

Aus der Klinik für Innere Medizin V Universitätsklinikum des Saarlandes,
Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

Der Einfluss von Komorbiditäten und Lungenfunktion auf die Lebensqualität von Patienten mit AATM aus dem deutschen Register

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES 2022

Vorgelegt von Florenc Buxha, geboren am 14.12.1985 in Shkoder, Albanien.

Für meine Frau Natascha, meine Tochter Maria und meinen Sohn Antonio.

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis	5
II. Zusammenfassung	7
III. Abstract	8
1. Einleitung	9
1.1 <i>Epidemiologie von AATM</i>	9
1.2 <i>Pathophysiologie des AATM</i>	10
1.2.1 Physiopathologie der Lungenerkrankung	12
1.2.1.1 Funktionsstörung der Anti-Proteinasen durch den AATM	12
1.2.1.2 Lokale Inaktivierung des AAT durch Polymerbildung	12
1.2.1.3 Proinflammatorische Effekte des Polymers infolge des Zigarrettenrauchens	13
1.2.2 Physiopathologie der Leberkrankung	13
1.3 <i>Labordiagnostik von AATM</i>	14
1.3.1 Quantitative Tests	15
1.3.2 Qualitative Tests	16
1.3.2.1 Protein Phänotypsierung	16
1.3.3 Genotypisierung	17
1.3.4 Sequenzanalyse	17
1.4 <i>Klinische Manifestationen von AATM</i>	18
1.4.1 Pulmonale Manifestationen	18
1.4.2 Hepatische Manifestationen	20
1.4.3 Seltene Manifestationen	20
1.4.3.1 Pannikulitis	20
1.4.3.2 ANCA-Vaskulitiden	21
1.5 <i>Lebensqualität bei AATM</i>	21
1.6 <i>Komorbiditäten bei AATM</i>	22
1.7 <i>Fragebögen</i>	24
1.7.1 CAT-Score	24
1.7.2 Medical Research Council (MRC)	24
1.7.3 St. George's Respiratory Questionnaire	24
1.7.4 EQ-5D-5L und EQ-VAS	25
1.7.5 BSA-Fragebogen	25
1.8 <i>Therapie von AATM</i>	26
1.8.1 Allgemeine Maßnahmen	26
1.8.2 Augmentation	26
1.8.3 Chirurgische und endoskopische Lungenvolumenreduktion (LVRS und ELVR)	26
1.8.4 Lungentransplantation	27
2. Hypothese und abgeleitete Fragestellungen	28
3. Material und Methoden	29
3.1 <i>Deutsches AATM-Register</i>	29
3.2 <i>Patienten-Auswahl</i>	29
3.3 <i>Komorbiditäten</i>	29
3.4 <i>Lungenfunktion und Exazerbationen</i>	30

3.5 Statistik	31
4. Ergebnisse	32
4.1. Deskriptive Statistik	32
4.1.1 Komorbiditäten nach absoluter und relativer Häufigkeit	32
4.1.2. Verteilung von Komorbiditäten nach Geschlecht	33
4.1.3 Verteilung von Komorbiditäten nach Altersgruppen	35
4.1.4 Verteilung von Komorbiditäten nach Risikogruppe	37
4.1.5 Verteilung von Komorbiditäten nach GOLD-Stadien	38
4.1.6 Verteilung von Komorbiditäten nach Augmentations-Status	39
4.2 Uni- und multivariate Analyse von Einflussvariablen auf die Lebensqualität	40
4.2.1 Uni- und multivariate Analyse von Einflussvariablen auf den CAT-Score	40
4.2.2 Uni- und multivariate Analyse von Einflussvariablen auf den mMRC-Score	42
4.2.3 Uni- und multivariate Analyse von Einflussvariablen auf das SGRQ	44
4.2.4 Uni- und multivariate Analyse von Einflussvariablen auf den EQ5D5L-Index	45
4.2.5 Uni- und multivariate Analyse von Einflussvariablen auf die EQ-VAS	47
4.2.6 Uni- und multivariate Analyse von Einflussvariablen auf den BSA-Fragebogen	48
4.2.6.1 BSA-Index für Bewegungsaktivität im Beruf	48
4.2.6.2 BSA-Index für Bewegungsaktivität in der Freizeit	49
4.2.6.3 BSA-Index beim Treppensteigen	50
4.2.6.4 BSA-Index für Sportaktivität	51
5. Diskussion	52
5.1 Komorbiditäten	52
5.2 Lebensqualität	55
5.2.1 CAT	55
5.2.2 mMRC	56
5.2.3 SGRQ	56
5.2.4 EQ5D5L-Index und EQ-VAS	58
5.2.5 BSA-Fragebögen	59
5.3 Studienstärke und Limitationen	59
IV. Tabellen- und Diagrammverzeichnis	61
V. Literaturverzeichnis	63
VI. Publikationen	79
VII. Danksagung	80
VIII. Anhang	81

I. Abkürzungsverzeichnis

AAT	Alpha-1-Antitrypsin
AM	alveolärer Makrophag
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
AST	Aspartat-Aminotransferase
AATM	Alpha-1-Antitrypsinmangel
BAL	Bronchoaveoläre Lavage
BECs	Bronchial epithelial cells
BMI	Body mass index
BSA-F	Bewegungs- und Sportaktivität Fragebogen
CAT	COPD assessment test
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
COPD	Chronisch-obstruktiv Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DBS	Drug blood spot Tests
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
EBV	Endobronchiale Ventile
ELVR	Die endoskopische Lungenvolumen Reduktion
EQ5D5L	European quality of life 5 dimensions 3 level version
EQ-VAS	European quality of life- visual analogue scale
ER	Endoplasmatische Retikulum
FEV1	Einsekundenkapazität
GenomAD	Genome Aggregation Database
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOLD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HbA1c	Hämoglobin A1c
HCC	hepatozellulärem Karzinom
HRCT	Hochauflösende Computertomographie
HU	Hounsfield Unit
ICS	inhalativen Glukokortikoiden
IDW	Inverse Distance Weighted
IEF	isoelectric focusing
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IL-8	Interleukin 8
K.O.	Knockout
kDA	Kilodalton
LABA	langwirksame Beta-2-Sympathomimetika
LAMA	langwirksame Muskarinantagonisten
LFAs	von Lateral Flow Assays
LVRs	Die chirurgische Lungenvolumenreduktion
MCI	Main comorbidity Index
MCP-1	monocyte chemotactic protein 1
MPA	mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MRC	Medical Research Council

mRNA	messenger ribonucleic acid
NAFLD	nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung
NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
NE	Neutrophile Elastase
NGS	next generation sequencing
PAS-D	Periodic acid–Schiff-diastrase Stain
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCR	Polymerasekettenreaktion
Pi	Proteinaseinhibitoren
PPE	porcine pancreatic Elastase
PR3	Proteinase 3
SABA	kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika
SGRQ	St George`s Respiratory Questionnaire
SMR	Standardized Mortality Ratio
SNV	Single-nucleotide Variants
RCL	Reactive centre loop
TLC	Totale Lungenkapazität
6-MWT	Sechs-Minuten-Gehtest

II. Zusammenfassung

Einleitung: Der Alpha-1-Antitrypsinmangel (AATM) ist die häufigste vererbte kodominante genetische Erkrankung. Am häufigsten finden sich pulmonale und hepatische Manifestationen. Es gibt sehr wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen Komorbiditäten und Lebensqualität untersucht haben. Ziel war es, diesen Zusammenhang an deutschen Patienten mit AATM zu untersuchen.

Methode: Es wurden 237 Patienten (63,86 Jahre +/- 10,66) mit AATM aus dem deutschen AATM-Register eingeschlossen. Als Ausschlusskriterium galt das Alter < 18 Jahre. Die Lebensqualität wurde mit CAT, MRC, SGRQ, EQ5D5L, EQ-VAS, und BSA-F erfasst. Als Parameter für die Lungenfunktion wurden FEV1, TLC (%) und DLCO (%) eingeschlossen. Die Komorbiditäten wurden mit MCI (Main comorbidity Index) erfasst.

Ergebnisse: Zunächst wurden die Komorbiditäten nach Prävalenz eingeordnet. Die acht häufigsten Komorbiditäten waren Allergien (40,1 %), arterielle Hypertonie (35,9 %), Arthrose von Knie, Hüfte und Wirbelsäule (29,5 %), chronische Bronchitis (27,8 %), Hyperlipidämie (24,9 %), Sehstörung (24,1 %), Osteoporose (22,4 %) und Hörstörungen (21,5 %). Bei der Aufteilung von Komorbiditäten nach Geschlecht, Altersgruppe, Risikogruppe und GOLD-Stadien wurden statistische Unterschiede gefunden. In der multiplen linearen Regression wurde eine Korrelation zwischen Lungenfunktion, Risikogruppe nach GOLD und Komorbiditäten mit Lebensqualität festgestellt. Diese Korrelation war stärker, wenn die Komorbiditäten durch MCI erfasst wurden, als wenn die acht häufigsten Erkrankungen als einzelne eingeschlossen wurden. Diesbezüglich lag das korrigierte R-Quadrat bei CAT (0,523 vs. 0,442; p-Wert < 0,05), bei mMRC (0,704 vs. 0,662 p-Wert < 0,05), bei SGRQ (0,699 vs. 0,634; p-Wert < 0,05), bei EQ5D5L (0,459 vs. 0,346; p-Wert < 0,05), EQ-VAS (0,451 vs. 0,336: p-Wert < 0,05). Bei BSA-F wurden sehr schwache Korrelationen in der univariat linearen Regression nachgewiesen.

