD mit einer Bronchitis Assoziation bei gutem Ansprechen auf Roflumilast und der COPD mit einer starken systemischen Beteiligung (50). Es gibt ein weites Spektrum an weiteren Ausprägungsformen dieser Erkrankung. Dies macht deutlich, wie vielfältig die COPD und deren Therapie sein kann. Hauptsächlich haben die Patienten pulmonale Symptome, wie Dyspnoe oder Husten. Darüber hinaus treten extrapulmonale Komplikationen auf. Die extrapulmonalen Begleiterkrankungen haben einen starken Einfluss auf die Mortalität der Erkrankung (10).

Die COPD ist eine schwere Erkrankung, welche einen stetigen Anstieg der Prävalenz, Inzidenz und Mortalität aufweist. Bereits heute steht die COPD an vierter Stelle der tödlichsten Erkrankungen weltweit und wird voraussichtlich bis 2020 auf Platz 3 weltweit vorrücken (6). Von einer geschätzten globalen Prävalenz der über dreißig-jährigen von 227.3 Millionen Erkrankten im Jahr 2009 stieg diese Zahl schon im Jahr 2010 auf etwa 384 Millionen Betroffene an (1).

Zur Diagnostik und Schweregradeinteilung der COPD, nutzt die *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), unter anderem die in der Lungenfunktionsprüfung ermittelten Werte, Ein-Sekunden-Kapazität (FEV₁), Volumen-Kapazität (VC) und deren Quotient (Tiffenau-Index, FEV₁/VC). Liegt dieser unter 70% besteht eine Obstruktion. Das Residualvolumen (RV) ermöglicht das Ausmaß der Überblähung zu ermitteln, da mit Hilfe des Residualvolumens die in den Atemwegen verbleibende Luft nach maximaler Expiration bestimmt werden kann.

Um eine bessere Referenz zum klinischen Bild der Krankheit haben zu können, wurde 2011 eine neue Klassifikation etabliert. Hier wird nicht nur die Atemflussbehinderung berücksichtigt, sondern auch die subjektiv empfundene Symptomatik des Patienten.

Dies wird mit dem COPD Assessment Test (CAT) oder dem Medical Research Council (MRC) bestimmt. Ebenfalls wird die jährliche Anzahl an Exazerbationen in die Klassifizierung mit eingebunden. Auf diese Weise entsteht eine dreidimensionale Betrachtung der Erkrankung. Die Patienten werden in die Gruppen A-D eingeteilt.

C	D	≥ 2 Exazerbationen oder 1 Exazerbation mit Krankenhausaufenthalt
A	B	0-1 Exazerbation
mMRC 0-1 , CAT <10	mMRC ≥ 2 , CAT ≥ 10	

Abbildung 1 GOLD-Klassifikation

Die wichtigste Komplikation der COPD stellt die Infekt getriggerte Exazerbation dar. Hierbei handelt es sich um eine im Verlauf der Krankheit akut auftretende Verschlechterung der Atemnot, kombiniert mit vermehrtem Husten begleitet von einer Zunahme, Viskositätsveränderung und einem Farbumschlag des Sputums. Auslöser einer Exazerbation sind virale und bakterielle Atemwegsinfektionen.

Zu den häufigsten Erregern zählen, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Infuenzaviren*, *Respiratory Syncitial Virus* und *Adenoviren* (33).

2.2 COPD und kardiale Beteiligung

In vielen Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass eine signifikante Korrelation zwischen COPD und Cardiovascular disease (CVD) besteht (10,32,33). Die direkte Nachbarschaft und der gekoppelte Kreislauf der beiden Organe bedingt eine Übertragung von Krankheitsauswirkungen. Eine der wichtigsten kardialen Spät komplikationen ist das Cor pulmonale, welches durch einen Anstieg des Drucks im pulmonalen Kreislauf verursacht wird.

Als Folge der Hypoxie entsteht eine Konstriktion der pulmonalen Gefäße. Bei längerem Andauern der Erkrankung kommt es zu einer Umstrukturierung der Gefäßwände und so zu einer irreversiblen Veränderung. Durch die Vasokonstriktion kommt es zu einer Erhöhung des Widerstandes in der Lungenstrombahn. Um einen ausreichenden Blutfluss zu gewährleisten, muss der rechte Ventrikel eine höhere Pumpleistung aufbringen. Dies führt zu einer Hypertrophie des Ventrikels. Die höhere Belastung endet in einer Rechtsherzinsuffizienz. Es ist aber nicht nur das rechte Herz betroffen, sondern die Verschlechterung des Blutflusses in der pulmonalen Strombahn zieht eine Beeinträchtigung der Füllung des linken Ventrikels nach sich. Als Folge dessen ist das linksventrikuläre Volumen reduziert und mit ihm folglich auch das Schlagvolumen sowie das Herzminutenvolumen. In einer Studie wurde gezeigt, dass schon das frühe Stadium der COPD einen negativen Einfluss auf das linksventrikuläre enddiastolische Volumen, das linksventrikuläre Hubvolumen und das kardiale Output hat (32).

Patienten mit reduzierter FEV1 haben ein signifikant höheres Risiko für einen Myokardinfarkt, unabhängig von den Begleitumständen Alter, Geschlecht und Nikotinkonsum (51). Patienten die an einer gering geradigen COPD erkrankt sind haben ein höheres Risiko, an einer CVD zu erliegen, als an einer respiratorischen Insuffizienz. Dies unterstützt eine weitere Arbeit, hier steigt die kardiale Mortalität um bis zu 28%, wenn die FEV1 um 10% sinkt (13).

Sowohl die Pathogenese der COPD als auch die der kardiovaskulären Erkrankungen wird durch eine Endzündungsreaktion geprägt. In einem Review wurde beschrieben, dass eine systemische Inflammation beim COPD Patienten gekoppelt ist an eine erhöhte Anzahl von zirkulierenden Zytokinen und einem Anstieg der Akute-Phase-Proteine (10). Ein weiteres Anzeichen des Entzündungsprozesses sind Veränderungen an den zirkulierenden Zellen. Diese Veränderungen der Monozyten, Makrophagen und Neutrophilen Granulozyten können einen negativen Effekt auf die anderen Organe haben (9,57,60).

Die kardiale Beteiligung bei der COPD hat einen hohen Stellenwert bei der Mortalität. So konnte in der TORCH Studie, in welcher die Todesursachen bei COPD Patienten untersucht wurden, festgestellt werden, dass 30% der COPD Patienten an kardiovaskulären Ereignissen

versterben (58). Ähnliche Ergebnisse brachte eine andere Arbeit, in dieser Kohorte verstarben im 2 Jahres follow-up 84 % der Patienten davon 51 % aus pulmonalen Gründen und 31% verstarben an kardiovaskulären Komplikationen (12). Dies unterstreicht die Wichtigkeit eines aussagekräftigen Biomarkers, um eine Beteiligung des Herzens und des Gefäßsystems frühzeitig zu erkennen.

2.3 Biomarker

Biomarker sind sehr variable ermittelbare Merkmale, die in der Unterscheidung von pathologischen oder physiologischen Vorgängen im menschlichen Körper eingesetzt werden. Es werden Biomarker aus genetischen, anatomischen, physiologischen und biochemischen Bereichen des Organismus unterschieden (18). Sie stellen einen Referenzwert auf um Abweichungen besser darstellbar zu machen.

Biomarker haben bereits einen enormen Einfluss auf die personalisierte Medizin. Mit ihrer Hilfe können individuell erarbeitete Therapien angefertigt werden oder eine prädiktive Aussage über das Ansprechen eines Patienten auf eine Therapie gemacht werden. Biomarker erlauben es aber auch den Schweregrad einer Erkrankung genauer zu quantifizieren (8).

In dieser Arbeit werden prognostische Biomarker in Bezug auf die kardiale Beeinträchtigung bei stabilen COPD Patienten untersucht.

2.3.1 Biomarker bei COPD

Biomarker haben einen hohen Stellenwert in der heutigen COPD Forschung (34). Da das Bild der COPD sehr heterogen ist, ist die Erforschung neuer Therapieansätze erschwert. Um eine bessere Vorhersage treffen zu können sind Biomarker sehr hilfreich. Die unterschiedlichen Merkmale ermöglichen einen suffizienteren Erfolg in der Erforschung neuer Therapieansätze. Sie nutzen aber auch einem besseren Verständnis zur Prognose und dem Fortschreiten der Erkrankung (8). Das Anliegen besteht darin, einen prognostischen Biomarker für das Auftreten einer kardiovaskulären Komorbidität bei stabilen COPD Patienten zu finden.

Eine weitere Erkrankung, welche den Krankheitsverlauf der COPD Patienten stark beeinflusst, ist der Diabetes mellitus Typ II. Die Insulinresistenz hat einen starken Einfluss auf die Entwicklung, Morbidität und Mortalität der Lungenkranken (22,24,36). Auch hier wurde versucht mit Hilfe eines Biomarkers (APN) die Wechselwirkung der Krankheiten besser zu verstehen. Auch eine bessere Vorhersage über den Krankheitsverlauf, die Exazerbationsrate oder die Komorbiditäten kann erwartet werden. So befasst sich diese Arbeit mit kardialen und entzündlichen Biomarkern, um eine mögliche Vorhersage kardialer Komplikationen und Komorbiditäten voranzutreiben. Die Daten umfassen auch die Lebensqualität der Patienten. In dieser Arbeit wird ein möglicher Zusammenhang zwischen den laborchemisch Biomarkern und der Lebensqualität untersucht.

2.3.2 Die untersuchten Marker

Es wurde den Patienten mehrere Blutproben in unterschiedlichen Medien entnommen, um eine Vielzahl verschiedener Biomarker aus dem Blut bestimmen zu können. Folgende drei Marker lieferten, für die Fragestellung der Arbeit, relevante Ergebnisse.

- Adiponectin
- Interleukin-6
- Interleukin-8

2.3.3 Adiponectin

Adiponectin gehört zur Familie der Adipocytokine. Mitte der neunziger Jahre wurde es unabhängig von vier Forschungsgruppen identifiziert (Scherer et al. 1995; Hu et al. 1996; Maeda et al. 1996; Nakano et al. 1996). Es wird in den Fettzellen gebildet und hat einen positiven Einfluss auf die Stoffwechsellage des Körpers. Das Protein setzt sich aus 247 Aminosäuren zusammen mit einem Molekulargewicht von etwa 30 kDA.

Die Sekretion wird hormonell gesteuert. Eine wichtige Rolle bei der Regulation spielt Insulin. Es konnte bereits in einigen Studien nachgewiesen werden, dass es einen starken Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines DM und einer Veränderung der APN Serumkonzentration gibt. In anderen Arbeiten wurden weitere Mechanismen beschrieben, welche die Expression des APN beeinflussen und in einen Zusammenhang mit sowohl COPD als auch kardiovaskulären Krankheiten gebracht werden können. So handelt es sich bei chronischer Inflammation und hohem oxidativem Stress um bekannte Inhibitoren der Synthese von APN (45).

Das Auftreten von APN in Makrophagen kann das Entstehen von Schaumzellen, welche für die Entwicklung einer Arteriosklerose mit verantwortlich sind, hemmen (55). Dies zeigt, welchen Einfluss die Adiponectinkonzentration auf die Entstehung von Arteriosklerose hat. Von Beiko und Strange wurde APN bereits als informationeller Marker der Mortalität bei COPD klassifiziert (11).

2.3.4 Interleukin 6

Interleukin-6 wurde im Jahre 1986 erstmals als B-Zell Aktivator entdeckt. Es handelt sich um ein aus 185 Aminosäuren bestehendes Zytokin. Die Synthese erfolgt in einer Vielzahl von Geweben und Zellen, unter anderem in T-Zellen, Makrophagen und Endothelzellen. Der Effekt des IL-6 wird durch dessen Rezeptor, Interleukin-6-Rezeptor, und gp130 vermittelt.

Als eine seiner zahlreichen Wirkungen fungiert IL-6 als Akute-Phase-Protein und agiert im Rahmen einer Entzündungsreaktion. Dies geschieht überwiegend durch die Aktivierung von B-Zellen und deren Konversion von B-Zellen zu Plasmazellen, welche daraufhin Antikörper produzieren. Dem Zytokin wird ebenso eine Rolle in der Transformation von akuter Entzündungsreaktion zur chronischen inflammatorischen Reaktion zugeschrieben (17). In einer anderen Studie wird Interleukin-6 bereits als vielversprechender Biomarker die systemische Entzündungsreaktion betrachtet (11). Es gibt Publikationen die in diesem Zytokin einen Risikofaktor für die Koronare Herzkrankheit sehen (56).

2.3.5 Interleukin 8

Interleukin-8 ist ein im Jahr 1987 von Marco Baggiolini und seinen Mitarbeitern an der Universität Bern indentifiziertes Zytokin. Es besteht aus 99 Aminosäuren. Es handelt sich um einen Entzündungsmediator, der über Chemotaxis Leukozyten, insbesondere Neutrophile-Granulozyten an den Ort der Entzündung lockt und somit an der Entstehung einer Entzündungsreaktion beteiligt ist (7). Auch in einer Studie aus dem Jahr 2016 wurde dieses Zytokin als aussagekräftiger Marker der Neutrophilen Granulozyten Aktivität beschrieben (11).

Bei COPD kann eine Erhöhung des IL-8 sowohl in der Lunge als auch im Serum nachgewiesen werden. Insbesondere im Rahmen einer Exazerbation kommt es zu einem signifikanten Anstieg des Zytokins sowohl im Sputum als auch im Serum (26). 2018 wurde eine Studie veröffentlicht, welche sich mit den Auswirkungen der hohen IL-8 Konzentration in den Lungen der an COPD erkrankten Patienten befasst. Eine erhöhte IL-8 Konzentration in der Lunge führt zu einer chemotaktischen Migration von Neutrophilen Granulozyten in das Lungengewebe. Diese Neutrophilie ist ein bedeutender Abwehrmechanismus der Lunge vor bakteriellen Infektionen. Allerdings kommt es auf Grund der Überexpression des Zytokins zu einer permanenten Entzündungsreaktion im Parenchym, was wiederum eine Umstrukturierung des Gewebes zur Folge hat (44).

2.4 Lebensqualität bei Patienten mit stabiler COPD

Es stellt eine besondere Herausforderung dar, die Lebensqualität eines Patienten objektiv zu erfassen. Um die Lebensqualität bestmöglich bestimmen zu können wird Wert darauf gelegt krankheitsspezifische Fragebögen zu erstellen. Es werden sowohl Symptome als auch die Beeinträchtigung des Patienten berücksichtigt.

Bearbeitet wurden zwei Fragebögen:

- St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ),
- COPD assessment Test (CAT),

Beiden Scores wurde von Rinbaek, Martinez und Lange eine gute Reproduzierbarkeit und Validität nachgewiesen. Sie konnten eine positive Korrelation zwischen diesen beiden Tests feststellen (46). Im Folgenden werden die jeweiligen Fragebögen und deren Durchführung näher beschrieben. Ein Bestreben dieser Arbeit ist es die Lebensqualität als Prädiktor mit einzubeziehen. Es konnten eine Korrelationen zwischen der Lebensqualität und den laborchemisch Markern der systemischen Inflammation aufgezeigt werden.

2.4.1 COPD Assessment Test

Der COPD Assessment Test (CAT) ist ein vom Patienten selbst ausgefüllter Fragebogen zur Ermittlung der Symptombelastung des Patienten.