Schlussfolgerung: Die Komorbiditäten sowie die Lungenfunktion sind als wichtige Einflussfaktoren eng mit der Lebensqualität von Patienten mit AATM assoziiert. Sowohl die Prävalenz von Komorbiditäten als auch deren Einfluss auf die Lebensqualität lässt sich nicht nur durch AATM erklären, sondern kann auch landes-, alters-, populationspezifisch sein.

III. Abstract

Introduction: Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATM) is the most common inherited codominant genetic disorder. Pulmonary and hepatic manifestations are most common. There are very few studies that have investigated the relationship between comorbidities and quality of life. The aim was to investigate this association in German patients with AATM.

Methods: 237 patients (63.86 years +/- 10.66) with AATM from the German AATM registry were included. Age < 18 years was considered an exclusion criterion. Quality of life was assessed with CAT, MRC, SGRQ, EQ5D5L, EQ-VAS, and BSA-F. Lung function parameters included were FEV1, TLC (%) and DLCO (%). Comorbidities were recorded with MCI (Main comorbidity Index).

Results: Initially, the comorbidities were classified according to prevalence. The eight most common comorbidities were allergies (40.1 %), arterial hypertension (35.9 %), osteoarthritis of the knee, hip and spine (29.5 %), chronic bronchitis (27.8 %), hyperlipidaemia (24.9 %), visual impairment (24.1 %), osteoporosis (22.4 %) and hearing impairment (21.5 %). Statistical differences were found in the distribution of comorbidities by sex, age group and the risk group by GOLD stages. In multiple linear regression was found a correlation between lung function, GOLD risk group and comorbidities with quality of life. This correlation was stronger when comorbidities were ascertained by MCI, than when the eight most common conditions were included as individuals. In this regard, the corrected R-squared was higher for CAT (0.523 vs. 0.442; p-value < 0.05), for mMRC (0.704 vs. 0.662 p-value < 0.05), for SGRQ (0.699 vs. 0.634; p-value < 0.05), for EQ5D5L (0.459 vs. 0.346; p-value < 0.05), EQ-VAS (0.451 vs. 0.336; p-value < 0.05). BSA-F showed very weak correlations in univariate linear regression.

Conclusion: Comorbidities and lung function are important factors that are closely associated with the quality of life of patients with AATM. Both the prevalence of comorbidities and their impact on quality of life cannot be explained by AATM alone, but may also be country-, age-, or population-specific.

1. Einleitung

Der Alpha-1-Antitrypsinmangel (AATM) ist die häufigste vererbte kodominante genetische Erkrankung, charakterisiert durch einen niedrigen AAT-Spiegel mit klinischen Manifestationen wie Lungenemphysem, Leberzirrhose, Vaskulitis und Pannikulitis. Erstmals wurde diese Erkrankung von Laurell und Erikson in Schweden beschrieben. Bei jungen Patienten mit schwerer COPD wurde ein gehäuftes Fehlen von Alpha-Bänden in der Serumelektrophorese beobachtet (Laurell & Eriksson, 1963) (Miravittles et al., 2017a).

1.1 Epidemiologie von AATM

Der Z-Allel ist eine genetische Fehlvariante bei AATM. Die Frequenz von Z-Allel, in Genome Aggregation Database (GenomAD) bei Personen mit europäischer Herkunft ist $> 1\%$ und $3,7\%$ für S-Allel (Karczewski et al., 2019).

In einer Metaanalyse von 2006 lag die Frequenz von Z-Allel in Europa bei $1,45\%$ und für S-Allel bei $3,3\%$. Dabei ergab sich ebenso ein Unterschied zwischen Ländern und Regionen. Die höchste Prävalenz lag in Nordeuropa für Z-Allel und auf der iberischen Halbinsel für S-Allel (Blanco et al., 2006).

In den USA konnte kein Z-Allel in der getesteten schwarzen Population gefunden werden. Das S-Allel war sehr sporadisch bei schwarzen Amerikanern und fehlend bei schwarzen Afrikanern (DeCruo et al., 1991).

In einer Studie wurden 224 Kohorten von 65 Länder aus der ganzen Welt eingeschlossen. Mit der Methode von IDW-Interpolation (Inverse Distance Weighted) konnte die Prävalenz der AATM berechnet werden. Die höchste geschätzte Prävalenz von PiZ und PiZZ in Europa lag am Atlantik und an den Seeküsten-Regionen. Die Prävalenz war nach Osten fallend. In Asien war es fast verschwunden mit Ausnahme von Pakistan und Thailand. Einige Regionen Ostafrikas wiesen eine moderate PiZ-Frequenz auf, in anderen Regionen war diese Frequenz sehr gering oder fehlend. In Nordamerika war die höchste PiZ-Frequenz im Osten Kanadas und den USA. In Australien war der höchste Wert südöstlich. Die Frequenz von PiZ war in Neuseeland viel höher als in Australien ($2,2\%$ zu $1,3\%$). Die geschätzte Zahl von Patienten mit PiZZ-Genotyp war $\sim 253\,000$ weltweit. Davon $\sim 120\,000$ in Europa, $\sim 91\,000$ in Amerika (davon $\sim 70\,000$ Kaukasier europäischer Herkunft), $\sim 4\,000$ in Afrika, $\sim 32\,000$ in Asien, $\sim 4\,000$ in Australien und $\sim 2\,000$ in Neuseeland (Blanco et al., 2017). In Deutschland wird die Zahl von Patienten mit PiZZ-Genotyp auf zwischen $8\,000$ und $20\,000$ geschätzt. (Blanco et al., 2006).

In einer anderen Studie mit gleichem Design wurden 262 Kohorten von 71 Ländern eingeschlossen. Anhand der Berechnungen gab es circa $1,5$ Millionen Personen mit PiSZ. Davon waren 48% in Europa, 39% in Amerika, 13% in Australien und Neuseeland (Blanco et al., 2017).

Die größte Screening-Studie wurde in den Jahren 1972 – 1974 in Schweden durchgeführt. Bei $200\,000$ Neugeborenen wurde eine PiZZ-Prävalenz von $1 : 1600$ gefunden (Sveger, 1978).

Auf der einen Seite wird vermutet, dass die PiZ-Mutation aus Kaukasien in Nordeuropa stamme, seit 2000 Jahren oder 66 Generationen (Lace et al., 2008). Andererseits glaubt man, dass die PiS-Mutation

von der iberischen Halbinsel vor 10 - 15 000 Jahren oder 300 - 450 Generationen komme (Luisetti & Seersholm, 2004). Als Ursache für die erhöhte Prävalenz in Nordeuropa wird das vermehrte Auftreten der Mutation in der Wikingerpopulation gesehen (Gauvain et al., 2015).

In einer schwedischen Kohorte zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen Individuen mit PiZZ und PiSZ und der Allgemeinbevölkerung bis zum Alter von 43 - 45 Jahren. (Mostafavi et al., 2019). Auch konnte gezeigt werden, dass die Lebenserwartung von nicht rauchenden Patienten mit PiZZ ähnliche Lebenserwartungen haben wie bei der Normalbevölkerung (Tanash et al., 2017) (Tanash et al., 2008a).

Wie auch bei anderen seltenen Erkrankungen ist die exakte Prävalenz schwierig zu bestimmen. Eine exakte Prävalenz benötigt eine sehr große bevölkerungsbasierte Screening-Studie. Die Bestimmung der Prävalenz von genetischer Prädisposition aus symptomatischen Patienten würde zur einer Überschätzung führen. Das Gegenteil würde bei gesunden Patienten als Zielgruppe passieren. (Greulich & Vogelmeier, 2016).

1.2 Pathophysiologie des AATM

Die Serpine umfassen die größte Familie von Protaseinhibitoren. Neben der Hauptfunktion als Serinprotease spielen sie eine Rolle als Inhibitoren für andere Proteinase sowie eine nicht inhibitorische Rolle bei verschiedenen Prozessen wie Tumorprogression, Blutdruck-Regulation, Transport von Hormonen etc. Zu den wichtigsten Serpinen gehören AAT, Alpha-1-Antichymotripsin, Antithrombin, C1-Inhibitor, Plasminogen Aktivator-Inhibitor etc. (Lomas et al., 2019) (Billingsley et al., 1993).

AAT ist ein Glykoprotein, das aus 394 Aminosäuren besteht und ein Molekulargewicht von 52 kDA beträgt. Dieses Protein wird durch das Gen SERPINA1 kodiert, das sich im langen Arm des Chromosoms 14 in der Region 14q31 - 32.3 befindet. Das SERPINA1-Gen besteht aus 5 Exonen und 4 Intronen (Long et al., 1984).

Das AAT wird in größeren Mengen von Hepatozyten und in kleineren Mengen von Darmepithelzellen, Neutrophilen, Lungenalveolarzellen und Makrophagen synthetisiert (Hafeez et al., 1992) (Pott et al., 2009) (Gauvain et al., 2015). Die Sekundärstruktur des AAT-Proteins besteht aus drei β -Faltblättern, 8-9 α -Helixen sowie eine reaktive Schleife (RCL) (Schulze et al., 1994) (Ryu et al., 1996) (Elliott et al., 1996). Wie bei allen inhibitorischen Serpine ist auch für das AAT die Metastabilität des nativen Zustandes sowie die Mobilität der RCL charakterlich (Carrell et al., 1991) (Stein et al., 1990). Die RCL bindet fest an das aktive Zentrum der Zielproteasen und somit wird die proteolytische Aktivität freigesetzt (Morii & Travis, 1983).

Anhand der Daten von gnomAD hat das Gen SERPINA1 405 Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNVs) in Exonen. Davon führen 114 SNVs zu keinen Veränderungen der Aminosäuresequenz. 227 führen zu Veränderungen der Aminosäuresequenz und 14 SNVs führen zur Fehlfunktion des Proteins. Die einzelne Allel-Frequenz von jeder der 398 SNVs ist $< 1\%$ (Karczewski et al., 2019).

Bisher sind mehr als 100 Allel-Varianten beschrieben, die kodominant vererbt werden. Die normale Variante ist das M-Allel. Die wichtigsten Mangelvarianten sind Z, S und Null. Bei der Z-Mangelvariante

wird die Aminosäure Lysine durch Glutaminsäure an der Position 342 ersetzt. Bei der S-Mangelvariante wird das Valin an der Position 264 ausgetauscht (Owen et al., 1976) (Jeppsson, 1976) (Yoshida et al., 1976).

Andere seltene Mutationen sind Siiyama und Mamalton. Die Variante Siiyama wurde als häufigste Ursache für die AATM in Japan beschrieben (Seyama et al., 1995). Die Variante Mamalton wurde als häufigste Allel für AATM in Sardinien beschrieben (Ferrarotti et al., 2005). Viele seltene Mutationen sind als Casereport berichtet. Anhand der Funktion und des Plasmaspiegels können die ALLEL-Varianten wie folgt aufgeteilt werden (“American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement,” 2003) :

- Normal: Der übliche M-Typ mit einem Plasmaspiegel von $> 20 \mu\text{mol}$.
- Mangelzustand: Dazu gehören die Z- und S-Variante. Der Plasmaspiegel liegt bei unter $20 \mu\text{mol}$. Andere Mangeltypen werden als „M-Ähnliche“ oder „S-Ähnliche“ bezeichnet.
- Nullvariante: Sehr seltene Form ohne nachweisbares AAT im Serum. Es handelt sich um eine Punktmutation. Infolge dessen wird ein funktionsloses Protein synthetisiert (Bamforth & Kalsheker, 1988).
- Dysfunktionale Variante: Die Pittsburgh-Variante wurde bei einem Patienten mit fataler Blutung diagnostiziert. Das AAT-Protein wies anstatt der normalen Funktion eine inhibitorische Funktion des Thrombins auf (Owen et al., 1976). Bei F-Variant ist mit einer deutlich eingeschränkten Affinität für neutrophile Elastase zu rechnen. (Okayama et al., 1991).

Mutation	Polymer	AAT-Serumspiegel	Risiko für Lungenerkrankungen	Risiko für Lebererkrankungen
M1 (normal)	Ja	20 - 48 μM	Nein	Nein
Z	Hoch	2,5 - 7 μM	Hoch	Hoch
S	Niedrig	15 - 33 μM	Mild	Nein
Siiyama	Hoch	Niedrig	Hoch	Hoch
Mmalton	Hoch	Niedrig	Hoch	Hoch
Null-Variant	Nein	0	Hoch	Nein

Tabelle 1: Die häufigsten genetischen Mutationen mit entsprechendem ATT-Serumspiegel und Risiko für Lungen- und Lebererkrankungen (“American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement,” 2003).

1.2.1 Physiopathologie der Lungenerkrankung

Bisher sind drei Mechanismen für die Entstehung der Lungenerkrankung bei AATM beschrieben: Aktuell bleibt unklar, wie groß der Einfluss von einzelnen Mechanismen ist (Lomas et al., 2019).

1.2.1.1 Funktionsstörung der Anti-Proteinasen durch den AATM

In einer früheren Studie konnte gezeigt werden, dass die Ratten nach Injektion von der Protease-Papain ein Lungenemphysem entwickelten (Gross et al., 1964). In einer Studie aus dem Jahr 1973 wurde bei Hamstern intrathekal Schweinpankreas-Elastase injiziert. Darunter kam es zu einem Abfall der Elastase-Aktivität in Lungenhomogenaten, Destruktion der Alveolarwände und Abnahme der inneren Alveolaroberflächen. Die Mischung der Elastase mit Serum von PiMM-Genotyp-Trägern konnte das Lungenemphysem hemmen, was bei der Mischung mit Serum von PiZZ-Genotyp-Trägern nicht der Fall war (Kaplan et al., 1973).

Nach Instillation der humanen NE in die Atemwege eines Hundes wurde die Elastase in Bindegewebe sowie Makrophagen und elastischen Fasern nachgewiesen. Die histologischen Veränderungen passten zu einem humanen Lungenemphysem (Janoff et al., 1977).

Alle Studien mit Tier-Modellen weisen eine große Limitation auf, da das SERPINA1-Gen bei diesen Tieren keine Mutationen hatte. Bei normalem AAT-Spiegel mussten die PPE und NE auf sehr hoher Dosis appliziert werden, um das Lungenemphysem zu induzieren (Saltini & Krotova, 2019).

2018 konnte erstmalig ein Fünffach-Knockout (K.O.) (Inaktivierung) des Serpina1a-Gens bei Mäusen durchgeführt werden. Durch dieses genetische Modell konnte das Lungenemphysem wie bei AATM induziert werden. Darüber hinaus zeigte sich ein Abfall des AATM sowohl im Serum der bronchoalveolären Lavage (BAL), sowie ein Anstieg des Elastins, der Neutrophilen, der Lymphozyten, Monozyten und alveolären Makrophagen in der BAL. Später kam es auch zu einer Akkumulation der Neutrophilen und Makrophagen im Interstitium (Borel et al., 2018).

1.2.1.2 Lokale Inaktivierung des AAT durch Polymerbildung

Um die Synthese der AAT-Menge zu quantifizieren, wurde das mRNA-Niveau in Hepatozyten, Monozyten und alveolären Makrophagen (AMs) gemessen. Das AAT-mRNA-Niveau mit PiMM-Genotyp bei Monozyten war 200-fach und bei AM 70-fach kleiner als bei Hepatozyten. Trotz gleichen AAT-mRNA-Niveaus zwischen PiMM- und PiZZ-Trägern war die AAT-Sekretion bei PiZZ-Trägern 10-fach kleiner. Dies führte zur Akkumulierung der AAT im Endoplasmatischen Retikulum (ER) (Mornex et al., 1986). Ein großer Teil des AAT blieb löslich und ein kleiner Teil blieb als Polymer unlöslich (Novoradovskaya et al., 1998) (Barbey-Morel et al., 1987). Das AAT-Polymer bei PiZZ wies keine Antiproteinase-Wirkung auf, sondern eine proinflammatorische Wirkung. Bei Tier-Modellen wurde ein Zusammenhang zwischen Ablagerungen von AAT-Polymer und Neutrophilen in den alveolären Wänden bei Lungenemphysem nachgewiesen (Mahadeva et al., 2005). Die Polymerbildung wurde auch bei PiZZ-Patient nach Lebertransplantation nachgewiesen. Das deutet darauf hin, dass das

lokal produzierte AAT ein wichtiger Faktor in der Inflammation ist (Mulgrew et al., 2004). In der BAL war das AAT-Polymer die prädominierte molekulare Konformation bei PiZZ-Emphysem-Patienten. Bei Individuen mit Genotyp PiMZ, PiMM und PiMS war dies unabhängig vom Status des Rauchens nicht nachweisbar (Peter R. Elliott et al., 1998).

Die Bronchialepithelzellen (BECs) sind an der Synthese des AAT beteiligt. Da die Synthese bei ZZ-Patienten sehr gering ist, werden keine AAT-Polymer gebildet. Die antiinflammatorische Aktivität der Wild-Typ-BECs ist bei ZZ-Patienten verloren, was einen anderen Mechanismus für die Entstehung des Lungenemphysems darstellt (van 't Wout et al., 2014).

1.2.1.3 Proinflammatorische Effekte des Polymers infolge des Zigarettenrauchens

Bei Raucherpatienten mit schwerer AATM wurde eine verkürzte Lebenserwartung mit früherem Auftreten der Dyspnoe im Vergleich zu Rauchern ohne schwere AATM beobachtet (Larsson, 1978). Das Rauchen führte zu einem Anstieg der AAT-Konzentration in der BAL und AMs (Olsen et al., 1975). Die funktionelle Aktivität des Elastase-Inhibitors war ebenso fast zweifach verringert (Gadek et al., 1979). Die AAT bei Rauchern ohne Lungenerkrankungen enthielt im Gegensatz zu Nichtrauchern Methioninsulfoxid. Die Oxidation von Methioninresten ist somit auf das Rauchen zurückzuführen (Carp et al., 1982).