Er besteht aus insgesamt acht Fragen. Die Fragen beziehen sich auf die Symptome. Darüber hinaus wird auch die Beeinträchtigung des Patienten abgefragt. Die Fragen werden mit einem Skalenwert von 0-5 bewertet. Der Gesamtscore liegt zwischen 0-40 Punkten. Zur Beantwortung der Fragen benötigen die Patienten etwa 5-10 Minuten. Die Auswertung dauert circa 5 Minuten.

In Studien konnte definiert werden, dass bei einem Score von 0-10 eine geringe Beeinträchtigung vorliegt. Ein Score zwischen 10-20 zeigt eine moderate Beeinträchtigung. Ab einem Wert von >20 Punkten sind die Patienten deutlich durch ihre Erkrankung beeinträchtigt (63). Die hier untersuchten Patienten weisen eine durchschnittliche Punktzahl von $22,39 \pm 7,91$ Punkten auf.

In mehreren Studien innerhalb Europas konnte eine starke Korrelation zwischen dem CAT und dem SGRQ aufgedeckt werden (27). Dies kann durch die PulmoHOM Daten bestätigt werden.

2.4.2 St. George´s Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Im Jahr 1991 wurde dieser Fragebogen von PW Jones, F Quirk, C Baveystock zusammengestellt um eine Validierung der Lebensqualität bei Patienten mit einer obstruktiven Erkrankung der Atemwege zu ermöglichen. Jones et al. übersetzten im Jahr 1992 den Fragebogen in die deutsche Sprache. Insgesamt besteht dieses Tool aus 50 Einzelfragen.

Die 50 Fragen werden in drei verschiedene Kategorien subsummiert. Die Kategorien umfassen „Krankheitssymptome“, hier sind 8 Einzelfragen enthalten, „Aktivitäten“ mit 16 einzelnen Fragen und „Belastung“ mit einem Umfang von 26 Fragen.

Für die Bearbeitung der drei Subskalen benötigen die Patienten zwischen 10-15 Minuten. Die Auswertungszeit beträgt circa 10 Minuten. Für die Auswertung werden alle drei Subskalen einzeln kalkuliert, sowie auch eine Gesamtsumme aller drei Kategorien zusammengefasst. Die Ergebnisse werden in Prozentzahlen angegeben und können einen Wert zwischen 0-100% erzielen. Die Prozentzahl gibt das prozentuale Maß der Beeinträchtigung des Patienten an. Umso höher der Prozentwert desto stärker wird der Patient durch seine Erkrankung limitiert (62).

3. Fragestellung

Biomarker haben in der Forschung zum Thema COPD einen hohen Stellenwert, es ist elementar für die klinische Arbeit verlässliche Prädiktoren für die Entwicklung der Erkrankung zu haben.

Diese Arbeit kann auf eine große Anzahl von Informationen über die individuellen Patienten zurückgreifen. Ebenso auf eine breite Spanne an unterschiedlichen laborchemischen Kennwerten und Markern. So ist es möglich im Rahmen dieser Arbeit die Individuen aus verschiedenen Perspektiven zu begutachten und die Zusammenhänge zu analysieren. Es war die Hypothese der vorliegenden Arbeit, dass sowohl die Lebensqualität als auch die laborchemischen Marker mit Komorbiditäten der Patienten assoziiert sind.

Die Fragestellungen der Arbeit lauten:

- Lässt sich eine Assoziation zwischen kardialen Komorbiditäten bei stabilen COPD Patienten mit laborchemischen Markern aufzeigen?
 - Berücksichtigung finden Komorbiditäten welche durch einen Arzt diagnostiziert wurden. So gelingt es diejenigen Patienten zu summieren, welche an einer kardialen Komorbidität litten (Zustand nach Myokardinfarkt, KHK, Arterielle Hypertonie)
 - Bei allen Patienten werden die Marker Interleukin-6, Interleukin-8 und APN, aus dem Serum bestimmt.
- Besteht eine Assoziation zwischen den Komorbiditäten und der Lebensqualität?
 - Neben den Fragebögen zur Ermittlung der Komorbiditäten wird mit Hilfe des CAT und des SGRQ ebenfalls die Lebensqualität der Probanden erfasst.
 - Auf diese Weise kann die Auswirkung von Komorbiditäten auf die Lebensqualität der Patienten quantitativ dargestellt werden.
- Besteht eine Assoziation zwischen der Lebensqualität und den laborchemischen Biomarkern?

4. Methoden

4.1 Studiendesign PulmoHOM

In der durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive Querschnittsstudie. Es werden in der gesamten PulmoHOM Studie Patienten mit unterschiedlichen pulmonalen Erkrankungen eingeschlossen. Hierbei handelt sich ausschließlich um Patienten der Klinik für Innere Medizin V des Universitätsklinikums des Saarlandes.

Die Gruppe COPD stabil besteht aus zwei Doktorandinnen, Teresa Stegmaier und Marilena Patalong-Dahm (geb. Dahm). Die Datensammlung und Aufbereitung wurde gemeinsam durchgeführt. Es wurden unterschiedliche Fragestellungen mit den gemeinsam erhobenen Daten bearbeitet. Im Rahmen dieser Arbeit werden Patienten untersucht die an einer stabilen COPD erkrankt sind. Es sollen Biomarker gefunden werden, welche einen Vorhersagewert für die Entwicklung einer kardialen Komorbidität aufweisen. Auch die Lebensqualität wird im Kontext der Komorbiditäten betrachtet.

Ein Antrag an die Ethikkommission wurde im Vorfeld gestellt und von ihr eine Erlaubnis für die Durchführung der Studie erteilt. Alle Patienten wurden sowohl mündlich als auch schriftlich aufgeklärt. Vor Beginn der Blutentnahme und Datenerfassung wurde eine Einwilligungserklärung unterzeichnet.

4.2 Patientenmerkmale

Die 56 kaukasischen Patienten befinden sich in regelmäßiger Behandlung der pneumologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Homburg Saar. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 08/2014 und 11/2015. Es wurden zunächst die Daten von 65 Probanden erhoben. 9 Probanden konnten auf Grund der Ausschlusskriterien nicht in die Studie eingeschlossen werden. Während eines Routinebesuchs werden die Patienten selektiert und in die Studie eingeschlossen. Die Patientengruppe besteht aus 32 männlichen und 24 weiblichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 62,84 ($\pm 8,97$) Jahren. Eine genauere Charakterisierung der Patienten zeigt Tabelle 1.

Als Einschlusskriterium gilt eine stabile COPD mit einer spirometrisch gesicherten Obstruktion ($FEV_1/VC < 70\%$). Es darf zum Zeitpunkt des Einschlusses keine Exazerbation vorliegen. Ausschlusskriterien sind jegliche andere Lungenerkrankung oder eine akute Exazerbation.

Geschlecht (m/w)	32 / 24
Alter (in Jahren; Mittelwert\pm SD)	62,84 ($\pm 8,97$)
Packyears (Mittelwert\pm SD)	44,75 ($\pm 26,76$)
GOLD 1/2/3/4	1/6/15/34
ABCD	2/5/2/47
CAT (Mittelwert \pm SD)	22,43 ($\pm 7,98$)
Exazerbationen ($\leq 1 / > 1$)	23 / 33
6-Minute-Gehstrecke (in m; Mittelwert\pmSD)	292 ($\pm 102,46$)

Tabelle 1 Charakterisierung der in die Studie eingeschlossenen Patientengruppen

4.3 Studienablauf

4.3.1 Probengewinnung

Am Tag eines Routinekontrolltermins wurden die Patienten durch den behandelnden Arzt aufgeklärt. Die Aufklärungsbögen wurden gesammelt und im Studienarchiv verwahrt. Nach Einwilligung des Patienten übernahmen die Doktoranden die gemeinsame Bearbeitung der Fragebögen.

Im Rahmen der Routineblutentnahmen wurde dem Patienten die für die Studie benötigten Blutproben entnommen. Es wurden zunächst das Routinelabor abgenommen und im Anschluss die für die Studie benötigten Röhrchen befüllt. Im Anschluss an die Blutentnahme wurde das, für die Studie benötigte Blut, durch die Doktoranden bearbeitet und bis zur Analyse bei -80°C im Labor der Inneren Medizin V aufbewahrt. Die genaue Aufbereitung der Blutproben wird weiter unten detailliert beschrieben. Die Aufbereitung erfolgte in mehreren Schritten abhängig von der Probenart.

4.3.2 Fragebögen

Es wurden insgesamt neun Fragebögen durch den Probanden ausgefüllt. Beginnend mit dem Case Report Form (CRF)- Aufnahme Bogen. Dieser dient der anonymisierten Erfassung der Grundinformationen über die Probanden. Darauf folgt ein ausgiebiger Fragebogen über die Komorbiditäten des Patienten, hier wurden ausschließlich Komorbiditäten in die Wertung einbezogen, welche durch einen Arzt diagnostiziert wurden.

Im Anschluss daran wurde von dem Patienten ein umfangreicher Fragebogen über die individuellen Rauchgewohnheiten ausgefüllt. Im Rahmen der Erfragung zur Rauchhistorie wurde nicht nur das eigene Rauchverhalten analysiert, sondern auch die Anzahl der Zigaretten im heimischen Umfeld, sowie auf dem Arbeitsplatz und das Rauchverhalten der Eltern.

Als nächstes folgte ein CRF über die COPD Erkrankung des Patienten. Dies beinhaltet Fragen zur Symptomatik, der Therapie und der Therapiestufe, der Anzahl an Exazerbationen/Jahr, den Werten aus Lungenfunktionsdiagnostik und Laborwerten. Hierbei handelte es sich ausschließlich um Diagnostik aus der eigenen Ambulanz.

Für eine genaue Kenntnis über die Lebensqualität wurden der COPD Assessment Test (CAT), modified Medical Research Council (mMRC), St. Georg's Respiratory Questionnaire (SGRQ) sowie Clinical COPD Questionnaire (CCQ) vom Probanden ausgefüllt.

Zur Komplementierung der Datenerfassung trug man weitere Stammdaten zusammen. Dies betrifft Informationen wie die Komorbiditäten und Vitalzeichen. Sowie Ergebnisse der diagnostischen Tests im Rahmen der Routinekontrollen, wie beispielsweise die 6-Minuten-Gehstrecke, aktuelle Laborwerte aus Routinemessungen, Lungenfunktions- und Spirometrie-Werte.

4.3.3 Blutentnahme

Die Blutentnahme wurde sorgfältig durch das Bekleben der Röhren und des CRF mit einer unverwechselbaren siebenstelligen Labornummer vorbereitet. Die ersten beiden Ziffern repräsentieren mit AB, die PulmoHOM Studie. Die darauffolgenden drei Ziffern stellen die individuelle Patientenkenntung dar. Die letzten zwei Ziffern klassifizieren jeweils die Probenart des Röhrchens. Auf diese Weise kann eine Anonymisierung der Daten gewährleistet werden.

Auf die korrekte Reihenfolge der Blutentnahme gemäß *Clinical and Laboratory Standards Institut* (CLSI) der Entnahmeröhren wurde geachtet. Vor dem Einstich wurde die Punktionsstelle zweimalig für 30 Sekunden mit einem alkoholhaltigen Desinfektionsmittel gereinigt. Für die Blutentnahme wurden BD Vacutainer® verwendet. Die Punktion wurde durch einen Doktoranden durchgeführt.

Die Entnahmereihenfolge war wie folgt:

1. Routinelabor
2. Natrium-Citrat (2x 6ml)
3. Serumröhren (2x10ml)
4. EDTA I & II (1x je 6 ml)
5. P100 (1x8,5ml)
6. PAXgene (1x2,5ml)

4.3.4 Weiterverarbeitung der entnommenen Blutproben

Die entnommenen Blutproben wurden vor dem Transport in die Biomaterialbank aufbereitet. Alle Proben wurden zur Zwischenlagerung bei -80° in einem Tiefkühlschrank tiefgefroren bis die endgültige Testung im Labor durchgeführt wurde.

Die Proben von EDTA I und PAXgene wurden 8-10-mal vorsichtig geschwenkt und im Anschluss unmittelbar eingefroren. Zur Probengerinnung wurden die zwei Serumproben für 30 Minuten abgestellt. Im Anschluss an die Gerinnung wurde eine Zentrifugation mit 1300 Umdrehungen/Min. für 10 Minuten bei 20°C durchgeführt. Unmittelbar nach der Blutentnahme wurde bei EDTA II, den zwei Citrat-Plasma Röhrchen und P100 eine zwanzigminütige Zentrifugation mit $2500\times g$ bei 20°C durchgeführt. Das bei der Zentrifugation entstandene EDTA II Pelett wurde mit einer Transferpipette in ein Sekundärröhrchen überführt und eingefroren. Im Anschluss an die Zentrifugation der zwei Citrat-Plasma Röhrchen und des P100 Röhrchens wurden die Überstände umgehend in ein Sekundärröhrchen gegeben. Diese Sekundärröhrchen wurden ebenfalls bei -80°C zwischengelagert.

Der Transport der Proben in die Biobank erfolgte auf Trockeneis gelagert um eine ausreichende Kühlung aufrechtzuhalten.

5. Materialien

Im nachstehenden Teil werden alle für die Studie verwendeten Materialien aufgelistet und beschrieben.

5.1 Probeentnahme-Röhrchen

Bei den Röhrchen handelt es sich um Exemplare der Firma BD (Becton Dickinson), ein amerikanisches Medizin Technik Unternehmen, sesshaft in Franklin Lakes USA.

Es wurden folgende Röhrchen verwendet. Vor dem Gebrauch der Röhrchen wurde stets das Verfallsdatum überprüft.

Serum

BD Vacutainer®, Serumröhrchen umfasst 10ml und trägt die Artikelnummer: 367896

Probenart: 04 und 05

Na-Citrat

BD Vacutainer®, Citratröhrchen mit einem Inhalt von 6 ml

Artikelnummer: 366575

Probenart: 06 und 07

EDTA

BD Vacutainer®, EDTA-Röhrchen mit 6ml Inhalt und der

Artikelnummer.: 3673864

Probenart: 01 und 02

P100

BD P100 Röhrchen mit einer maximalen Füllmenge von 8,5 ml und der

Artikelnummer.: 366448

Probenart: 08

Enthält EDTA als Antikoagulanzen und eine Protease-Inhibitor-Mischung. Die Mischung dient zur Stabilisierung des humanen Plasmaproteoms. Darüber hinaus sind die Röhrchen mit einem Separator versehen. Dieser bewirkt eine Trennung der zellulären Bestandteile des Blutes.

PAXgene

PAXgene Blood® RNA Tube mit einem Volumen von 8,5 ml und der
Artikelnummer.: 366448

Probenart: 09

Sekundärrohrrchen (verwendet bei Serum, Citrat Plasma, EDTA Plasma)

SARSTEDT Reagenzrohrrchen, transparent, 7ml

Artikelnummer.: 60.550.109

Kryo-Sekundärrohrrchen (für P100)

Termo Scientific Nunc, transparent, 4,5ml

Artikelnummer.: 337516

Die Lagerung aller Rohrrchen erfolgt bei Raumtemperatur und dem Ausschluss von
Sonnenlicht.

5.2 Weiteres Zubehör

Zur Entnahme der Proben wurde ein Blutentnahmeset der Firma BD (Franklin Lakes, USA)
verwendet. Es trägt den Namen BD Vacutainer® Safety-Lok™. Für den Transfer der Peletts
wurde eine Transferpipette, steril, der Firma SARSTEDT verwendet.