In Vitro war die Freisetzung von Superoxidanion und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) bei Makrophagen von Rauchern 2,5-fach und 8-fach mehr als bei Makrophagen von Nichtrauchern. Die Makrophagen von Rauchern verursachten eine Reduktion der NE-inhibitorischen Aktivität des AAT bei circa 60 % durch Oxidation des aktiven molekularen Zentrums (Hubbard et al., 1987). Die Nukleinsäureoxidation bei Makrophagen und Atemwegsepithelzellen in Patienten mit AATM war statistisch signifikant höher als bei Patienten mit klassischem Emphysem. Die RNA-Oxidation in Alveolarwandzellen war häufiger als DNA-Oxidation (Deslee et al., 2009). Das oxidierte AAT gewinnt neben Verlust der Anti-Proteasen-Aktivität proinflammatorische Eigenschaften. Die führt zur Sekretion von chemotaktischen Zytokinen durch Epithelzellen mit Infiltration von Neutrophilen und Makrophagen (Li et al., 2009). Das Rauchen bei PiZZ löste eine AT-Polymerisation durch oxidative Modifikation aus (Alam et al., 2011). Im Vergleich mit PiMM und schwerer COPD waren die Zytokine, Makrophagen, Neutrophilen und der ER-Stress deutlich erhöhter als bei PiZZ (Alam et al., 2014). Als ER-Stress bezeichnet man die Akkumulation von falsch gespaltem Protein (Ron & Walter, 2007).

Die Polymerisation von AAT in AMs wurde bei allen Raucherpatienten mit AATM, COPD und ohne COPD beobachtet, im Gegensatz zu Nichtrauchern. Der Prozentteil von AMs mit polymerisiertem AAT korrelierte gut mit der Anzahl von Packungsjahren (Bazzan et al., 2018).

1.2.2 Physiopathologie der Leberkrankung

In einer schwedischen Kohorte wurde eine Variabilität von Manifestationen von Lebererkrankungen bei PiZZ beobachtet. Dabei entwickelten nur circa 8 % eine relevante Lebererkrankung bis zum 40. Lebensjahr (Sveger, 1976).

Es konnte eine starke Korrelation zwischen AATM und Leberzirrhose und primärem Lungenkrebs festgestellt werden. Das Risiko war bei Männern mit PiZZ erhöhter. Trotzdem gab es einen Anteil von Patienten mit AATM, die keine Lebererkrankung entwickelten (Eriksson et al., 1986). Um die Pathogenese der Lebererkrankung zu verstehen, wurde die PiZ-Variante des menschlichen Alpha-1-Antitrypsin-Gens in Mäuse verabreicht. Das mutierte menschliche Protein wurde in ER und Hepatozyten akkumuliert. Der Grad der Leberschädigung korrelierte mit dieser Akkumulation. Da die genetisch modifizierten Mäuse auch die murine AAT gleichzeitig produzierten, konnte keine Lungenbeteiligung nachgewiesen werden (Carlson et al., 1989). Die zentrale Rolle in der Physiopathologie spielt die Aggregation und Akkumulation des ZAAT in Form von Polymeren im endoplasmatischen Retikulum von Hepatozyten. Histologisch werden diese Läsionen als PAS-D positive Globuli erkannt (Lomas et al., 1992). Die hepatozelluläre Verletzungskaskade umfasst die Mitochondrienverletzung, Caspase-Aktivierung und Apoptose (Lindblad et al., 2007). Diese Veränderungen führten zu einer Dysregulation mehrerer Gene mit Entstehung von Proliferation und Tumorgenese. Die Mäuse, die einen Tumor entwickelten, wiesen einen erhöhten Serumspiegel von mutiertem AAT auf (Marcus et al., 2010).

In einer Kohorte mit 94 Patienten mit dem PiZZ-Genotyp aus Nordamerika, entwickelten circa ein Drittel relevante Leberfibrosen. Die Menge von akkumuliertem AAT in der Leberbiopsie war unterschiedlich. (Clark et al., 2018). Bei 72 % der PiZZ-Geschwister wurde eine Lebererkrankung beobachtet, die in 29 % der Geschwister mit dem Schweregrad übereinstimmte. Bei 28 % der PiZZ-Geschwister zeigte sich keine Leberbeteiligung (Hinds et al., 2006). Außer Genetik gibt es auch andere Risikofaktoren, die eine Rolle in der Entwicklung von Lebererkrankungen spielen. Dazu gehören: das Alter über 50 Jahre, das männliche Geschlecht, Diabetes mellitus, Hepatitis, wiederholte erhöhte Leberenzyme (Tanash & Piitulainen, 2019).

1.3 Labordiagnostik von AATM

Obwohl der AATM zu den häufigsten vererbten Erkrankungen gehört, gibt es von Symptombeginn im Durchschnitt eine Verzögerung von sechs Jahren bis zur Diagnoseeinstellung (Köhnlein et al., 2010) (Greulich & Vogelmeier, 2016). Seit 1963, wobei verschiedene AAT-Varianten in Elektrophorese beschrieben wurden, hat die Diagnose einer AATM viel geändert. (Laurell & Eriksson, 2013). Die Labordiagnostik des AATM besteht aus qualitativen und quantitativen Tests. Die quantitativen Tests zeigen die AAT-Konzentration im Blut. Die quantitativen Tests zeigen die mutierte Allele, die ein AATM auslösen.

Anhand der europäischen/amerikanischen Leitlinie von 2003 für AATM wird ein Screening-Test bei folgenden Gruppen empfohlen:

- Emphysem, COPD
- Asthma mit nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion
- Bronchiektasen ungeklärter Ursache

- Lebererkrankung unklarer Genese
- Erwachsene mit nekrotisierender Pannikulitis
- c-ANCA-positive (Anti-PR-3-positive) Vaskulitiden
- Geschwister und Kinder von homozygoten AATM-Individuen

Die Möglichkeit eines Testscreenings sollte bei folgenden Gruppen erwogen werden:

- Asymptomatische Personen mit persistierender obstruktiver Lungenfunktionsstörung
- Eltern und entfernte Verwandte von homozygoten AATM-Individuen
- Geschwister, Nachkommen, Eltern und entfernte Verwandte von heterozygoten AATM-Individuen
- Personen mit positiver Familienanamnese bzgl. Leber- oder Lungenerkrankung
- Personen mit Kinderwunsch und hohem Risiko für AATM-bedingte Erkrankungen

1.3.1 Quantitative Tests

Die häufigste Methode, um AAT-Konzentration zu messen, ist die Nephelometrie. Seltener wird das latexverstärkte immunoturbidimetrische Assay verwendet (Ledue & Collins, 2011).

Bei der Nephelometrie wird die Serum-Konzentration durch Messung der Intensität des verstreuten Lichtes gemessen während bei der Turbidimetrie das Maß des absorbierten Lichtes gemessen wird (Töpfer, 2019). Alte Methoden wie die radiale Immundiffusion werden aufgrund der geringen Genauigkeit und Empfindlichkeit nicht mehr verwendet. (American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement, 2003).

Die intravenöse Gabe von Typhos-Impfstoff konnte den AAT-Serumspiegel der heterozygoten AATM-Patienten um bis zu 50 % anheben. Bei Homozygoten zeigte sich nur eine kleine Erhebung des AAT-Serumspiegels (Kueppers, 1968).

Der ATT-Spiegel kann auch durch Schwangerschaft oder vorgeschrittenes Alter erhöht sein (Guttman et al., 2015) (Bartłomiejczyk et al., 2008).

Bei Kindern fällt der AAT-Spiegel in der ersten sechs Monaten ab, danach kommt es zu einem Anstieg mit Erreichen des normalen Spiegels ab zwölf Monaten (Milford et al., 1985).

Bei allen Situationen, die zu Hypoprotäinämie führen, sollte man mit einem niedrigem ATT-Spiegel rechnen. Früher wurden die AAT-Werte mittels ungereinigter Standards bestimmt und in Mikromolar-Einheiten ($\mu\text{M/l}$) angegeben. Aktuell werden die AAT-Werte mittels reinen Standards bestimmt und in Milligramm pro Deziliter (mg/dl) angegeben. Die e-protective Schwelle, die bei $11 \mu\text{M/l}$ lag, entspricht einer AAT-Serumkonzentration von 50 mg/dl in Nephelometrie und 80 mg/dl in radialer Immundiffusion (American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement, 2003).

Die protective Schwelle wird als die Serumkonzentration definiert, unter der Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lungenemphysems aufweisen (Crystal, 1990).

Aktuell als Cut-off zum Normbereich werden AAT-Serumkonzentrationen zwischen 100 mg/dl – 120 mg/dl empfohlen (McElvaney, 2015) (Corda et al., 2006).

Durch Anwendung der Analyse für getrocknete Blutropfen (DBS) konnte die Diagnose zentralisiert und verbessert werden. Bei DBS werden die Blutropfen auf Filterpapier getrocknet und können in ein anderes Labor versandt werden (Miravittles et al., 2010).

Bei circa 80 % der Heterozygoten mit mittlerer AATM und erhöhtem CRP lag der AAT-Spiegel im Normbereich und maskiert dadurch die Diagnose eines AATM. Bei einigen Einzeln-Nukleotiden-Polymorphismen im CRP-Gen konnte dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden (Ottaviani et al., 2011).

Bei Patienten mit schweren AATM war die Korrelation zwischen CRP und AAT-Serumkonzentration schwach. Im Gegensatz dazu war diese Korrelation bei PiMM-Trägern sehr stark (Sanders et al., 2018). Als Screening-Test in der Bevölkerung mit niedriger Wahrscheinlichkeit für positives Ergebnis kann das Z-AAT Protein mittels Lateral Flow Assays nachgewiesen werden. Die Spezifität dieses Verfahrens liegt bei 97,8 % und die Sensitivität bei 73,8 % (Greulich et al., 2018).

Das Prinzip von LFAs besteht aus vorgefertigten Streifen mit trockenen Reagenzien. Diese Reagenzien werden durch Kontakt mit Flüssigkeitsproben aktiviert (Posthuma-Trumpie et al., 2009).

1.3.2 Qualitative Tests

1.3.2.1 Protein Phänotypisierung

Das Term Phänotypisierung wird verwendet, um die Erscheinung des AAT-Proteins zu beschreiben. Die klassische Methode für die Phänotypisierung ist die isoelektrische Dünnschnitt-Fokussierung (IEF). Bei IEF werden die Proteine nach ihrer Ladung in isoelektrischen pH-Gradient unterteilt. A bezeichnet anodiale Varianten und Z bezeichnet die langsamen migrierenden Varianten, M bezeichnet die normalen Varianten (Ferrarotti & Ottaviani, 2019). Die IEF wird auf gebrauchsfertigem Agarosegel zum spezifischen immunologischen Nachweis von verschiedenen AAT-Bändern durchgeführt. Dazu wird das halbautomatisierte Sebia-System verwendet (Zerimech et al., 2008). Die IEF braucht eine spezielle Expertise zum Interpretieren. Es gibt auch eine Interpretationsleitung, die zur Identifizierung von häufigen und seltenen Phänotypen helfen. Die Augmentation sowie Transfusion von Plasmaprodukten führt zu einer falschen Auswertung der IEF (Greene et al., 2013).

Da kein Protein produziert wird, kann die IEF keine Null-Variante nachweisen (Ferrarotti et al., 2014). Obwohl die IEF nicht mehr der Goldstandard für die Diagnose von AATM ist, bleibt sie trotzdem ein sehr wichtiges Screening-Instrument (Balduyckab et al., 2014).

		Phänotyp				
		PiMM	PiMZ	PiSS	PiSZ	PiZZ
Einheiten	µM/l	20 - 48	17 - 33	15 - 33	8 - 16	2,5 - 7
	mg/dl	150 - 350	90 - 210	100 - 200	75 - 120	20 - 45

Tabelle 2: Konzentration des Alpha-1-Antitrypsin-Spiegels im Serum je nach Phänotyp (“American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement,” 2003).

1.3.3 Genotypisierung

Die Unterscheidung zwischen Phänotyp und Genotyp wurde erstmals 1909 vom dänischen Genetiker Wilhelm Johannsen beschrieben. Der Genotyp bezieht sich auf die genetische Ausstattung eines Organismus. Dagegen bezieht sich der Phänotyp auf das Erscheinungsbild eines Organismus (Toepfer, 2011).

Die molekularen qualitativen Tests basieren auf extrahierter DNA von verschiedenen biologischen Proben wie Blut, Serum, DBS, Mundschleimhautabstrich und Zellen (Ilaria Ferrarotti & Ottaviani, 2019). Für die Genotypisierung wird im Labor am meisten ein real-time PCR mit fluorometrischem Lightcycler-Gerät verwendet (Rodriguez et al., 2002).

Genotypisierung kann nur bekannte Sequenzdefekte nachweisen. Das Fehlen der spezifischen Primer im Labor kann zu falschen Ergebnissen führen (Miravittles et al., 2017).

Die Kombination von AAT-Serumspiegel mit IEF und/oder Genotypisierung kann bis circa 95 % der Fälle die Diagnose stellen (Stockley et al., 2007).

1.3.4 Sequenzanalyse

Bei Patienten mit niedrigem AAT-Spiegel, der sich nicht durch Genotypisierung erklären lässt, wird eine Sequenzierung der kodierenden Exone des SERPINA1-Gens empfohlen (Ilaria Ferrarotti et al., 2007). Die getestete Erstprobe liegt in DBS vor. Zur Testung der Bestätigung oder zur DNA-Sequenzierung werden Vollblutproben verwendet. Obwohl die Genotypisierung billiger als andere Methoden ist, sollte man darauf achten, dass durch sie nicht alle seltenen Varianten diagnostiziert werden können. (M. Miravittles et al., 2010). Durch die DNA-Sequenzanalyse konnten jedoch diese seltenen Varianten nachgewiesen werden, die durch IEF oder Genotypisierung falsch klassifiziert wurden (Suh-Lailam et al., 2014).

Bei Patienten mit schwerem AATM und unauffälliger Sequenzierung der Exone konnte die DNA-Sequenzierung von Introne des SERPINA1-Gens sehr seltene Varianten identifizieren wie Q0madrid (Lara et al., 2014).

Aktuell wird im Labor am meisten die DNA-Sequenzierung nach Sanger verwendet (Ferrarotti & Ottaviani, 2019). Die next generation sequencing-Methode ist die beste Methode für die DNA-Sequenzierung und damit für die genaueren Diagnosen des AATM (Kueppers & Sanders, 2017).

In einer Datenbank wurden alle SERPINA1-Mutationen zusammengestellt. Die Berechnungsmethoden können viele Informationen über die Pathogenität und prognostische Relevanz sowohl für die bekannte als auch für die neue Mutationen liefern (Giacopuzzi et al., 2018).

1.4 Klinische Manifestationen von AATM

Die AATM manifestiert sich am häufigsten pulmonal und hepatisch. Selten kommt es zu Haut-Manifestationen.

1.4.1 Pulmonale Manifestationen

Die Patienten aus nationalen Registern von Spanien und Italien wurden zusammengefasst. Die klinischen Phänotypen der COPD wurden in drei Gruppen geteilt: Emphysem, chronische Bronchitis und Asthma-COPD. Die Patienten mit chronischer Bronchitis waren jünger, wenig Raucher und hatten eine besser erhaltene Lungenfunktion. Patienten mit Asthma-COPD waren hauptsächlich Frauen und häufig Nichtraucher (Piras et al., 2013a).

In einer englischen Studie wurden die Charakteristiken der folgenden klinischen COPD-Phänotypen bei Patienten mit AATM wie Emphysem (65,8 %), chronische Bronchitis (37,5 %) und Bronchiektasen (19,6 %) beobachtet. Die Patienten mit Emphysem hatten mehr geraucht als diejenigen ohne Emphysem. Die Patienten mit chronischer Bronchitis hatten eine schlechtere FEV1. Die Patienten mit Bronchiektasen waren älter. Vielen Patienten wiesen auch überlappende Phänotypen auf (Wood et al., 2008).

Eine Korrelation zwischen AATM und Bronchiektasen konnte nicht nachgewiesen werden. Die Bronchiektasen bei Patienten mit AATM sind eher als Folge des Lungenemphysems zu sehen (Gauvain et al., 2015). In einer Studie von 2007 lag die Prävalenz der Bronchiektasen bei AATM-Patienten bei 27 % (Parr et al., 2007). Patienten mit AATM und Bronchiektasen wiesen eine verminderte Antikörperantwort trotz normalem oder erhöhtem IgG auf (Miravittles et al., 1999).

Bei einer schwedischen Kohorte von AATM-Patienten lag die Prävalenz des Asthmas im Alter von 16, ähnlich wie bei Normalbevölkerung, bei 10,7 %. Im Alter von 22 Jahren wiesen 29 % der Patienten Giemen auf. Bei 15 % der Patienten wurde die Diagnose eines Asthmas durch den Internisten gestellt (Piitulainen & Sveger, 2002).

In einer amerikanischen Studie wurden 378 Patienten mit PiZZ eingeschlossen. Der Index Patient wurde definiert als Patient, bei dem zuerst in der Familie die Diagnose einer AATM gestellt wurde. Unter den Sechszehnjährigen lag die Prävalenz des Asthmas bei 5 %. Die gesamte Asthma-Prävalenz lag bei 37 %, mit einem statistisch signifikanten Unterschied von 14 % der Index- vs. Nonindex-Gruppe (DeMeo et al., 2007).

Die asthmatischen Beschwerden sind bei Patienten mit schwerem AATM überrepräsentiert, was die Prävalenz auch erklären kann (Eden et al., 1997).

Die Symptome einer COPD treten bei Patienten mit positiver Rauchanamnese im Alter von 32 bis 42 auf (Larsson, 1978) (Eriksson, 1965) (Tobin et al., 1983) (Janus et al., 1985) (Rawlings et al., 1976) (Brantly et al., 1988).

In einem großen Patientenkollektiv wurden circa 1129 Patienten entweder mit einem AAT < 11 µM oder einem positiven Familienscreening eingeschlossen. Die häufigsten Beschwerden waren:

Belastungsdyspnoe (84 %), Giemen ohne Infekte (65 %), produktives Husten über drei Wochen pro Jahr (50 %), trockenes Husten (42 %) (McElvaney et al., 1997a).

Bei einer Metaanalyse von 2004 zeigte sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer COPD bei Patienten mit PiMZ bei Fall-Kontroll-Studien. Bei Querschnittsstudien konnte das nicht nachgewiesen werden. Die Interpretation dieser Daten ist durch die Variabilität des Studiendesigns und der Qualität eingeschränkt (Hersh, 2004).