5.3 Geräte

Für die Zentrifugation der Proben wurde die Kühlzentrifuge, Hettich TYP: Rotixa P 4201,
welche sich im OP-Bereich der Inneren Medizin V befindet, verwendet. Die Kalibrierung
erfolgte im Sinne DIN ISO 9000ff.

5.4 Durchführung der Bestimmung

Die Bestimmung der Biomarker wurden mit Kits der Firma BioTechne (Minneapolis, USA) durchgeführt. Die Auswertung erfolgte durch das der Klinik angeschlossene Labor unter der Leitung von Dr. Christian Herr. Es wurden Beads der Firma Luminex verwendet. Die Messungen wurden durch die fachkundigen Kräfte des Labors ausgeführt.

®

Das Magnetic Luminex[®] Assay Human wurde zur Analyse der Biomarker APN, IL-6 und IL-8 verwendet. Alle Biomarker wurden mit einem Kit ermittelt, welches ausschließlich zu Forschungszwecken verwendet wird.

Begleitend zu jeder Analyse muss eine Standardlösung angefertigt werden, nur so kann die korrekte Durchführung und exakte Bestimmung der Werte gewährleistet und überprüft werden. Es wurden ausschließlich Proben aus Serum oder EDTA Plasma untersucht. Zur Analyse wurde die Anleitung des Herstellers befolgt. Diese Analyse basiert auf dem Prinzip, der Bindung von spezifischem Antikörper gegen das Analysat an farbkodierte magnetische Mikropartikel (Beads). Die Proben müssen mittels Zentrifugation und Erwärmung auf Zimmertemperatur für die Analyse vorbereitet werden. Wird die Analyseflüssigkeit zu den Proben hinzugefügt, binden die Antikörper an den gewünschten Biomarker und markieren ihn auf diese Weise. Im Anschluss werden die ungebundenen Antikörper durch eine Waschung entfernt. Daraufhin wird Streptavidin-Phycoerythrin der Lösung beigelegt, welches sich an die gebundenen Antikörper anhaftet und diese stabilisiert. Mit einer erneuten Waschung wird überschüssiges Streptavidin-Phycoerythrin entfernt. Auf diese Weise ist eine für die Auswertung fertige Probenlösung entstanden. Mit Hilfe der magnetischen Wirkung der Bindungsmikropartikel werden alle zu analysierenden Biomarker in einer Ebene gehalten. Nun kann unter zur Hilfenahme des Luminex[®] 200 die Auszählung der Biomarker erfolgen.

Vor der Auswertung erfolgte eine Messung der Standardkurve. Die jeweiligen Biomarker besitzen individuelle Standardkurven, mit deren Hilfe die Korrektheit der Messungen überprüft werden kann (32).

<i>Standardkurven</i>	pg/ml
<i>Adiponectin</i>	842-204,700
<i>Interleukin-6</i>	4,9-1,180
<i>Interleukin-8</i>	4,7-1,140

Tabelle 2 Standardkurven der Biomarker-Analysate

6. Statistik

Verwendet wurde das Statistikprogramm SPSS der Firma IBM (Armonk,USA). Alle Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben wurde der Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Zur Berechnung der Korrelation wurde der Pearson's Test eingesetzt.

7. Ergebnisse

Die erhobenen Ergebnisse beziehen sich auf 56 stabile COPD Patienten. Es handelt sich um insgesamt 32 Männer und 24 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 62,84 ($\pm 8,97$) Jahren. Die Probanden sind alle kaukasischer Abstammung. Zumeist handelt es sich um schwer kranke Menschen (34 GOLD 4 Klassifikation (60,7%), 15 GOLD 3 (26,8%), 6 GOLD 2 (10,7 %), 1 GOLD 1 (1,8%)). 33 der Probanden erlitten mehr als eine Exazerbation pro Jahr.

Detailliert untersucht wurden die Biomarker auf ihr Auftreten bei Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität. APN erweist sich als aussagekräftiger Biomarker für Patienten mit COPD und kardiovaskulärer Komorbidität. Die Konzentration des Markers ist bei Patienten mit CVD ($491,55 \pm 124,38$ ng/ml) signifikant erniedrigt gegenüber Patienten ohne CVD ($579,95 \pm 123,25$ ng/ml).

Die IL-6 und IL-8 Konzentration (pg/ml) im Serum zeigen keine signifikanten Unterschiede im Mittelwertvergleich der Gruppen „Mit CVD“ versus „Ohne CVD“. Darüber hinaus wurden die Korrelationen der Lebensqualitätscores (CAT und SGRQ) mit den laborchemischen Biomarkern überprüft. APN zeigte keine Korrelationen. Sowohl Interleukin 6 als auch Interleukin-8 zeigten eine positive Korrelation mit beiden Lebensqualitätscores auf einem Niveau $p < 0,05$.

7.1. Komorbiditäten bei COPD-Patienten

Die absolute Anzahl der Komorbiditäten reichte von 0 bis maximal 12. Im Mittel hatten die Patienten $5,61 \pm 2,95$ Komorbiditäten. Die unten gezeigte Tabelle zeigt alle in die Wertung aufgenommenen Komorbiditäten.

Komorbidität	Anzahl Erkrankte	Fehlend	Gesamt
arterielle Hypertonie	N=23	N=0	N=56
Koronare Herzkrankheit	N=12	N=0	N=56
Z.n. Myokardinfarkt	N=6	N=0	N=56
Z.n. Schlaganfall	N=1	N=0	N=56
pAVK	N=11	N=1	N=55
Ulcus ventriculi/duodeni	N=29	N=0	N=56
Hypothyreose	N=12	N=2	N=54
Hyperthyreose	N=3	N=3	N=53
Osteoporose	N=19	N=1	N=55
Karzinomerkrankungen (ausgeschlossen Bronchial-Ca)	N=12	N=1	N=55
Varikosis	N=11	N=0	N=56
Thrombose	N=5	N=1	N=55
Leberzirrhose	N=3	N=0	N=56
Hepatitis	N=5	N=1	N=55
Choledocholithiasis	N=9	N=0	N=56
Diabetes mit und ohne Insulin	N=10	N=0	N=56
Dyslipidämie	N=16	N=1	N=55
Gicht	N=7	N=0	N=56
Eisenmangelanämie	N=5	N=1	N=55

Nierenbeckenentzündung	N=3	N=1	N=55
Nierenkoliken	N=1	N=1	N=55
Arthrose	N=14	N=3	N=53
Arthritis	N=7	N=2	N=54
Epilepsie	N=1	N=0	N=56
Morbus Parkinson	N=0	N=0	N=56
Allergien	N=23	N=0	N=56

Tabelle 3 Auflistung der Komorbiditäten.

7.1.1 Adiponectin bei COPD- Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten

Das Patientenkollektiv mit kardiovaskulären Komorbiditäten (N= 29) setzte sich zusammen aus Patienten mit KHK (N=12), Zustand nach Myokardinfarkt (N=6) und arterieller Hypertonie (N= 23). Bei vier Patienten traten alle drei Erkrankungen gemeinsam auf. Die Information bezüglich des kardiovaskulären Status wurde aus den vorliegenden Akten entnommen und durch die anamnestischen Angaben der Patienten ergänzt.

	Mit kardiovaskulärer Komorbidität	Ohne kardiovaskuläre Komorbidität
Anzahl der Patienten	29	27
Alter in Jahren	61,41 ± 9,19	64,0± 8,81
Geschlecht (m/w)	17/12	15/12
Diabetes (n)	7	3
Kreatinin (mg/dl)	0,9 ± 0,257	0,83± 0,276
CAT	(n= 29) 23,27 ± 7,57	(n=27) 21,41± 8,3
SGRQ Punktwert	(n=29) 58,47 ± 16,70	(n=27) 57.01 ± 15,57
KHK (n)	12	0
Z.n Myokardinfarkt (n)	6	0
arterielle Hypertonie (n)	23	0
Exazerbationen/Jahr	(n=29) 2,57 ± 1,96	(n=27) 2,63± 3,75
Packyears	(n=27) 40,44 ± 26,37	(n=25)49,76 ± 27,83
Gehstrecke in Meter	(n=24) 307,29 ± 106,34	(n=24) 276,04±99,97

Tabelle 4 Klinische Charakterisierung der Probanden - mit versus ohne kardiovaskuläre Komorbidität.

Die Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten (491,55 ±124,38 ng/ml) zeigten gegenüber den Patienten ohne kardiovaskuläre Komorbiditäten (579,95 ±123,25 ng/ml) einen signifikant erniedrigten APN-Serumspiegel.

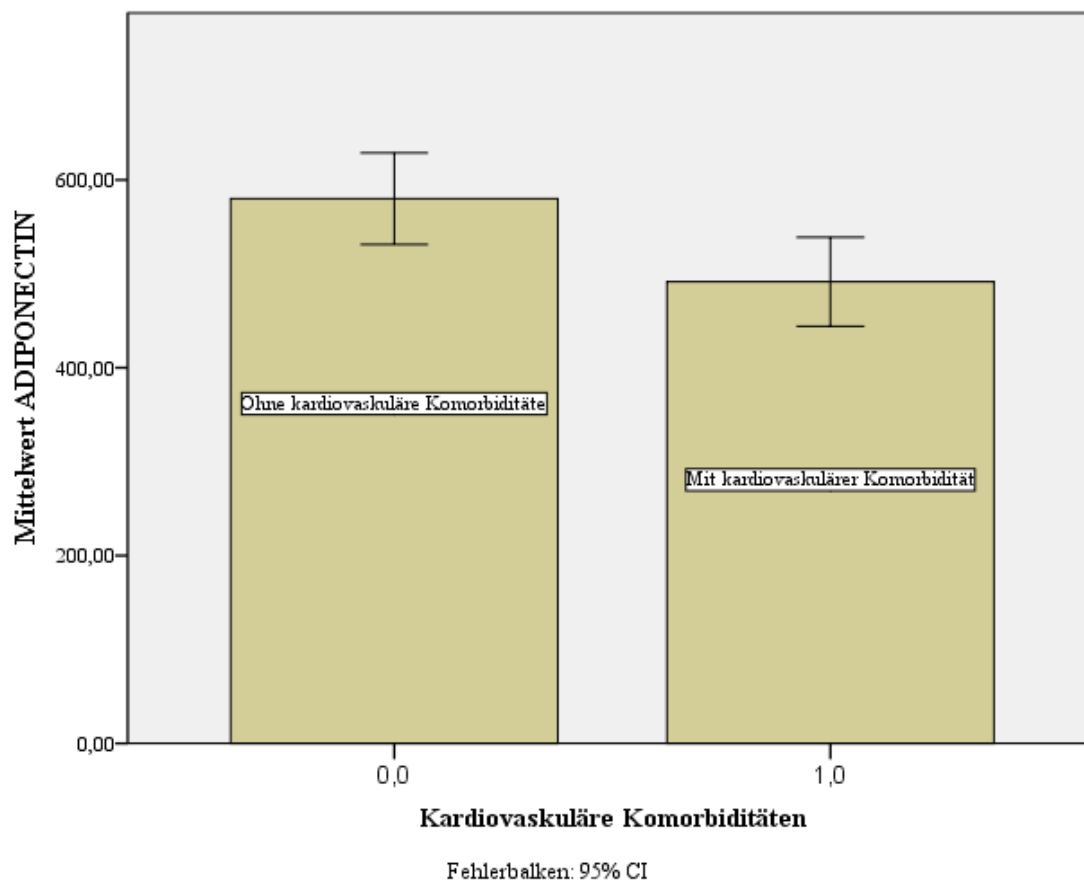


Abbildung 2 Adiponectinkonzentration bei den Probanden mit bzw. ohne kardiovaskuläre Komorbidität

Als Patienten mit CVD wurden diejenigen subsummiert, die entweder ein, zwei oder alle drei der unten aufgeführten Erkrankungen als Nebendiagnose aufweisen.

- Zustand nach Myokardinfarkt. (N=6)
- KHK (N=12)
- Arterielle Hypertonie (N=23)

Diese einzelnen Krankheiten wurden gesondert auf ihre Adiponectinkonzentration im Serum untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengetragen.

	Adiponectinkonzentration in ng/ml
ohne kardiovaskuläre Komorbidität	579,95 ± 123,25
mit kardiovaskulärer Komorbidität	491,55 ± 124,38
KHK (n=12)	503,19 ± 97,94
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (n=6)	513,91 ± 99,12
arterielle Hypertonie (n=23)	484,56 ± 129,77

Tabelle 5 Adiponectinkonzentration Probanden mit kardiovaskulärer Komorbidität.

7.1.2 Adiponectin bei COPD-Patienten mit Diabetes mellitus

In dem Kollektiv befanden sich 10 Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus Typ II. Bei sieben wurde bereits eine Insulintherapie durchgeführt. Es konnte bei dieser Untergruppe eine signifikante Erniedrigung der Adiponectinkonzentration im Vergleich zu den Patienten ohne Diabetes mellitus erhoben werden ($p=0,05$). In der untenstehenden Tabelle wird eine Charakterisierung der Patienten mit Diabetes mellitus als Nebendiagnose aufgezeigt.

Anzahl	N=10
Insulinpflichtigkeit	N=7
Geschlecht	M=7 F=3
Adiponectin (ng/ml)	420,73 ± 125,72
SGRQ gesamt Punktwert	57,38 ± 20,22
Kreatinin	0,89 ± 0,17
Packyears	50 ± 44,21
Gehstrecke	254,37 ± 96,30
Exazerbationen /Jahr	2,7 ± 1,88

Tabelle 6 Übersicht der COPD-Patienten mit Diabetes mellitus.

	Anzahl N	Mittelwert ng/ml	Standardabweichung
Ohne DM Typ 2	46	558,84	119,12
Mit DM Typ 2	10	420,74	125,73

Tabelle 7 Adiponectinserumkonzentrationen Mittelwerte - Patienten mit DM versus ohne DM

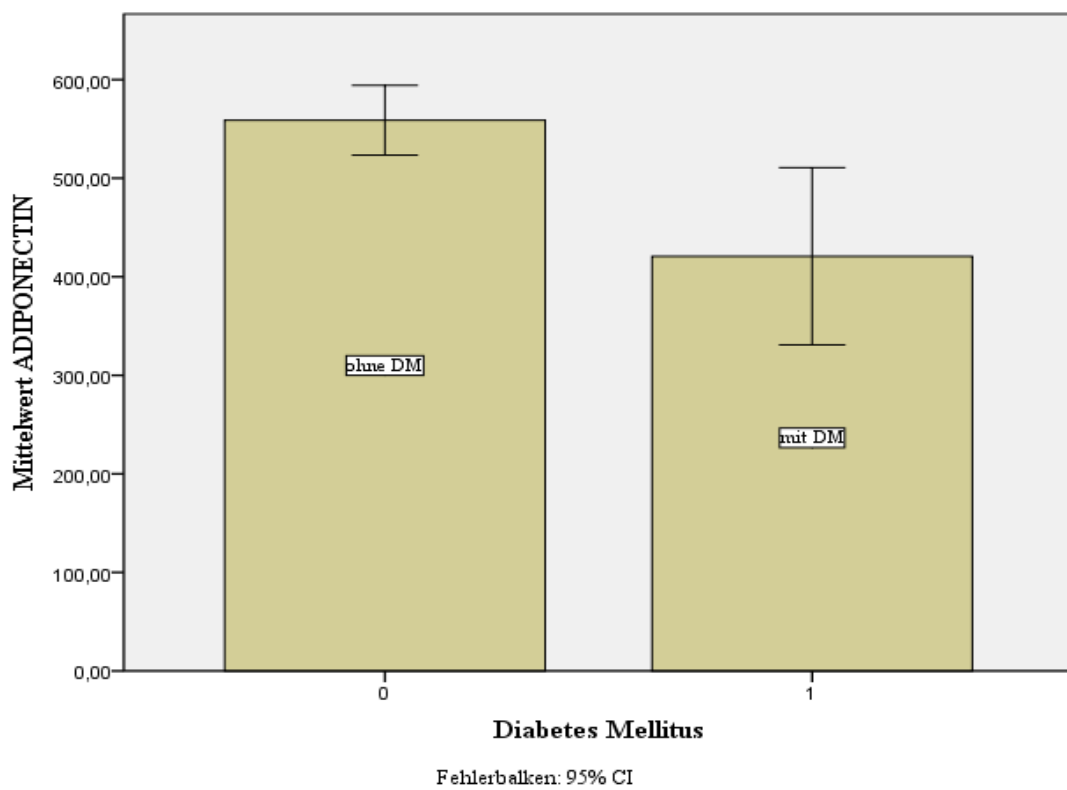


Abbildung 3: Unterschied zwischen den COPD Patienten ohne Diabetes (N=46) als Begleiterkrankung und mit Diabetes Mellitus Typ II (N=10).