In einer anderen Studie wurden PiMZ- und PiMM-Patienten in zwei großen Populationen verglichen, eine aus einer Fall-Kontroll-Studie aus Norwegen und aus einer multizentrischen familienbasierten Studie aus Europa und Nordamerika. Bei beiden Populationen wurde eine erhöhte Obstruktion bei PiMZ- im Vergleich zu PiSZ-Patienten festgestellt. Das Emphysem trat häufiger bei PiMZ-Patienten aus Fall-Kontroll-Studie auf, aber nicht bei der multizentrischen familienbasierten Studie (Sørheim et al., 2010).

Die PiMZ-Patienten wiesen eine niedrigere Obstruktion in der Lungenfunktion sowie ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer COPD im Vergleich zu Individuen mit PiMM auf. Das Ergebnis war bei Patienten mit Rauchanamnese nachweisbar, aber nicht bei Nichtrauchern (Molloy et al., 2014).

Das Risiko für die Entwicklung einer COPD ist größer als bei Individuen mit PiMZ als bei PiSZ-Patienten. Dies wurde in einer Metaanalyse von insgesamt 21 Fall-Kontroll-Studien und Querschnittsstudien nachgewiesen. Nachdem die COPD nach Rauchen und Spirometrie definiert wurde, war die Odd-Ratio statistisch nicht unterschiedlich im Vergleich zu PiMM-Individuen (Dahl et al., 2005).

Im Vergleich zu nicht Indexpatienten war die standardisierte Mortalitätsrate (SMR) bei Indexpatienten mit PiSZ erhöht (Seersholm & Kok-Jensen, 1998). Die Daten aus spanischen und italienischen Registern deuten darauf hin, dass die Individuen mit PiSZ trotz mehr Rauchen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer COPD haben. Die PiSZ wiesen eine erhöhtes Alter und weniger Lungenfunktionseinschränkungen als PiZZ-Patienten auf (Piras et al., 2013b) (Lara & Miravittles, 2015).

Das Muster eines Emphysems war bei PiSZ-Patienten sehr ähnlich wie bei einer normalen COPD. Im Gegensatz zum panlobulärem Emphysem bei PiZZ-Patienten (Green et al., 2015).

Anhand dieser Studien kann man ableiten, dass die PiMZ-Patienten kein erhöhtes Risiko zur Entwicklung der COPD haben. Bei Personen mit Rauchanamnese ist das Risiko zur COPD im Vergleich zu Personen mit PiMM erhöht (Miravittles et al., 2017a).

In einer deutschen Datenbank mit fast 30 000 Proben, die auf AATM getestet wurden, wurde die Verteilung von AAT-Genotypen bei COPD/Emphysem, Asthma und Bronchiektasen untersucht. Bei COPD/Emphysem zeigte sich eine ähnliche Verteilung von AAT-Genotypen. Im Vergleich zum Asthma traten die schweren defizienten AAT-Genotypen häufiger auf (Veith et al., 2020).

1.4.2 Hepatische Manifestationen

In einer Studie mit 57 PiZZ-Patienten hatten 63,2 % klinische Zeichen oder Symptome einer Lebererkrankung (Dawwas et al., 2013). Die Leberzirrhose/Fibrose wurde bei 17,5 % der PiZZ-Patienten histologisch gesichert (Eriksson et al., 1986).

In einer systematischen Übersichtsarbeit von circa 1 000 Patienten mit AATM und verschiedenen Genotypen lag die Prävalenz der Lebererkrankung bei circa 10 %. Bei Kindern wurde als prädiktive Faktoren erhöhte AST/GGT sowie Ikterus vermutet. Bei Erwachsenen spielen zusätzlich die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH), Alkohol oder Virusinfektionen eine Rolle. Die Prävalenz eines hepatozellulären Karzinom (HCC) lag bei 1,3 % bei Erwachsenen (Townsend et al., 2018).

Die Leberzirrhose war die Todesursache bei 10 % der Individuen mit AATM in den Vereinigten Staaten von Amerika (Stoller et al., 2005).

In einer schwedischen Studie mit Nichtrauchern und PiZZ zeigte sich eine Mortalität von 28 % bei Leberzirrhose. Die maligne Transformation wurde bei 38 % der Patienten mit Leberzirrhose beobachtet (Tanash et al., 2008a).

Die nicht invasiv diagnostizierte Leberfibrose betraf 20-36 % der Individuen mit PiZZ, und war somit circa 9- bis 20-fach häufiger als bei Nicht-Trägern. Als Risikofaktoren galten: männliches Geschlecht, Alter über 50 Jahre, erhöhte Leberenzyme, niedrige Thrombozytenzahl (Hamesch et al., 2019).

Die heterozygoten PiZ hat ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Lebererkrankung, aber dieses Risiko ist nur bei Erwachsenen mittleren oder hohen Alters relevant. Die Leberzirrhose tritt sehr selten auf (Fischer et al., 2000). Auch wenn die Wirkung des Alkoholkonsums in die Entwicklung der Leberzirrhose spielt, hat die PiZ-Heterozygotie eine unabhängige erschwerende Wirkung (Goltz et al., 2014).

Die Prävalenz der PiMZ lag bei 9,9 % bei äthyltoxischer Leberzirrhose und bei 17,3 % bei NAFLD-Leberzirrhose, was viel größer als in der Normalbevölkerung mit 2,8 % war (Cacciottolo et al., 2014). Während das PiZ-Variant der stärkste Risikofaktor für eine Leberzirrhose bei nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) oder bei Alkoholmissbrauch ist, ist der PiS-Variant nur ein kleines Risiko bei Alkoholmissbrauch, aber nicht bei NAFLD (Strnad et al., 2019).

1.4.3 Seltene Manifestationen

1.4.3.1 Pannikulitis

Die erste Verbindung zwischen Pannikulitis und AATM wurde in Frankreich im Jahr 1972 beschrieben (Warter et al., 1972).

Klinisch manifestiert sie sich als wiederkehrende Hautulzerationen an Rumpf und Extremitäten. Histologisch zeigte sich eine überwiegende neutrophile lobuläre Fettnekrose ohne Gefäßschäden. Für die repräsentative Hautbiopsie benötigt man subepidermales Fettgewebe (Chan, 2014).

Die meisten Patienten mit Pannikulitis waren Frauen im Alter zwischen 30-60 Jahren und PiZZ bei 70 %. (Lonchhampt et al., 1985) (Geraminejad et al., 2004)

Die Inzidenz der Pannikulitis bei schwerer AATM wird auf zwischen 0,1-1 % geschätzt. Es bleibt unklar, ob diese Erkrankung bei MS-, SS-, MZ- und SZ-Genotyp ein Zufall oder eine Folge ist (Blanco et al., 2016) (McElvaney et al., 1997b).

Am meisten wurde das Auftreten von Hautläsionen nach Trauma beobachtet. In 35 % der Fälle konnte trotzdem kein Trigger gefunden werden (Smith et al., 1987a).

Obwohl die Physiopathologie nicht vollständig geklärt ist, ist die Rolle von erhöhter NE sowie Z-AAT in subkutanem Gewebe bekannt (Blanco et al., 2016).

1.4.3.2 ANCA-Vaskulitiden

Die positive ANCA-Vaskulitiden sind durch Nachweis von Antikörpern gegen Proteinase-3 (PR3) und Myeloperoxidase (MPO) gekennzeichnet. Die Granulomatose mit Polyangiitis ist am häufigsten mit PR3-ANCA assoziiert und die mikroskopische Polyangiitis ist am häufigsten mit MPO-ANCA assoziiert (Hagen et al., 1998).

In einer schwedischen Studie bei 105 Patienten mit PR3-ANCA, waren 17 Patienten heterozygot für Z-Allele und einer war homozygot. Die PiZ-positiven Patienten hatten eine stärker verbreitete Krankheit mit mehreren betroffenen Organen (Segelmark et al., 1995).

In einer großen Genom-basierten Studie wurde eine signifikante Verbindung zwischen SNPs von SERPINA1-Gen mit positiven PR3-ANCA Vaskulitiden beobachtet. Ein ähnliches Ergebnis mit positiven MPO-Vaskulitiden konnte nicht gefunden werden (Lyons et al., 2012).

In einer großen Metaanalyse wurde eine Korrelation zwischen der PiZ- und PiS-Allelen mit PR3- und MPO-ANCA assoziierten Vaskulitiden nachgewiesen (Rahmattulla et al., 2016).

Es konnte gezeigt werden, dass das ATT die Aktivierung der PR3-Antikörper von Neutrophilen hemmen kann. Das AAT hemmt die Bindung von Antikörper an PR3 auf der Zelle (Rooney et al., 2001).

1.5 Lebensqualität bei AATM

Die Gesundheit wird laut WHO nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Schwäche definiert, sondern der Zustand vollkommenen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens (Basic documents of the World Health Organization; 2014).

Für die Lebensqualität sollten die subjektiven und objektiven Indikatoren einbezogen werden. Deshalb wird die Lebensqualität von D. Felce und J. Perry als „ein allgemeines Wohlbefinden, das objektive Deskriptoren und subjektive Bewertungen des körperlichen, materiellen, sozialen und emotionalen Wohlbefindens zusammen mit dem Ausmaß der persönlichen Entwicklung und zielgerichteten Aktivität umfasst, die alle mit einem persönlichen Wertekanon gewichtet sind“, definiert (Felce & Perry, 1995).

Die Konzepte von Gesundheit, Lebensqualität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterscheiden sich häufig je nach Definition. Zur Vermeidung der Verwirrung kann gesundheitsbezogene Lebensqualität verwendet werden, als Instrument, das die Lebensqualität empirisch einschätzt. (Karimi & Brazier, 2016).

Die Zunahme von Komorbiditäten bei COPD führte zur Verschlechterung der Lebensqualität. Für jede weitere Komorbidität stieg die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 43 % (Putchá et al., 2013). Ab 3 Komorbiditäten war die Korrelation zwischen gesundheitsbezogener Lebensqualität und Komorbiditäten stärker als die Korrelation zwischen gesundheitsbezogener Lebensqualität und FEV1 (Van Manen et al., 2001).

Bei Patienten mit COPD und FEV1 zwischen 35 % und 50 % führte die vermehrte Exazerbationsrate zu einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei COPD mit < 35 % konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden (Miravittles et al., 2004). Bei Patienten mit häufigen Exazerbationen von 3-8 Exazerbationen pro halben Jahr, war die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant schlechter als bei denjenigen mit wenig Exazerbationen von 0-2 Exazerbationen pro halbem Jahr (Seemungal et al., 1998).

In einer großen Metaanalyse wurde eine signifikante Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Leberzirrhose im Endstadium im Vergleich zu Patienten mit chronischen Lebererkrankung oder kompensierter Leberzirrhose gefunden (Peng et al., 2019). Die Patienten mit Leberzirrhose in Stadium C wiesen eine signifikant schlechtere Lebensqualität als im Stadium A/B auf. In der multivariablen Regressionsanalyse zeigten sich bei Leberzirrhose in Stadium A als Einflussfaktoren Sturzereignisse, hepatische Enzephalopathie, weibliches Geschlecht, aktives Rauchen, erhöhte Gebrechlichkeit, erhöhtes CRP. Bei Leberzirrhose im Stadium A/B waren das weibliche Geschlecht, hepatische Enzephalopathie und niedriges Hämoglobin als relevante Einflussfaktoren bedeutend (Labenz et al., 2019).

Es gibt einige Studien, die die Lebensqualität bei AATM-Patienten untersucht haben. Bei der SGRQ konnte ein schwacher Zusammenhang mit FEV1, CT-Densitometrie und Exazerbationen festgestellt werden (Dowson et al., 2001a) (Dowson et al., 2001b). Eine Verschlechterung von SGRQ ist langfristig mit einer Emphysempression verbunden (Stolk et al., 2003). Die Abnahme der Lungenfunktion ging nicht mit einer Abnahme von SGRQ einher. Ein Zusammenhang der Exazerbationsrate konnte mit DLCO aber nicht mit FEV1 nachgewiesen werden (Needham, 2005).

Die Patienten mit chronischem Auswurf, unabhängig der Exazerbationsrate, wiesen eine schlechtere SGRQ und eine schlechtere Lungenfunktion auf (LJ et al., 2002).

Bei CAT-Score konnte eine Korrelation mit SGRQ bestätigt werden. Sowohl die Lungenfunktion als auch die Veränderungen der Lungenfunktion im Beobachtungszeitraum spiegelten die Veränderungen von SGRQ wider (Edgar et al., 2011). Die Nützlichkeit von EQ-5D und mMRC wurde ebenso bestätigt (Manca et al., 2014) (Gauvain et al., 2015).

1.6 Komorbiditäten bei AATM

In einer retrospektiven longitudinalen Beobachtungsstudie wurden die Komorbiditäten von AATM-Patienten mit Patienten mit Lungenemphysem, Asthma und COPD verglichen. Dafür wurden die Daten von deutschen Krankenkassen verwendet. Dabei handelte sich um eine große Stichprobe, die in diesem Fall 5 % der Gesamtbevölkerung abdeckte. Die Patienten mit Overlap-Diagnosen oder < 30 Jahren

wurden ausgeschlossen. Die Prävalenz von den meisten Komorbiditäten war ähnlich zwischen Patienten mit AATM und COPD. Allerdings war die Prävalenz von kardialer Ischämie und Depression bei AATM niedriger im Vergleich zur COPD. Im Gegensatz dazu war die Prävalenz von Osteoporose bei der AATM-Gruppe höher. Die Patienten mit AATM wiesen eine niedrigere Prävalenz der arteriellen Hypertonie, chronischen Nierenerkrankungen und Diabetes auf, als die Patienten mit Lungenemphysem. Diese Erkrankungen traten seltener bei Asthma-Patienten im Vergleich zu den AATM-Patienten auf (Greulich et al., 2017).

In einer Studie wurden 139 Patienten mit COPD und AATM von COSYCONET-Kohorte eingeschlossen. Die Patienten mit AATM waren Patienten mit PiZZ, andere homozygoten Genotypen oder Patienten unter Augmentation mit AAT-Serumkonzentration < 50 mg/dl. Bei Patienten mit AATM-COPD wurde eine statistisch signifikante erhöhte Prävalenz von Bronchiektasen im Vergleich zu COPD Patienten ohne AATM gefunden. Bei anderen Lungenerkrankungen wie das Schlafapnoe-Syndrom, Sarkoidose, Lungenfibrose oder Asthma bronchiale waren die Unterschiede nicht signifikant. Im Vergleich zu COPD-Patienten ohne AATM waren die Prävalenzen von kardiovaskulären Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, chronische Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und KHK bei Patienten mit COPD-AATM signifikant geringer. Nach Korrektur des Alters, Packungsjahre, BMI und Geschlecht zeigte sich eine niedrigere Prävalenz von KHK und pAVK. Nach Korrektur war die Serumkonzentration von HbA1c und Triglyzeriden ebenso signifikant niedriger bei AATM-COPD (Fähndrich et al., 2017).

In einer amerikanischen Studie wurden die Komorbiditäten der COPD von zwei verschiedenen Krankenversicherungs-Datenbanken untersucht. Bei COPD-AATM waren die chronischen pulmonalen und kardialen Erkrankungen sowie Leberzirrhose und akute Hepatitis häufiger als bei COPD ohne AATM (Sandhaus et al., 2020).

Eine Korrelation von AATM mit chronischer polypöser Sinusitis mit chirurgischer Behandlung wurde in einer Studie mit 86 Patienten aus Niedersachsen und 95 Patienten aus Schleswig-Holstein gefunden. Die AATM trat fünfmal häufiger in Niedersachsen und dreimal häufiger in Schleswig-Holstein im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (Maune et al., 1995). Diese Daten stimmen auch mit einer früheren Studie überein, bei der der AATM viermal häufiger bei polypöser Sinusitis vorlag. Die Prävalenz der AATM bei dieser Studie lag bei 3,16 % (Portenko, 1989). Polymorphismus im SERPINA1-Gen ist assoziiert mit schwerer Rhinosinusitis (Kilty et al., 2010).

Eine Patientenkohorte aus Königsreich mit PiZZ oder PiZNull zeigte eine erhöhte Prävalenz von chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) bei 1,5 %, wobei die erwartete Prävalenz bei 0,4 % lag (Stone et al., 2014).

In einer schwedischen Studie wurden die Serumproben von 141 Patienten mit Colitis untersucht. Die Prävalenz des PiMZ-Genotyps lag in dieser Gruppe bei 8,4 %, die viel höher als die Prävalenz von 4,2 % in der Normalbevölkerung war (A.-N. Elzouki et al., 1999). Die Koexistenz von AATM bei CED führte zu einem schwereren klinischen Verlauf (Yang et al., 2000).

1.7 Fragebögen

1.7.1 CAT-Score

Der CAT-Score wurde 2009 mit dem Ziel veröffentlicht, ein einfaches Instrument zu entwickeln, um die Auswirkung der COPD auf den Gesundheitszustand zu messen und zu überwachen. Der Fragebogen wird vom Patient selbst ausgefüllt. Er besteht aus acht Fragen, welche die Symptomatik und Aktivität des Patienten erfassen. Für jede Frage kann der Patient Punkte von 0 bis 5 eintragen. Die maximale Punktzahl wären 40 Punkte, was die maximale Ausprägung der Symptomatik zeigt. Zwischen Personen unterschiedlicher Nationalitäten wurde eine interne Konsistenz nachgewiesen. Eine starke Korrelation zwischen CAT-Score und COPD-spezifischen SGRQ wurde gezeigt (Jones et al., 2009). In einer großen systemischen Übersichtsarbeit wurde die Validität und Reliabilität ebenso bestätigt (Gupta et al., 2014).

1.7.2 Medical Research Council (MRC)

Das MRC wurde 1952 veröffentlicht, um den Schweregrad der Dyspnoe zu charakterisieren (Gough, 1952). In der vorliegenden Studie wurde die modifizierte MRC (mMRC) benutzt. Die Atemnot wurde in vier Grade eingestuft. Der Null-Grad beschreibt die Situation, in welcher der Patient nur bei starker Belastung zur Dyspnoe kommt. Der fünfte Grad beschreibt die Situation, bei der der Patient wegen Dyspnoe nicht das Haus verlassen kann.

Die mMRC wurde als einfaches und präzises Instrument verwendet, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität und tägliche Beeinträchtigung zu erfassen (Bestall et al., 1999) (Hsu et al., 2013).

Eine Korrelation zwischen mMRC und den Lungenfunktionsparametern bei Patienten mit COPD, Asthma und ILD wurde beobachtet (Mahler & Wells, 1988).

Bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose wurde ebenso eine Korrelation der mMRC mit Gehstrecke bei sechs MGT sowie maximale Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm/Körpergewicht bei Spiroergometrie nachgewiesen (Manali et al., 2010).