Es besteht ein signifikanter Unterschied auf dem Signifikanzniveau $p=0,05$.

7.1.4 Korrelation zwischen FEV1/VC und der Adiponectinkonzentration

Es wurde bei 50 Patienten zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Ambulanz eine aktuelle Lungenfunktionsdiagnostik mit Bronchodilatoren durchgeführt. Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem FEV1/VC Wert und der APN-Konzentration im Serum auf dem Niveau $p=0,05$.

	Anzahl (N)	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
FEV1	50	0	3	0,95	0,531
FEV1 %	50	12	76	34,50	14,924
FEV1%VC	50	22	78	44,16	14,315
Residualvolumen	50	2 Liter	9 Liter	5,23	1,397
Gültige Werte	50				

Tabelle 8 Überblick über die Lungenfunktionswerte der Patienten.

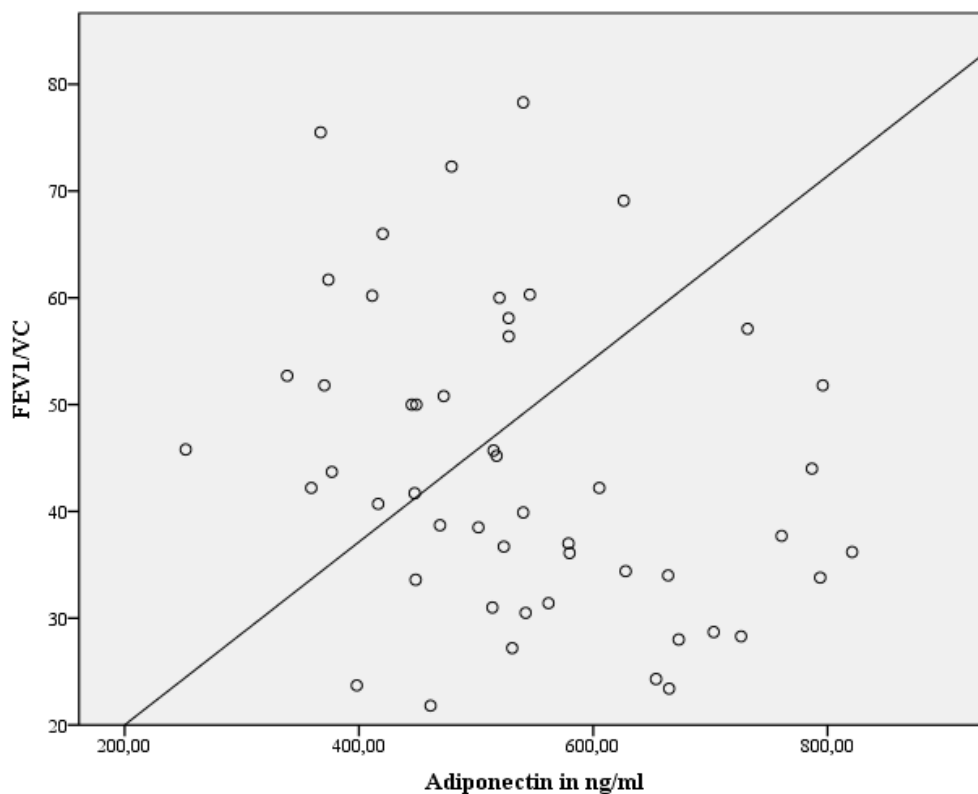


Abbildung 4 Korrelation zwischen FEV1/VC und der Serum Adiponectinkonzentration ng/ml

Regressionskoeffizient: 0,29 ($p = 0,039$)

7.2 Inflammatorische Marker bei COPD- Patienten mit Kardiovaskulären Komorbiditäten

Es zeigte sich, dass die Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten keine signifikant erhöhten IL-8 und IL-6 Werte gegenüber den Patienten ohne Kardiovaskuläre Komorbidität haben.

	Kardiovaskuläre Komorbidität	Anzahl N	Mittelwert pg/ml	Standardabweichung
<i>IL-8</i>	1	29	19,139	18,38661
	0	27	12,587	6,17636
<i>IL-6</i>	1	29	8,679	16,12935
	0	27	3,596	5,02854

Tabelle 9 Mittelwertvergleich zwischen den Patienten mit und ohne Erkrankungen des Herzkreislaufsystems.

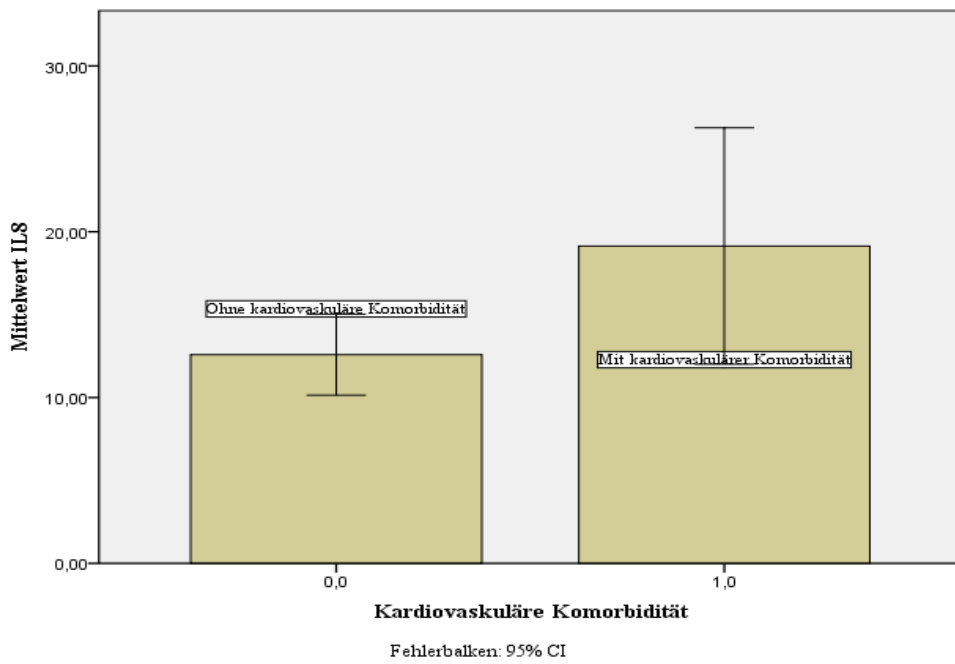


Abbildung 5 Mittelwertvergleich des IL-8 im Serum der Patienten ohne Kardiovaskuläre Diagnosen ($12,5874 \pm 6,17636$) und den Patienten mit Kardiovaskulären Diagnosen ($19,1389 \pm 18,38661$ pg/ml).

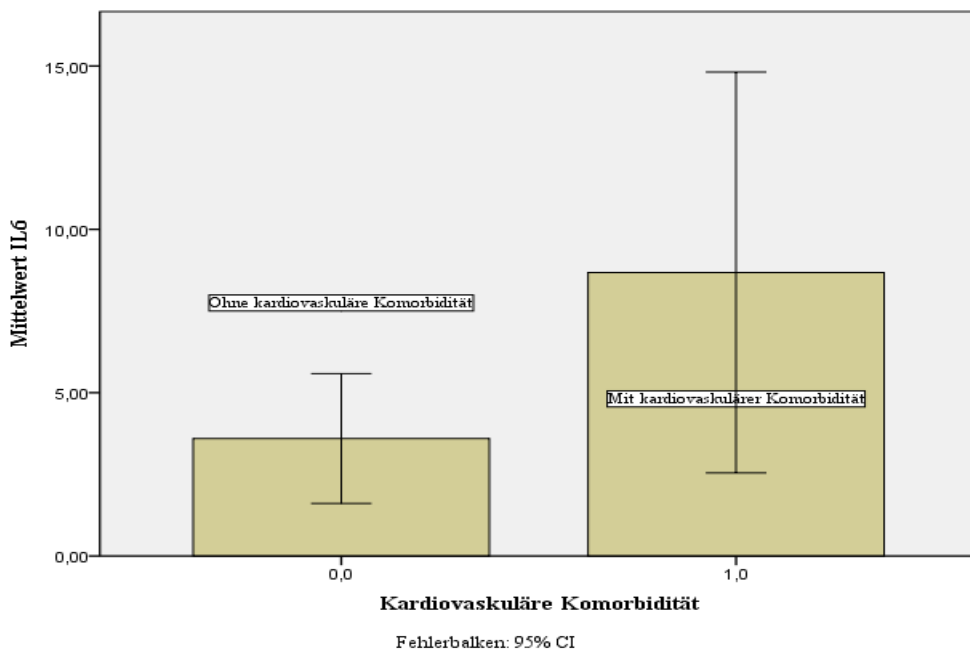


Abbildung 6 Mittelwertvergleich des IL-6 im Serum der Patienten ohne Kardiovaskuläre Diagnosen ($3,5963 \pm 5,02854$) und den Patienten mit Kardiovaskulären Diagnosen ($8,6797 \pm 16,12935$ pg/ml).

7.3 Die inflammatorischen Marker Interleukin-6 und Interleukin-8

Die beiden inflammatorischen Biomarker Interleukin-6 (pg/ml) und Interleukin-8 (pg/ml) korrelieren signifikant positiv auf dem Niveau $P= 0.01$ miteinander. Der R-Wert liegt bei $r= 0,661$.

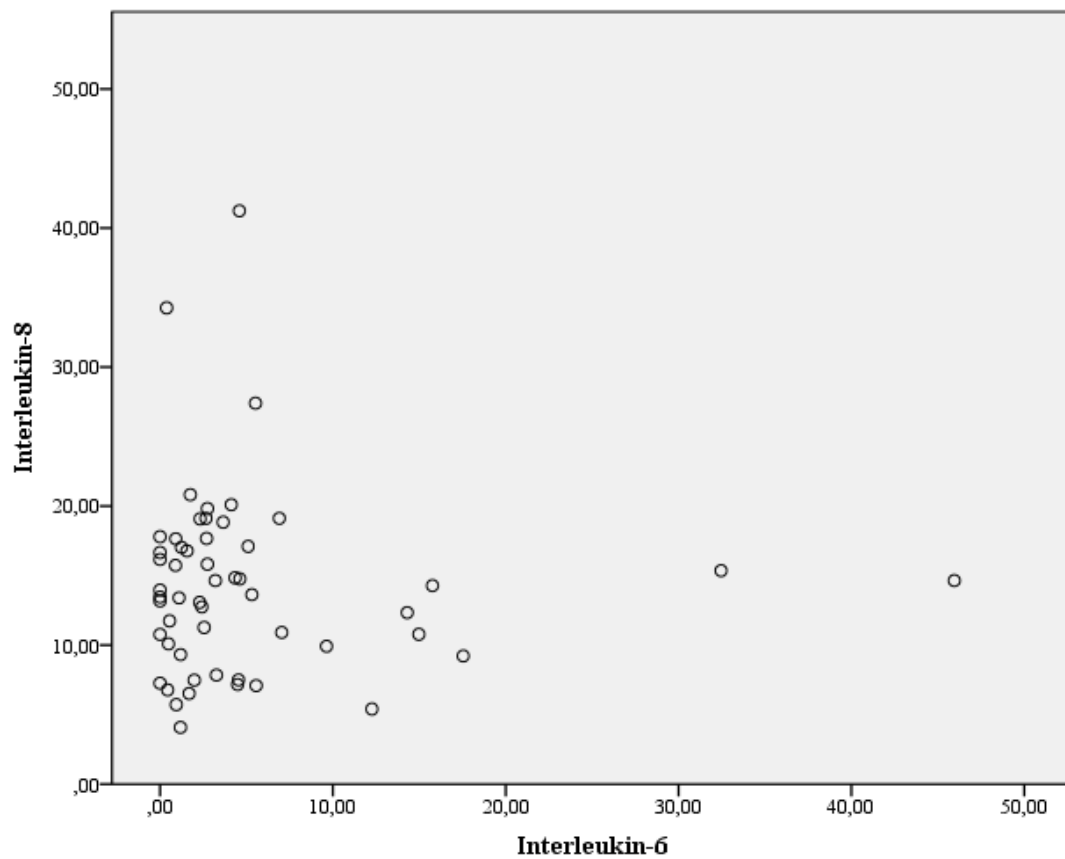


Abbildung 7 Korrelation zwischen IL-8 und IL-6 besteht auf einem Niveau von 0,01.

Ausreißer: IL-8 106,3 pg/ml, IL-6 75,10 pg/ml.

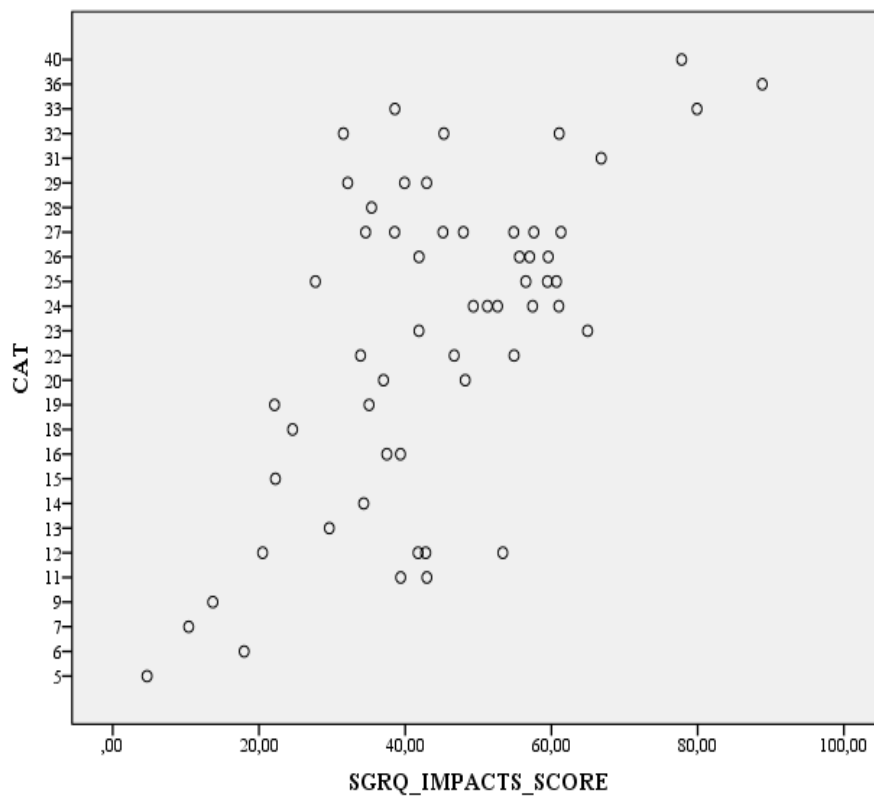
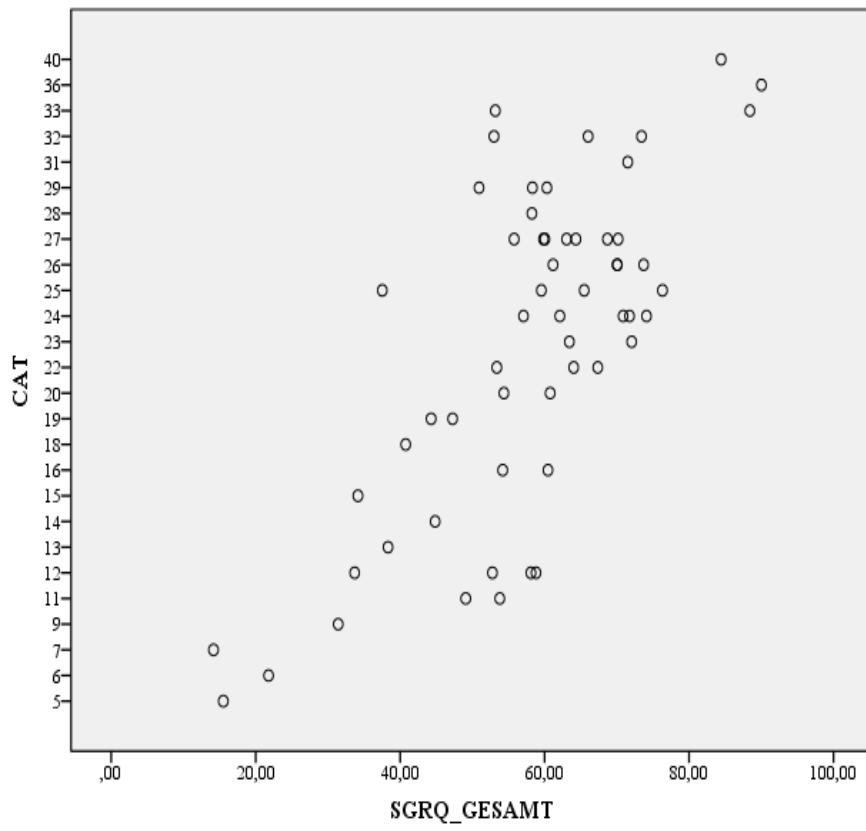
7.4 Lebensqualitätsscores bei stabilen COPD Patienten

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit wurden Lebensqualitätsscores erhoben. Zum einen wurde der in der Praxis häufig verwendete CAT durchgeführt. Der SGRQ – Fragebogen wurde während des Aufenthaltes in der Ambulanz durch den Patienten ebenfalls ausgefüllt. Dieser Test ist ausführlicher und anspruchsvoller in der Beantwortung der Fragen. Für beide Tests gilt, umso höher die erreichte Punktzahl desto schlechter die Lebensqualität. Der T-Test für unabhängige Stichproben zeigte keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne kardiovaskuläre Komorbidität.

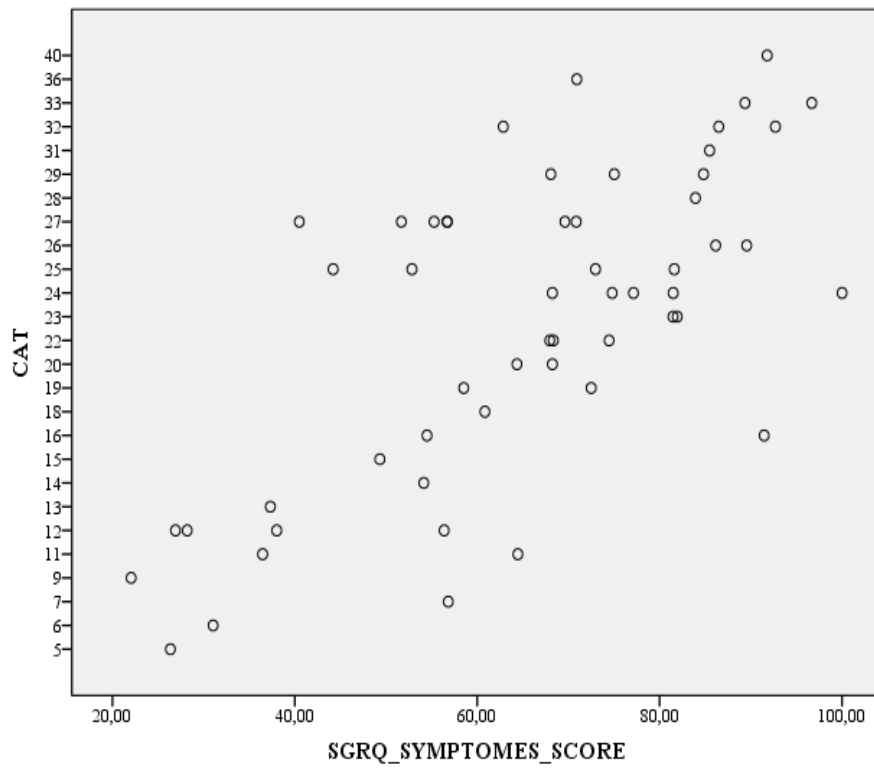
	SGRQ Symptom Score %	SGRQ Beeinträchtigung Score %	SGRQ Aktivität Score %	SGRQ- Gesamt %	CAT
Gesamt	65,28±9,88	76,85±19,86	44,39±16,89	57,58 ± 15,9	22,39 ± 7,91
Kardiovaskuläre Komorbidität (N=29)	70,03±17,68	43,29±17,92	78,47±20,50	58,29 ±16,44	23,27 ± 7,57
DM Typ 2 (N=10)	68,72±16,42	42,90±20,85	76,82±29,57	57,38 ±20,22	22,90 ± 9,45

Tabelle 10 Übersicht SGRQ und CAT.

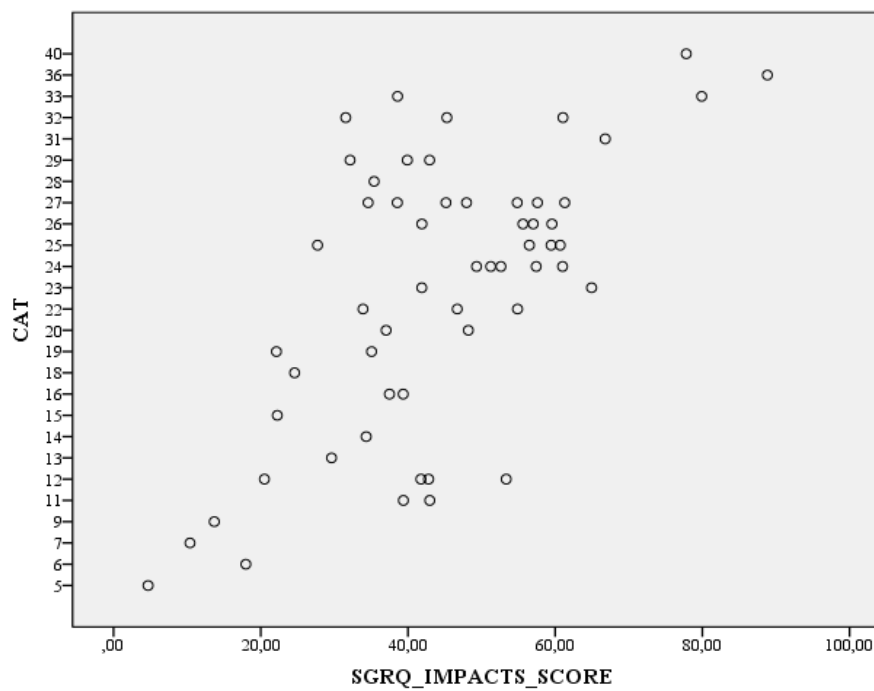
Die erhobenen Lebensqualitätsscores zeigen untereinander eine signifikante Korrelation auf dem Niveau $p=0,01$. Dies gilt für die SGRQ-Gesamt und die drei separat erhobenen Untergruppen. Symptom-Score, Beeinträchtigungs-Score und Aktivitäts-Score. Es handelt sich zum einen um die Ermittlung der Symptombelastung des Patienten. Zum anderen um die Beeinträchtigung des COPD-Patienten in seinem Alltag. Die letzte Untergruppe zeigt die Aktivität des Erkrankten. Die unten gezeigten Graphiken stellen die Korrelationsverhältnisse zwischen den einzelnen SGRQ Untergruppen mit dem ermittelten CAT Wert. Auch das Korrelationsverhältnis zwischen dem SGRQ-Gesamt und dem CAT wird in einer Graphik dargestellt. Es zeigt sich, dass SGRQ positiv mit dem CAT korreliert.



Korrelation auf dem Niveau $p=0,01$



Korrelation auf dem Niveau 0,01



Korrelation auf dem Niveau $p=0,01$

Abbildung 8 Korrelationen der Lebensqualitätscores

7.5 Korrelation zwischen der Lebensqualität und den Biomarkern

Zwischen dem kardiovaskulären Biomarker APN und der Lebensqualität zeigte sich keine Korrelation. Für APN und SGRQ-Gesamt ergab sich eine Korrelation nach Pearson auf dem Niveau $p=0,660$ und somit nicht signifikant. Ähnliches ergab die Korrelation für APN und CAT. Hier war das Ergebnis für eine Korrelation nach Pearson $p=0,371$ und somit ebenfalls nicht signifikant.

Zur Erhebung des inflammatorischen Status der Patienten wurden die Marker IL-6 (pg/ml) und IL-8 (pg/ml) ermittelt. Die Korrelation nach Pearson ergab bei ihnen eine signifikante positive Korrelation mit den Ergebnissen aus den Fragebögen zur Feststellung der Lebensqualität der Patienten.

7.5.1 Interleukin-6 Korrelation mit Lebensqualität

IL-6 korreliert positiv mit dem CAT sowie mit dem SGRQ. Ein höher IL-6 Wert im Serum ist mit einem höheren absoluten Wert in den Lebensqualitätscores vergesellschaftet. Dies bedeutet, dass umso höher die im Blut nachweisbare Entzündungsreaktion ist, desto schlechter ist die ermittelte Lebensqualität.

	CAT	SGRQ-IMPACTS	SGRQ-GESAMT
IL-6 (pg/ml)	p=0,019	p=0,004	p=0,007
	(N=56)	(N=56)	(N=56)

Tabelle 11 : Korrelationen IL-6 mit Lebensqualität Erhebungen.

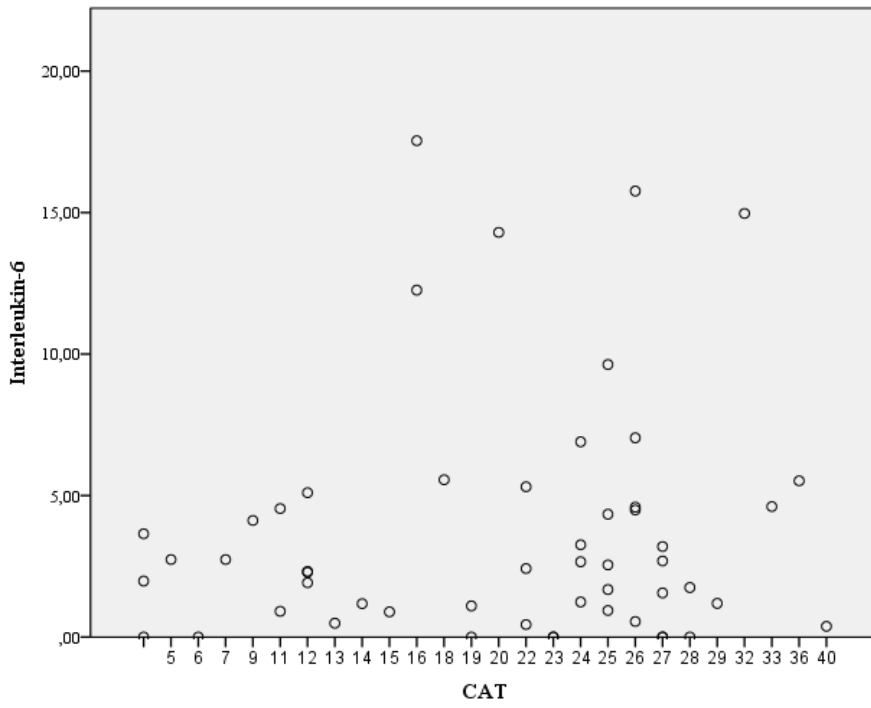


Abbildung 9 Korrelation zwischen IL-6 (pg/ml) und dem CAT-Score.

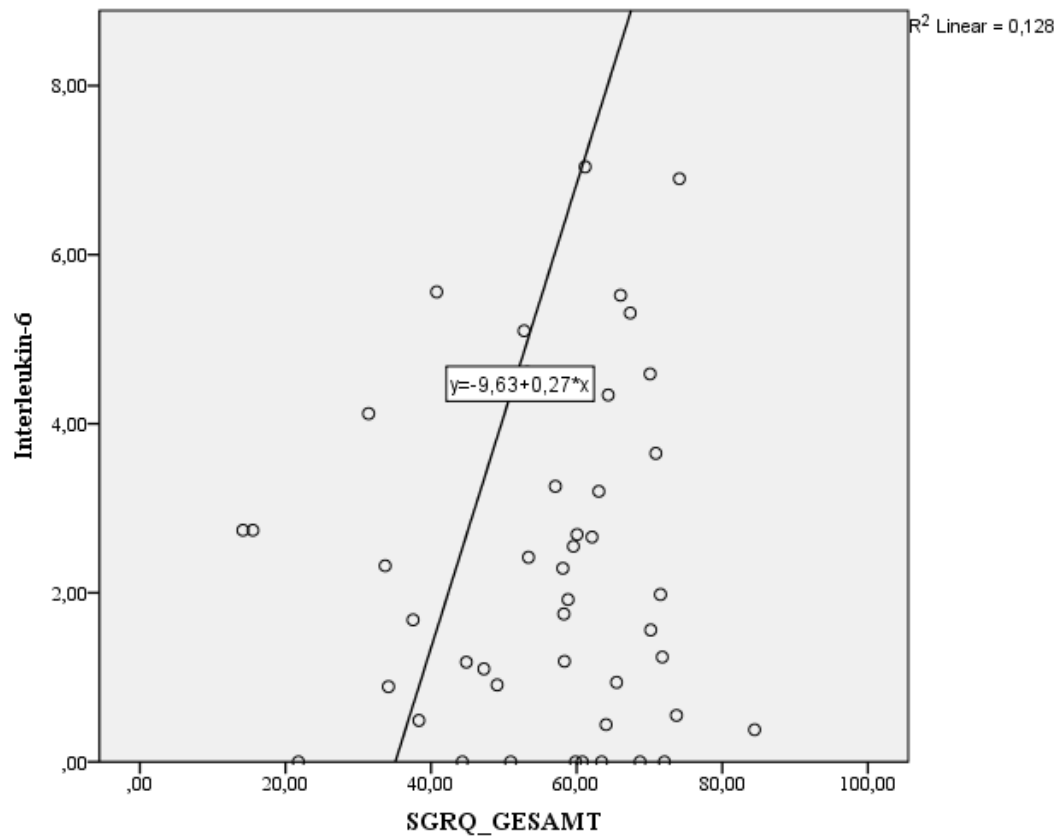


Abbildung 10 Korrelation zwischen IL-6 (pg/ml) und SGRQ-Gesamt-Score.

7.5.2 Interleukin-8 Korrelation mit Lebensqualität

Ähnliche Ergebnisse wie für IL-6 konnten für IL-8 festgestellt werden. Auch hier handelt es sich um eine positive Korrelation zwischen der Höhe der laborchemischen Marker und den Ergebnissen aus den Fragebögen. Umso höher der laborchemische Marker desto schlechter die Lebensqualität der Patienten.

	CAT	SGRQ-IMPACTS	SGRQ-GESAMT
IL-8 (pg/ml)	p=0,033	p=0,006	p=0,022
	(N=55)	(N=55)	(N=55)

Tabelle 12 Korrelationen Interleukin-8 mit SGRQ und CAT

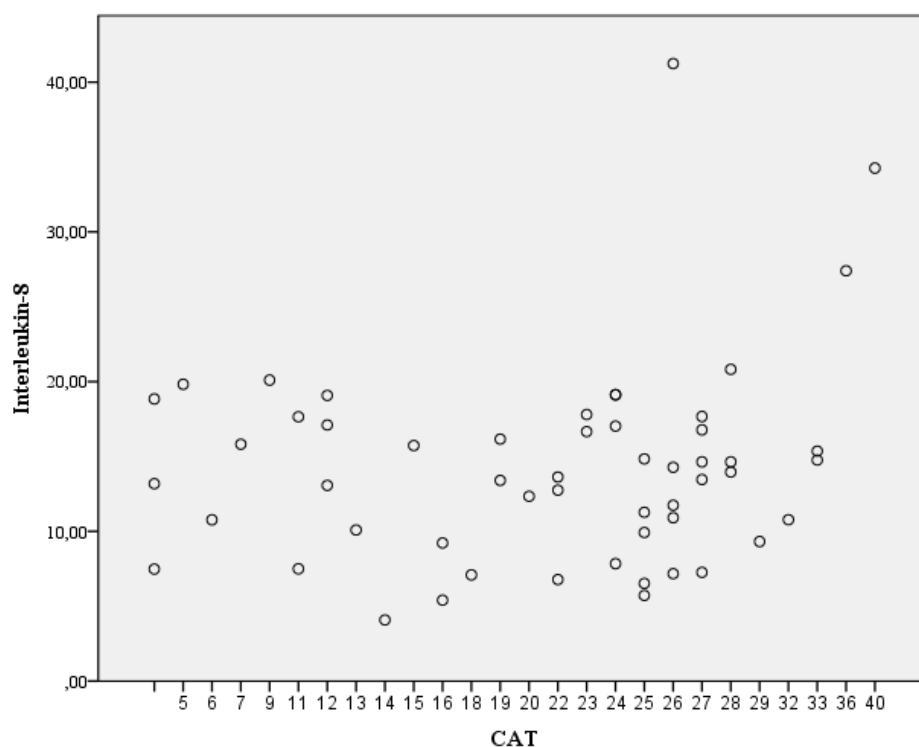


Abbildung 11 Korrelation zwischen IL 8(pg/ml) und dem CAT-Score

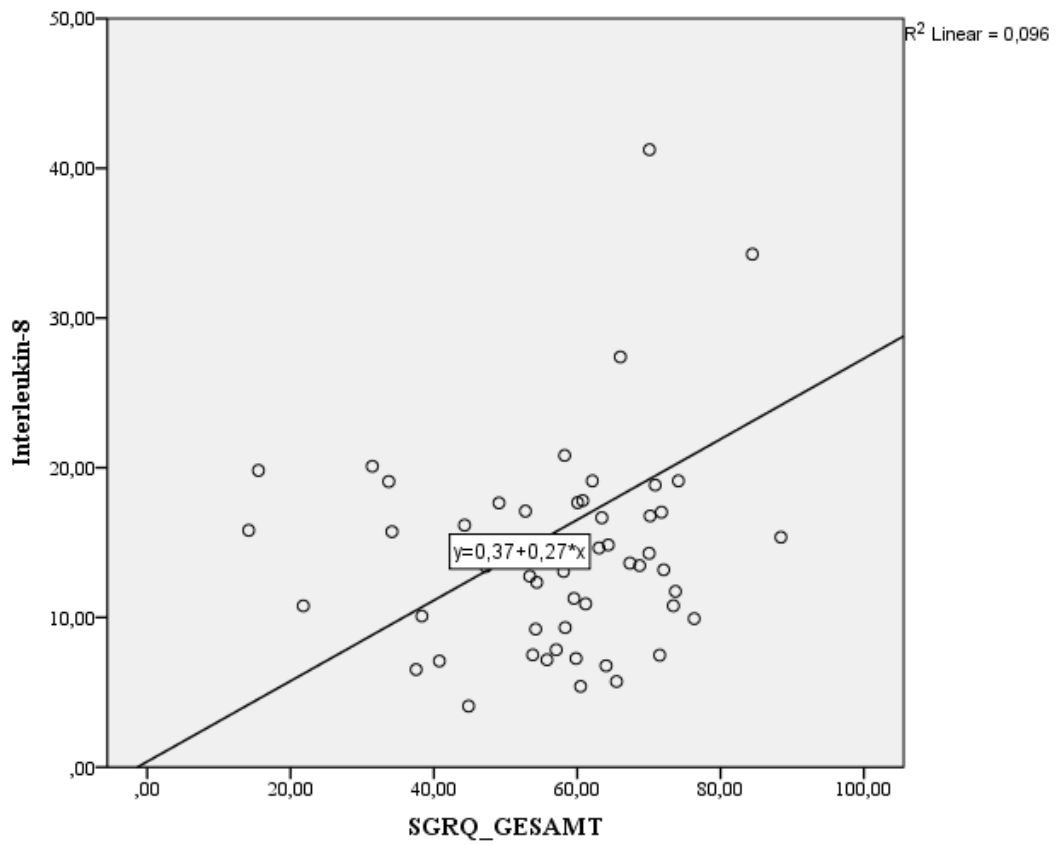


Abbildung 12 Korrelation IL-8 (pg/ml) mit dem SGRQ-Gesamt.

8. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden laborchemische Marker zur Phänotypisierung und diagnostischen Hilfe bei COPD Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen untersucht.

Als relevanter Biomarker stellt sich das aus dem Serum bestimmte APN heraus. Es ist, in dem hier eingeschlossenen Kollektiv sowohl bei Patienten mit KHK, Hypertonie, Zustand nach Myokardinfarkt als auch bei Patienten mit DM signifikant erniedrigt. Kritisch ist anzumerken, dass es sich bei Diabetes mellitus um einen alleinstehenden Risikofaktor für Erkrankungen des kardiovaskulären Systems handelt. Diese Problematik wird im Anschluss diskutiert.

Neben den laborchemischen Biomarkern wird auch die Lebensqualität als Marker des Krankheitsverlaufes betrachtet. Die Lebensqualität wurde durch den CAT und den SGRQ ermittelt. Zwischen APN und CAT bzw. SGRQ zeigt sich keine Korrelation. Die Entzündungsmarkern IL-6 und IL-8 sind mit der Lebensqualität assoziiert. Bei zunehmender Entzündung sinkt die Lebensqualität der Patienten.

8.1 Adiponectin, Interleukin-6 und Interleukin-8 als Biomarker in der COPD-Diagnostik

In diesem Kollektiv von sechshundfünfzig überwiegend schwer erkrankten (34 Patienten mit GOLD Stadium 4 - entspricht 60,7%) COPD Patienten konnte eine hohe APN Konzentration im Serum festgestellt werden ($579,95 \pm 123,25$). Ein gesundes Vergleichskollektiv war nicht verfügbar. Es konnte bereits in früheren Studien eine Erhöhung von APN bei COPD Patienten gegenüber gesunden Individuen nachgewiesen werden (36,53). So scheint bei COPD Patienten jeden Schweregrades eine erhöhte Konzentration von APN im Serum nachweisbar zu sein (19). Leiden COPD Patienten gleichzeitig an einer KHK, arteriellen Hypertonie oder bei Zustand nach einem Myokardinfarkt so ist APN signifikant erniedrigt ($491,55 \pm 124,38$ ng/ml). Dies wird durch andere Studien bestätigt (33,4). Ebenso wie bei der COPD handelt es sich in dieser Gruppe um eine Erkrankung mit einer chronischen Inflammation in der Pathogenese. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass CVD und COPD oft gemeinsam auftreten (40). Patienten mit COPD haben laut einer Studie ein circa zweifach höheres Risiko eine CVD zu erleiden und daran zu versterben als gesunde Menschen (49).

In einer breit angelegten Studie wurden 4237 COPD Patienten und deren Komorbiditäten untersucht (30). Bei 68,7% der Patienten wurde eine kardiovaskuläre Nebenerkrankung festgestellt, dies ist signifikant erhöht gegenüber der gesunden Population. 15,2% der Patienten litten zusätzlich an einem Diabetes mellitus. Es konnten zwei Studien zeigen, dass auch nach Ausschluss der überschneidenden multifaktoriellen Genese ein gehäuftes gemeinsames Auftreten bestehen bleibt (2, 42).

Beide Erkrankungen haben als wichtigen Bestandteil ihrer Pathogenese eine systemische Inflammation. Hier wird auch in beiden oben genannten Studien einer der wichtigen Gründe der häufigen Koexistenz gesehen. Die systemische Entzündungsreaktion gemeinsam mit dem erhöhten oxidativen Stress kommen als Mechanismus zur Senkung der APN Konzentration in Frage. Oxidativer Stress und Entzündungen führen laut einer Studie zu einer Drosselung der APN-Synthese (45).

Bei dem hier vorliegenden Kollektiv kann eine signifikante Erhöhung der entzündlichen Marker gezeigt werden. IL-6 ($8,68 \pm 16,13$ pg/ml) und IL-8 ($19,14 \pm 18,39$ pg/ml). Somit wird im Blut der Patienten eine entzündliche Reaktion nachgewiesen. Generell sind beide Biomarker bei COPD nur kritisch zu bewerten. In einem Review zeigen die Studien unterschiedliche Ergebnisse an. Hier ist zu beachten, dass es sich in dieser Studie um Biomarker einer Exazerbation handelte (16). Patienten während einer akuten Exazerbation werden in der hier vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind eine der häufigsten Todesursachen bei COPD Patienten. In der Hokkaido COPD Kohorten Studie zeigte sich im fünf Jahres Follow-Up eine gesamte

Mortalität von 12,3 %. Vier der Probanden verstarben an einer kardiovaskulären Ursache. Insgesamt 24 verstarben an Tumorerkrankungen oder als direkte Folge der COPD. Unter diesen Patienten zeigten sich signifikante Unterschiede in der APN-Konzentration. So wurde bei denjenigen, welche an einem kardiovaskulären Ereignis verstarben (Vier der Patienten) eine signifikant erniedrigte Konzentration an Serum APN nachgewiesen (53). Es ist zu berücksichtigen, dass es sich hier um eine sehr kleine Fallzahl handelt. Dennoch unterstützt dies die Hypothese, dass bei Patienten mit COPD im Falle einer kardiovaskulären Komorbidität das APN im Serum erniedrigt ist. APN besitzt eine Funktion als Biomarker bei Kardiovaskulären Erkrankungen (48), auch wenn dies bisher lediglich in der Wissenschaft eine Rolle spielt. Im klinischen Alltag könnte das Risiko eines bevorstehenden kardiovaskulären Ereignisses frühzeitig erkannt werden und therapeutisch interveniert werden.

Es wurde bereits erwähnt, dass der Adiponectinspiegel bei COPD Patienten gegenüber der gesunden Bevölkerung erhöht zu sein scheint. Studien stellen zur Diskussion, dass APN eine Funktion in der Entstehung und Entwicklung der systemischen Entzündung hat (14). Nach den vorliegenden Ergebnissen scheint aber auch bei COPD Patienten das Auftreten von CVD mit einem niedrigen APN Spiegel einherzugehen. Die Daten konnten eine Tendenz dahingehend zeigen, dass COPD Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten hohe IL-6 und IL-8 Werte aufweisen. Im Mittelwertvergleich zeigten sich jedoch keine signifikant erhöhten Zytokine in der Gruppe mit CVD gegenüber der Gruppe ohne CVD. Zu dem gleichen Ergebnis gelang eine Studie aus dem Jahr 2013 (32). Dies unterstützt die Theorie, dass die Krankheitsentstehung der Arteriosklerose auf einem entzündlichen Prozess in den Gefäßen basiert (37).

In einer Studie wird vermutet, dass APN als Gegenspieler von IL-6 angesehen werden kann. In diesem Kollektiv konnte für IL-6 eine Tendenz zur Erhöhung festgestellt werden, nicht für IL-8 (26). IL-6 und IL-8 korrelieren in dem hier untersuchten Kollektiv positiv miteinander. Es scheinen also gleichermaßen IL-6 & IL-8 vermittelte Reaktionen stattzufinden. Wie bereits erwähnt haben diese beiden Zytokine eine entzündungsfördernde Wirkung. In der Hokkaido Studie korrelieren die Zytokine auch positiv miteinander (53).

APN wird als Biomarker einer leichten Inflammation zur Diskussion gestellt (43). Es sei also bei nachgewiesenen erhöhten APN noch nicht zum Vollbild der Entzündungsreaktion gekommen. Die Inflammation kann sich deutlich verstärken, zum Beispiel in Folge einer Exazerbation oder einer Komorbidität welche ebenfalls eine systemische Inflammation verursacht. In dem hier untersuchten Kollektiv konnte im Rahmen der Auswertungen keine Korrelation zwischen APN und den Entzündungsmarkern festgestellt werden. Dies führt zu einer weiteren Überlegung bezüglich des Verhaltens von APN bei der Inflammation.

Das Absinken des APN und der Verlust an dessen antiphlogistischer Protektion des Endothels könnte den Beginn der entzündlichen Veränderungen darstellen. Dies würde bedeuten, dass

bereits ganz am Anfang der Entwicklung von intravasalen Veränderungen ein erniedrigter APN-Wert stünde. Durch die daraus folgende vermehrte Schädigung des Endothels wird eine gesteigerte Produktion der Interleukine hervorgerufen. Eine Studie zeigte auf, dass APN seine antiinflammatorische Wirkung vor allem durch die Unterdrückung der IL-6 Ausschüttung bewirkt (5). Dies würde die Vermutung unterstützen, dass durch ein Absinken des APN es zu einem vermehrten Auftreten des proinflammatorischen IL-6 kommt und somit die systemische Inflammation verstärkt wird. Ungeklärt bleiben die Ursachen, die zum Absinken des APN führen.

Wie bereits bekannt wird die Expression des Adiponectingens durch oxidativen Stress adipöser Menschen beeinflusst (20). Der oxidative Stress führt zu einer verminderten Expression von APN. In der Studie wurde der oxidative Stress bei übergewichtigen Individuen und dessen Auswirkung auf die Entwicklung eines metabolischen Syndroms untersucht. Auch bei COPD Patienten wird ein erhöhter oxidativer Stress beschrieben. Daraus könnte geschlossen werden, dass eine Zunahme des oxidativen Stresses zu einer Verminderung der APN-Synthese führt.

Bei der COPD findet die Entzündungsreaktion primär in der Lunge statt (41). Es steht noch immer zur wissenschaftlichen Diskussion, was bei der COPD zu einer verstärkten systemischen Inflammation führt. IL-6 und IL-8 besitzen eine pro entzündliche Wirkung. Der Mechanismus wird weiter oben genauer beschrieben. APN hingegen besitzt eine antientzündliche Wirkung. Dieses in den Adipozyten produzierte Protein hat eine schützende Funktion vor Arteriosklerose. So konnten Forschungsgruppen in multiplen Studien feststellen, dass APN im Falle einer CVD erniedrigt ist (4,23). Dies kann mit dieser Arbeit bestätigt werden. Mit den hier vorliegenden Ergebnissen lässt sich die Hypothese aufstellen, dass sobald der APN-Spiegel sinkt der schützende Effekt reduziert wird und der Patient anfälliger für arteriosklerotische Veränderungen ist.

Um APN als zentralen Faktor für einen zukünftigen Therapieansatz in Betracht zu ziehen, fehlt es an weitreichenden Erkenntnissen zu den exakten Mechanismen. Insbesondere wäre es von Interesse, welche Mechanismen zum Absinken des APN bei COPD Patienten führen und ein Absinkens des APN ursächlich für die Entstehung von intravasalen Plaques ist.

Dieses Protein könnte einer der Treiber im Zusammenspiel von COPD und CVD sein. APN spielt primär als diagnostischer Marker eine Rolle. Hier ist anzumerken, dass APN viel mehr als Verlaufsmarker angesehen werden sollte. Sinkt APN so steigt das Risiko für eine CVD. Diese Behauptung lässt sich mit diesem Datensatz nicht ausreichend beweisen. Da es sich in der PulmoHOM- Studie um eine Querschnittstudie handelt und nur ein einmaliger APN-Wert zur Auswertung zur Verfügung steht. Es besteht jedoch die Möglichkeit im Rahmen einer weiteren Arbeit die APN Konzentration bei den Probanden erneut zu überprüfen.

Neben den kardiovaskulären Erkrankungen wurde auch DM als Einflussfaktor auf den APN-Wert bei COPD Patienten untersucht. Diese Stoffwechselerkrankung stellt eine häufige Komorbidität bei COPD-Patienten dar. Im untersuchten Kollektiv waren 10 von 56 Personen betroffen, dies entspricht 17,9%. Auch diese Subgruppe zeigte einen erniedrigten Adiponectinwert (APN bei DM $420,73 \pm 125,72$ ng/ml) gegenüber den Probanden ohne jegliche Komorbidität (APN Konzentration $558,84 \pm 119,12$ ng/ml). DM geht ebenfalls mit einer signifikant erniedrigten APN Konzentration einher. In zahlreichen Studien wurde bereits eine Erniedrigung des APN Spiegels bei DM Patienten nachgewiesen (31,33,34)

Patientin die an DM und an COPD leiden haben ein schlechteres Outcome (25). Diese Patienten hatten im Durchschnitt eine kürzere Lebenserwartung. Der Endpunkt dieser Studie umfasste allerdings nicht den Todeszeitpunkt, sodass keine Angaben über die Todesursache gemacht wurde. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass diese beiden Krankheiten sich gegenseitig negativ beeinflussen. Bei den Patienten konnte ebenso eine höhere Prävalenz von arterieller Hypertension und KHK festgestellt werden. Es ist allerdings kritisch anzumerken, dass es sich bei DM um einen eigenständigen Risikofaktor für die Entstehung von CVD handelt. Beide chronischen Erkrankungen haben einen Einfluss auf die Entstehung der Arteriosklerose. Laforest et. al konnten in ihrer Kohorte, in der sie das Auftreten von Komorbiditäten bei COPD untersuchten, ein gehäuftes gemeinsames Auftreten von CVD und DM bei COPD Patienten feststellen (30). So hatten 91,7 % der COPD Patienten mit CVD auch gleichzeitig einen DM.

In dem hier untersuchten Kollektiv zeigt sich eine Erniedrigung des APN bei denjenigen die gleichzeitig an einem DM leiden. Insulin hat einen supprimierenden Effekt auf die Synthese von APN. Es kann davon ausgegangen werden, dass DM Typ 2 die APN Konzentration senkt. Es ist bekannt, dass es sich bei DM um einen eigenständigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen handelt. Dies lässt vermuten, dass die Reduktion des APN im Rahmen einer Diabeteserkrankung die Entwicklung einer Arteriosklerose beeinflusst. Mit dieser Arbeit kann bestätigt werden, dass sich dieser Zusammenhang auch bei Patienten zutrifft die an COPD leiden.

8.2 Adiponectin als Marker einer zunehmenden Obstruktion

Bei den für diese Studie rekrutierten Probanden konnte eine negative Korrelation zwischen dem Tiffeneau-Index (FEV1/VC) und dem Serumadiponectin festgestellt werden ($p=0,039$). Ein niedriger Tiffeneau-Index ist mit einem hohen Adiponectinwert vergesellschaftet. Eine schlechte Lungenfunktion führt zu einer Hypoxie des Körpers. Die chronische Minderversorgung mit Sauerstoff führt zu einer Schädigung der Endothelzellen und kann so die Entstehung von Schaumzellen begünstigen. Dies könnte eine weitere Erklärung für die häufige Koexistenz von CVD und COPD sein.

Vorausgehend wurde diskutiert, dass Hypoxie und oxidativer Stress zu einer Verminderung des APN Gens führen. Dies steht im Gegensatz zu diesen Ergebnissen. Neben dem oxidativen Stress, der durch die verschlechterte Lungenfunktion ausgelöst wird, scheinen auch andere Faktoren an der supprimierten APN-Synthese beteiligt zu sein. In diesem Kollektiv zeigt sich, dass bei einem niedrigen FEV1/VC Wert der Patient im Durchschnitt höhere Adiponectinwerte aufweist. Dies könnte bedeuten, dass ein erhöhter Adiponectinwert mit einer verstärkten Obstruktion vergesellschaftet ist. Auch in der Hokkaido-Studie konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Adiponectinwert mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion einhergeht. Allerdings zeigte sich dies hier nicht mit der Einsekundenkapazität (FEV1). Die Erhöhung von APN scheint mit einer Zunahme der pulmonalen Obstruktion im Zusammenhang zu stehen. Es gibt Publikationen, die keine Korrelation zwischen APN und den Ergebnissen aus der Lungenfunktionsprüfung zeigen (33). Ähnlich wie in den hier vorliegenden Daten handelt es sich um eine sehr kleine Probandenzahl ($N=40$), sodass die Aussagekraft eher als gering zu werten ist. Allerdings zeigen auch andere Studien ($N=31$) keine Korrelation zwischen FEV1 und FEV1/VC (56).

Die Hypothese, dass hohes APN mit einer verstärkten Obstruktion vergesellschaftet ist limitiert den Ansatz, APN für eine Therapie bei COPD Patienten mit KHK zu nutzen. Das Ziel wäre eine Erhöhung des APN zu erzielen, um so den protektiven Effekt auf das Endothel zu steigern. Jedoch könnte sich dies negativ auf das pulmonale Outcome der Patienten auswirken, sodass hier noch Forschungsarbeit betrieben werden muss um den genauen Zusammenhang zu eruieren.

8.3 Lebensqualitätsanalyse bei stabilen COPD-Patienten

Ein weiterer Bestandteil dieser Arbeit stellt die Erhebung der Lebensqualität der Probanden dar. Wie in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass SGRQ und der CAT positiv miteinander korrelieren (47). Dies zeigt, dass beide Messmethoden die Lebensqualität qualitativ gleich bewerten. Zusammenfassend soll zu Beginn noch einmal die vorher aufgestellte Hypothese erläutert werden. Demnach kann ein Abfall von APN als Früherkennung einer bevorstehenden Zunahme der systemischen Inflammation angesehen werden. Da durch das Absinken des APN dessen protektiver Einfluss auf das Endothel verloren geht, kann sich Arteriosklerose manifestieren. Durch die Schädigung des Endothels kommt es zu einem Anstieg phlogistischer laborchemischer Biomarker.

In der PulmoHOM Studie zeigt sich keine Korrelation zwischen APN und der Lebensqualität. Jedoch gibt es eine Assoziation zwischen IL-6 und IL-8 mit CAT und SGRQ. Umso höher die Konzentration an IL-6 und IL-8 desto höher die Werte der Fragebögen. Umso höher die Ergebnisse der Fragebögen desto schlechter ist die Lebensqualität. Ausgehend von der Tatsache, dass IL-6 und IL-8 im Falle einer fulminanten Entzündungsreaktion erhöht sind lässt sich die Tendenz zeigen, dass die Entzündungsreaktion einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Probanden hat. Ähnliches wurde in einer weiteren Studie festgestellt. Hier wurde keine Korrelation zwischen IL-6 oder IL-8 mit dem CAT festgestellt. In diesem Kollektiv korrelieren CRP und CAT positiv miteinander (47). CRP ist ein Akute-Phase-Protein, und als Entzündungsmarker in der Klinik weit verbreitet. Es lässt sich schlussfolgern, dass der CAT Wert erhöht ist, wenn eine Entzündung vorliegt.

An dieser Stelle lässt sich auch eine Verknüpfung zu der vorangehend erläuterten Hypothese herstellen. APN beeinflusst die Inflammation überwiegend dahingehend, dass sein antiinflammatorischer Einfluss im Falle einer Erniedrigung wegfällt und sich dadurch eine allgemeine Entzündung manifestieren kann. Die absoluten Werte des APN geben vermutlich keine Auskunft über Entzündung im Körper. Sobald der Adiponectinwert sinkt fehlt dessen protektiver Einfluss und die Inflammation kann sich ungehindert systemisch ausweiten.

8.4 Stärken und Schwächen des methodischen Vorgehens

Als Abschluss sind noch die Stärken und Schwächen dieser Arbeit zu diskutieren.

Das Fehlen einer gesunden Vergleichsgruppe schwächt die Aussagekraft. Es wäre ein interessanter Punkt die Konzentration der Biomarker bei gesunden Probanden, mit ähnlichem sozioökonomischem Hintergrund zu vergleichen.

Die Studie wurde als Querschnittsstudie geplant. Somit sind die allgemeinen Schwachpunkte einer derartigen Studiendurchführung zu nennen. Auf Grund der einmaligen Erhebung ist es nicht möglich eine Messung zu einem anderen Zeitpunkt zu wiederholen. Somit können systematische Unterschiede oder Messfehler nicht effizient erkannt werden. Individuelle Schwankungen der Marker können unerkant bleiben und bei der Auswertung und Beurteilung nicht berücksichtigt werden. Jedoch kann dies im Fall der PulmoHOM Studie relativiert werden. Die Patienten sind über ambulante Kontrollen an die Klinik angebunden. Es ist somit möglich im Rahmen erweiterter Studien erneute Proben zu gewinnen.

Der Einschluss der Patienten erfolgte im Rahmen eines Routinebesuches der Klinik. Die Blutentnahme wurde an die Routineentnahme des Besuches gekoppelt, so konnte den Patienten eine zusätzliche Punktion erspart werden. Jedoch erschwerte der Aufenthalt in der Ambulanz sowohl die Rekrutierung der Patienten als auch die Beantwortung der Fragebögen. Einige Patienten fühlten sich auf Grund der bevorstehenden Untersuchungen und damit verbundenen Strapazen nicht in der Lage die Fragebögen auszufüllen und konnten somit nicht in die Studie eingeschlossen werden.

Die Patienten, die rekrutiert wurden, füllten die Fragebögen während der Wartezeit in einem separaten Raum mit Unterstützung einer der Doktorandinnen aus.

Durch die Hilfe, beispielsweise beim Verständnis der Fragebögen, konnte eine nahezu vollständige Beantwortung dieser erreicht werden. Somit kann diese Arbeit auf eine ausführliche Dokumentation des subjektiven Krankheitsgefühls der Probanden zurückgreifen.

Auf Grund der Vorgabe, nur Patienten aus der Ambulanz einzuschließen, wurde im Verhältnis für eine derart weit verbreiteten Krankheit wie der COPD, nur ein relativ kleines Patientenkollektiv (N=56) erreicht. Diese relative Einschränkung führt zugleich zu einer der größten Stärken dieser Arbeit. So handelt es sich auf Basis der Herkunft, Ethnie, Alter, Schweregrad der Erkrankung und Therapie um ein sehr homogenes Patientenkollektiv.

Der Umfang an Daten zu jedem einzelnen Patienten ist ebenfalls der Tatsache zu verdanken, dass die Patienten schon mehrfach die Klinik besucht haben und auch in Zukunft voraussichtlich besuchen werden. Es ist also davon auszugehen, dass der Datensatz an Umfang zunehmen wird. Dies ermöglicht es auch andere Fragestellungen adäquat zu bearbeiten.

9. Abkürzungsverzeichnis

ABB	Abbildung
APN	Adiponectin
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CAT	COPD Assessment Test
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Cardiovascular disease
DM	Diabetes mellitus
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
eLVR	endoskopische Lungenvolumenreduktion
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institut
FEV1	Ein-Sekunden-Kapazität
FEV1/VC	Tiffeneau-Index
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
ROS	Reaktive Sauerstoffspezien
SGRQ	St.George Respiratory Questionnaire
TAB	Tabelle
TGF-1β	Transforming growth factor beta 1
TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha
VC	Volumen-Kapazität

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 GOLD-Klassifikation.....	9
Abbildung 2 Adiponectinkonzentration bei den Probanden mit bzw. ohne kardiovaskuläre Komorbidität.....	30
Abbildung 3: Unterschied zwischen den COPD Patienten ohne Diabetes (N=46) als Begleiterkrankung und mit Diabetes Mellitus Typ II (N=10).	32
Abbildung 4 Korrelation zwischen FEV1/VC und der Serum Adiponectinkonzentration ng/ml	33
Abbildung 5 Mittelwertvergleich des IL-8 im Serum der Patienten ohne Kardiovaskuläre Diagnosen (12,5874±6,17636) und den Patienten mit Kardiovaskulären Diagnosen (19,1389±18,38661pg/ml). .	35
Abbildung 6 Mittelwertvergleich des IL-6 im Serum der Patienten ohne Kardiovaskuläre Diagnosen (3,5963±5,02854) und den Patienten mit Kardiovaskulären Diagnosen (8,6797±16,12935pg/ml).	35
Abbildung 7 Korrelation zwischen IL-8 und IL-6 besteht auf einem Niveau von 0,01.	36
Abbildung 8 Korrelationen der Lebensqualitätscores.....	39
Abbildung 9 Korrelation zwischen IL-6 (pg/ml) und dem CAT-Score.....	41
Abbildung 10 Korrelation zwischen IL-6 (pg/ml) und SGRQ-Gesamt-Score.....	41
Abbildung 11 Korrelation zwischen IL 8(pg/ml) und dem CAT-Score	42
Abbildung 12 Korrelation IL-8 (pg/ml) mit dem SGRQ-Gesamt.....	43

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Charakterisierung der in die Studie eingeschlossenen Patientengruppen.....	19
Tabelle 2 Standardkurven der Biomarker-Analysate.....	25
Tabelle 3 Auflistung der Komorbiditäten.....	28
Tabelle 4 Klinische Charakterisierung der Probanden - mit versus ohne kardiovaskuläre Komorbidität.	29
Tabelle 5 Adiponectinkonzentration Probanden mit kardiovaskulärer Komorbidität.....	31
Tabelle 6 Übersicht der COPD-Patienten mit Diabetes mellitus.....	31
Tabelle 7 Adiponectinserumkonzentrationen Mittelwerte - Patienten mit DM versus ohne DM.....	32
Tabelle 8 Überblick über die Lungenfunktionswerte der Patienten.....	33
Tabelle 9 Mittelwertvergleich zwischen den Patienten mit und ohne Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems.....	34
Tabelle 10 Übersicht SGRQ und CAT.....	37
Tabelle 11 : Korrelationen IL-6 mit Lebensqualität Erhebungen.....	40
Tabelle 12 Korrelationen Interleukin-8 mit SGRQ und CAT.....	42

12. Bibliographie

1. Adeloje, D., Chua, S., Lee, C., Basquill, C., Papan, A., Theodoratou, E., ... Rudan, I. (2015). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, 5(2). <https://doi.org/10.7189/jogh.05.020415>
2. Agustí, A., Edwards, L. D., Rennard, S. I., MacNee, W., Tal-Singer, R., Miller, B. E., ... Celli, B. (2012). Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in copd: A novel phenotype. *PLoS ONE*, 7(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037483>
3. Agustí, À., & Soriano, J. B. (2008). COPD as a systemic disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 5(2), 133–138. <https://doi.org/10.1080/15412550801941349>
4. Ai, M., Otokozaawa, S., Asztalos, B. F., White, C. C., Cupples, L. A., Nakajima, K., ... Schaefer, E. J. (2011). Adiponectin: An independent risk factor for coronary heart disease in men in the Framingham offspring Study. *Atherosclerosis*, 217(2), 543–548. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.035>
5. Ajuwon, K. M., Spurlock, M. E., Kolapo, M., & Adiponectin, M. E. S. (2005). Adiponectin inhibits LPS-induced NF- B activation and IL-6 production and increases PPAR gamma 2 expression in adipocytes. *American Journal of Physiology, Regulatory Integral Comparative Physiology*, 288, R1220–R1225. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00397.2004>
6. AWMF, Vogelmeier C., Buhl R., Burghuber O., Criée C.-P., Ewig S., Godnic-Cvar J., Hartl S., Herth F., Kardos P., Kenn K., Nowak D., Rabe K. F., Studnicka M., Watz H., Welte T., Windisch W., W. H. (2018). S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) - Internet, zitiert am 24. 7.2018 um 14:48 Uhr. 2018, (020), 1–99. Retrieved from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf
7. Baggiolini, M., & Clark-Lewis, I. (1992). Interleukin 8, a chemotactic and inflammatory. *FEBS Letters*, 307(I), 97–101.
8. Baines, K. J., Pavord, I. D., & Gibson, P. G. (2014). The role of biomarkers in the management of airways disease. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 18(11), 1264–1268. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0226>
9. Barnes, P. J. (2004). Alveolar macrophages as orchestrators of COPD. *Copd*, 1(1), 59–70. <https://doi.org/10.1081/COPD-120028701>
10. Barnes, P. J., & Celli, B. R. (2009). Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*.
11. Beiko, T., & Strange, C. (2016). Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarkers. *Eurasian Journal of Pulmonology*, 3–10. <https://doi.org/10.5152/ejp.2015.02411>
12. Bernasconi, M., Tamm, M., Bingisser, R., Miedinger, D., Leuppi, J., Müller, B., ... Stolz, D. (2011). Midregional proatrial natriuretic peptide predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest*, 140(1), 91–99. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1353>
13. Bhatt, S. P., & Dransfield, M. T. (2013). Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Translational Research*, 162(4), 237–251. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.05.001>
14. Bianco, A., Mazzarella, G., Turchiarelli, V., Nigro, E., Corbi, G., Scudiero, O., ... Daniele, A. (2013). Adiponectin: An attractive marker for metabolic disorders in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Nutrients*, 5(10), 4115–4125. <https://doi.org/10.3390/nu5104115>
15. Chen, X., Xu, X., & Xiao, F. (2013). Heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotype to genotype. *Frontiers of Medicine*, 7(4), 425–432. <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0295-x>
16. Chen, Y.-W. R., Leung, J. M., & Sin, D. D. (2016). A Systematic Review of Diagnostic Biomarkers of COPD Exacerbation. *Plos One*, 11(7), e0158843. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158843>
17. DeVito E, D'Aquino J. *Interleukin-6 : Genetics, Clinical Applications And Role In Disease* [e-book]. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2013. Available from: eBook Collection (EBSCOhost), Ipswich, MA. Accessed November 18, 2017.
18. European Commission. (2011). *European Perspectives in Personalised Medicine 12-13 May 2011 Conference report*. <https://doi.org/10.2777/75779>

19. Faner, R., Tal-Singer, R., Riley, J. H., Celli, B., Vestbo, J., MacNee, W., ... Agustí, A. (2014). Lessons from ECLIPSE: A review of COPD biomarkers. *Thorax*, *69*(7), 666–672. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204778>
20. Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., ... Shimomura, I. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, *114*(12), 1752–1761. <https://doi.org/10.1172/JCI200421625.1752>
21. Gan, W. Q., Man, S. F. P., Senthilselvan, A., & Sin, D. D. (2004). Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, *59*(7), 574–580. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.019588>
22. Gläser, S., Krüger, S., Merkel, M., Bramlage, P., & Herth, F. J. F. (2015). Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: A systematic review of the literature. *Respiration*, *89*(3), 253–264. <https://doi.org/10.1159/000369863>
23. Han, S. H., Quon, M. J., Kim, J. a., & Koh, K. K. (2007). Adiponectin and Cardiovascular Disease. Response to Therapeutic Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*, *49*(5), 531–538. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.061>
24. Hersh CP, Make BJ, Lynch DA, Barr RG, Bowler RP, Calverley PM, ... COPDGene and ECLIPSE Investigators. (2014). Non-emphysematous chronic obstructive pulmonary
25. Ho, T.-W., Huang, C.-T., Ruan, S.-Y., Tsai, Y.-J., Lai, F., & Yu, C.-J. (2017). Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease-The impact on mortality. *Plos One*, *12*(4), e0175794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175794>
26. J., Z. (2018). The significance of serum interleukin-8 in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Tanaffos*, *17*(1), 13–21. Retrieved from http://www.tanaffosjournal.ir/files_site/paperlist/r_834_180718113438.pdf%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=623169780
27. Jones, P. W., Brusselle, G., Dal Negro, R. W., Ferrer, M., Kardos, P., Levy, M. L., ... Banik, N. (2011). Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *European Respiratory Journal*, *38*(1), 29–35. <https://doi.org/10.1183/09031936.00177210>
28. Kirkham, P. A., & Barnes, P. J. (2013). Oxidative stress in COPD. *Chest*, *144*(1), 266–273. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2664>
29. Krdar, S., Serter, M., Ceylan, E., Şener, A. G., Kavak, T., & Karadağ, F. (2009). Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in smoker patients with stable and exacerbation phases of chronic obstructive pulmonary disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, *69*(2), 219–224. <https://doi.org/10.1080/00365510802474400>
30. Laforest, L., Roche, N., Devouassoux, G., Belhassen, M., Chouaid, C., Ginoux, M., & Van Ganse, E. (2016). Frequency of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease, and impact on all-cause mortality: A population-based cohort study. *Respiratory Medicine*, *117*, 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.019>
31. Liu, C., Feng, X., Li, Q., Wang, Y., Li, Q., & Hua, M. (2016). Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, *86*, 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.06.028>
32. MacLay, J. D., & MacNee, W. (2013). Cardiovascular disease in COPD: Mechanisms. *Chest*, *143*(3), 798–807. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0938>
33. Magdy Mohammad Omar, Hesham Ali Issa, Ahmad Abdelsadek Mohammad, Moustafa Abd-Elaty Abd-Elhamid, Serum adiponectin level in obese and non-obese COPD patients during acute exacerbation and stable conditions, In Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, Volume 63, Issue 2, 2014, Pages 313-319, ISSN 0422-7638
34. Mather, K. J., & Goldberg, R. B. (2014). Clinical use of adiponectin as a marker of metabolic dysregulation. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, *28*(1), 107–117. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.06.008>
35. Merrill, Debora D; Rennard, Stephen I; Tal-Singer, R. (2013). New Biomarkers : Why Are They Critical to the Future of COPD Research ? How the COPD Biomarker Qualification Consortium (CBQC) Work Will Deliver Results. *Lung Health Professional Magazine*, *4*(3), 30–36.
36. Miller, J., Edwards, L. D., Agustí, A., Bakke, P., Calverley, P. M. A., Celli, B., ... Macnee,

- W. (2013). Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Medicine*, 107(9), 1376–1384. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.001>
37. Mohamed, N. A., Fawzy, M. A., Elgamry, R., Gad, D. M., & Ibraheem, H. a. (2013). Role of adiponectin and other inflammatory biomarkers in COPD patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 62(1), 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2013.03.005>
 38. Mohamad Navab, Alan M. Fogelman, Judith A. Berliner, Mary C. Territo, Linda L. Demer, Joy S. Frank, Andrew D. Watson, Peter A. Edwards, Aidons J. Lusis, Pathogenesis of atherosclerosis, In *The American Journal of Cardiology*, Volume 76, Issue 9, Supplement 1, 1995, Pages 18C-23C
 39. Mortaz, E., Adcock, I. M., Ito, K., Kraneveld, A. D., Nijkamp, F. P., & Folkerts, G. (2010). Cigarette smoke induces CXCL8 production by human neutrophils via activation of TLR9 receptor. *European Respiratory Journal*, 36(5), 1143–1154. <https://doi.org/10.1183/09031936.00062209>
 40. Müllerova, H., Agusti, A., Erqou, S., & Mapel, D. W. (2013). Cardiovascular comorbidity in COPD: Systematic literature review. *Chest*, 144(4), 1163–1178. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2847>
 41. Oh, J. Y., & Sin, D. D. (2012). Lung inflammation in COPD: why does it matter? *F1000 Medicine Reports*, 4(December). <https://doi.org/10.3410/M4-23>
 42. Onishi, K. (2017). Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Journal of Cardiology*, 70(2), 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.03.001>
 43. Oraby, S. S., Ahmed, E. S., Farag, T. S., Zayed, A. E., & Ali, N. K. (2014). Adiponectin as inflammatory biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 63(3), 583–587. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2014.02.006>
 44. Park, S. Y., Shrestha, S., Youn, Y., Kim, J., & Kim, S. (2017). Page 1 of 67 1, 1–67.
 45. Phillips, S. A., & Kung, J. T. (2010). Mechanisms of adiponectin regulation and use as a pharmacological target. *Current Opinion in Pharmacology*, 10(6), 676–683. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.08.002>
 46. Ringbaek, T., Martinez, G., & Lange, P. (2012). A comparison of the assessment of quality of life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD patients participating in pulmonary rehabilitation. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 9(1), 12–15. <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.630248>
 47. Sarioglu, N., Hismiogullari, A. A., Bilen, C., & Erel, F. (2016). Is the COPD assessment test (CAT) effective in demonstrating the systemic inflammation and other components in COPD? *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 22(1), 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.08.007>
 48. Sattar, N., Wannamethee, G., Sarwar, N., Tchernova, J., Cherry, L., Wallace, A. M., ... Whincup, P. H. (2006). Adiponectin and coronary heart disease: A prospective study and meta-analysis. *Circulation*, 114(7), 623–629. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618918>
 49. Sidney, S., Sorel, M., Quesenberry, C. P., DeLuise, C., Lanes, S., & Eisner, M. D. (2005). COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*, 128(4), 2068–2075. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2068>
 50. Silva, R. O. (2012). [Clinical phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Med Chil*, 140(7), 926–933. <https://doi.org/10.1590/S0034-98872012000700016>
 51. Sin, D. D., Wu, L., & Man, S. F. P. (2005). The Relationship Between Reduced Lung Function and Cardiovascular Mortality. *Chest*, 127(6), 1952–1959. <https://doi.org/10.1378/chest.127.6.1952>
 52. Stefan, N., & Stumvoll, M. (2002). Adiponectin--its role in metabolism and beyond. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones et Metabolisme*, 34(9), 469–474. <https://doi.org/10.1055/s-2002-34785>
 53. Suzuki, M., Makita, H., Östling, J., Thomsen, L. H., Konno, S., Nagai, K., ... Nishimura, M. (2014). Lower leptin/adiponectin ratio and risk of rapid lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(10), 1511–1519. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201408-351OC>
 54. Thompson, Ian M, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, et al. The Nature of Small-Airway

- Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *New England Journal*. 2009:2239-2246
55. Tian, L., Luo, N., Klein, R. L., Chung, B. H., Garvey, W. T., & Fu, Y. (2009). Adiponectin reduces lipid accumulation in macrophage foam cells. *Atherosclerosis*, 202(1), 152–161. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.011>
 56. Tomoda, K., Yoshikawa, M., Itoh, T., Tamaki, S., Fukuoka, A., Komeda, K., & Kimura, H. (2007). Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest*, 132(1), 135–140. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0227>
 57. Traves, S. L., Smith, S. J., Barnes, P. J., & Donnelly, L. E. (2004). Specific CXC but not CC chemokines cause elevated monocyte migration in COPD : a role for CXCR 2 Abstract : Leukocyte migration is critical to main- taining host defense , but uncontrolled cellular in- for which cigarette smoking is the major risk fac- nu, 76(August), 441–450. <https://doi.org/10.1189/jlb.1003495.1>
 58. Vestbo, J., Calverley, P., Celli, B., Ferguson, G., Jenkins, C., Jones, P., ... John, M. (2004). The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *European Respiratory Journal*, 24(2), 206–210. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00120603>
 59. Wainstein, M. V., Mossmann, M., Araujo, G. N., Gonçalves, S. C., Gravina, G. L., Sangalli, M., ... Bertoluci, M. C. (2017). Elevated serum interleukin-6 is predictive of coronary artery disease in intermediate risk overweight patients referred for coronary angiography. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 9(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0266-5>
 60. Weiss, S. T., Segal, M. R., Sparrow, D., & Wager, C. (1995). Relation of fev1 and peripheral blood leukocyte count to total mortality: The normative aging study. *American Journal of Epidemiology*. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117665>
 61. <https://www.rndsystems.com/luminex/analytes>
 62. <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/sgrq.php>
 63. <http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/copd.php>

13. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Univ.- Prof. Dr. Dr. Robert Bals für die Möglichkeit bedanken, diese wissenschaftliche Arbeit unter seiner Betreuung verfassen zu dürfen. Nur durch seine intensive Betreuung, Hilfe und konstruktive Kritik gelang es mir, diese Dissertation zu beenden.

Bei Teresa Stegmaier möchte ich mich ganz besonders für die gute Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft während der gesamten Zeit der Promotion bedanken.

Mein Dank gilt auch meinem Ehemann, Martin Patalong der mich stets moralisch unterstütze und mich auf all meinen Wegen begleitet.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die immer unterstützend, hilfsbereit und motivierend zur Seite standen.