1.7.3 St. George's Respiratory Questionnaire

Der SGRQ wurde 1991 in Großbritannien entwickelt. Das Ziel war die vergleichbaren Messungen des Ausmaßes der Beeinträchtigung des Wohlbefindens und der Aktivitäten des normalen Lebens nummerisch zu erfassen. Das würde numerische Vergleiche zwischen Patienten, Studienpopulationen und Therapien sowohl bei leichter als auch bei schwerer Krankheit ermöglichen. Für die Validierung des Fragebogens wurden Individuen aus verschiedenen Ländern rekrutiert. Die Reliabilität und Validität dieses Testverfahrens für Patienten mit Asthma oder COPD ab 20 Jahren konnte gezeigt werden. Die SGRQ besteht aus 50 Fragen, die sich in drei Domänen gliedern. In diesem Fall sind es: Symptome, körperliche Aktivität und Auswirkungen. Der Fragebogen wird vom Patienten selbstständig für circa 15 Minuten ausgefüllt. Die Summscore der drei Domänen wird in einem Gesamtwert erfasst, der Werte von 0 bis 100 einnehmen kann. Null steht dabei für den besten Gesundheitszustand und 100 steht für den schlechtesten Gesundheitszustand (Jones et al., 1991) (Quirk et al., 1991).

Die deutsche Version der SGRQ wies ein valides Messinstrument der krankheitsbezogenen Lebensqualität bei Asthma und COPD auf (Karpinski et al., 2007).

Der Fragebogen hat eine immer breitere Anwendung gefunden, wie zum Beispiel bei zystischer Fibrose (Padilla et al., 2007), IPF (Zimmermann et al., 2007), ILD (Chang et al., 1999), Bronchiektasen (Wilson et al., 1997).

1.7.4 EQ-5D-5L und EQ-VAS

Die EQ-5D-5L ist ein Instrument, um die Gesundheit zu messen. Der deskriptive Teil besteht aus fünf Fragen über Beweglichkeit, Selbstpflege, alltägliche Tätigkeiten, Angst und Schmerzen. Jede Frage wird je nach Schweregrad der Beeinträchtigung mit einer Ziffer kodiert. Nachdem alle Fragen beantwortet sind, entsteht eine fünfstellige Zahlkombination, die durch einen speziellen Algorithmus im EQ-5D-5L Index ausgewertet wird. Dieser Index beträgt Werte zwischen 0 und 1, wobei 0 den schlechtesten Zustand und 1 den vollen Gesundheitszustand beschreibt. Der Algorithmus ist länderspezifisch.

In der visuellen Analogskala (EQ-VAS) von 0 bis 100 wird der Gesundheitszustand vom Patienten selbst bewertet. Null bezeichnet den schlechtesten Zustand und 100 den besten Zustand (*EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide, 2019*).

Ein Antrag zur Anwendung des speziellen Algorithmus zur Auswertung des EQ-5D-5L Indexes wurde an die Euroqol-Gruppe gestellt und genehmigt, da die Auswertung eine Lizenz benötigt.

Die Validität und Reliabilität dieses Fragebogens bei verschiedenen Erkrankungen wie COPD (Nolan et al., 2016), Mamma-Karzinom (Conner-Spady et al., 2001), Diabetes mellitus Typ 2 (Pan et al., 2015), chronische entzündliche Darmerkrankung (König et al., 2002), nach Herzinfarkt (Nowels et al., 2005) wurde nachgewiesen.

1.7.5 BSA-Fragebogen

BSA-F ist ein Instrument, um die Bewegungs- und Sportaktivität zu erfassen. Der erste Teil (Block 1 und 2) misst die Bewegungsaktivität im Beruf. Der Index wird als Gesamtwert von Punktwerten aus der sitzenden Tätigkeit (Codierung: keine = 3; eher wenig = 2; eher mehr = 1; viel = 0), der mäßigen und intensiven Bewegung (Codierung: keine = 0; eher wenig = 1; eher mehr = 2; viel = 3) berechnet. Der zweite Teil (Block 3 und 4) erfasst die Bewegungsaktivität in der Freizeit. In den ersten sieben Items wird die Bewegungsaktivität in Minuten für die letzten vier Wochen zusammengefasst. Die gesamte Summe wird durch vier geteilt und somit berechnet man den Index als Minuten/Woche. Das achte Item (Block 4) wird separat mit der gleichen Formel berechnet, jedoch wird statt Minuten/Woche als Einheit Stockwerke/Woche verwendet. Der dritte Teil (Block 5 und 6) steht für die Sportaktivität. Die Häufigkeit und Dauer für jede sportliche Aktivität (maximal 3) werden multipliziert und danach aufaddiert. Die Summe wird durch vier geteilt und entspricht dem Index für die Sportaktivität (Fuchs et al., 2015).

Die Konstruktvalidität des Fragebogens wurde bei verschiedenen Gruppen wie Reha-Patienten (Fuchs et al., 2012), übergewichtigen Frauen (Gerber et al., 2010) und Altersgruppen (Klaperski et al., 2013) bewiesen.

1.8 Therapie von AATM

1.8.1 Allgemeine Maßnahmen

Im Gegensatz zur Augmentation gibt es wenig Evidenz für die inhalative antiobstruktive/antiinflammatorische Therapie bei AATM (Ellis et al., 2019).

Anhand der Lungenfunktion, der Exazerbationsrate und der Symptomatik wird eine inhalative Therapie mit SABA, LAMA, LABA und ICS empfohlen. Zusätzlich kommen die leitliniengerechten allgemeinen Maßnahmen wie Grippe- und Pneumokokken-Impfung, Sauerstofftherapie bei hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz, Rauchentwöhnung bei Nikotinabusus, Mykolytika bei produktivem Husten oder Bronchiektasen, Lungenrehabilitation, Roflumilast oder Makrolden bei vielen Exazerbationen sowie intensivierete Nahrungszufuhr bei Kachexie in Betracht (Singh et al., 2019) (Vogelmeier et al., 2017) (Vogelmeier et al., 2018) (Zeng et al., 2017) (Jarosch et al., 2017) (Wedzicha et al., 2017).

1.8.2 Augmentation

Wie bei vielen erblich bedingten Protein-Mangelerkrankungen stellt die Augmentation mit humanem AAT eine Therapieoption dar (Vogelmeier et al., 2018).

Die Substitution ist in Deutschland seit 1989 zugelassen und wird einmal wöchentlich verabreicht. Die Dosis beträgt 60 mg AAT pro Kilogramm/Körpergewicht (Köhnlein et al., 2014).

Die ersten Studien basierten auf dem biochemischen Effekt der Augmentation, in diesem Fall der Anhebung der AAT-Konzentration im epithelialen Flüssigkeitsfilm und des Serum über die protektive Schwelle (Tonelli & Brantly, 2010). Unter dieser protektiven Schwelle ist mit sehr hohem Risiko mit einer Entwicklung eines Lungenemphysems zu rechnen (Ferrarotti et al., 2012).

Die späteren Studien basierten auf dem Effekt der Augmentation und auf der Verlangsamung des Fortschreitens des Lungenemphysems durch FEV1 oder CT-gemessene Lungendichte (Chapman et al., 2009) (Dirksen et al., 2009) (Chapman et al., 2015).

Im Experten-Statement von 2014 und 2020 wurden Empfehlungen bezüglich Augmentation für die spezifischen Patienten-Gruppen gegeben (Köhnlein et al., 2014) (Greulich et al., 2020).

Außer bei diesen Patienten-Gruppen besteht die Indikation zur Augmentation auch bei Patienten mit AATM und nekrotisierender Panniculitis (Smith et al., 1987b).

Die Sicherheit der Augmentation wurde in mehreren Beobachtungkohortenstudien untersucht und sichergestellt (Stoller et al., 2003) (Wencker et al., 1998).

1.8.3 Chirurgische und endoskopische Lungenvolumenreduktion (LVRS und ELVR)

Im Vergleich mit non AATM-COPD wurde bei AATM-COPD-Patienten, die sich einer LVRS unterzogen, ein schlechteres postoperatives Outcome bezüglich Mortalität, Lungenfunktion und

Dyspnoe festgestellt (Stoller et al., 2007) (Dauriat et al., 2006). Bei einseitiger LVRS im Gegensatz zur bilateralen LVRS war die Mortalität erheblich niedriger (Clark et al., 2014).

In verschiedenen Studien wurde ein positiver Effekt bei Patienten mit AATM nach ELVR mittels endobronchialer Ventile (EBV) oder Coils gesehen. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten lässt sich jedoch keine generelle Empfehlung ableiten, deswegen sind weitere Studien notwendig (Klooster et al., 2015) (Hillerdal & Mindus, 2014) (Tuohy et al., 2013) (Wang et al., 2017) (Deslee et al., 2009) (Perotin et al., 2018).

Durch interdisziplinäre Teams konnte die Auswahl der Patienten verbessert werden und somit auch das postinterventionelle Outcome (Miravittles et al., 2017a).

1.8.4 Lungentransplantation

Zwischen 1995-2018 wurden weltweit 2 969 Patienten mit AATM Lungentransplantiert. Das beträgt 4,7 % aller transplantierten Patienten (*ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation - International Thoracic Organ Transplant (ITOTX) Registry*, n.d.).

In einigen Studien wurde retrospektiv eine erhöhte frühe Mortalität sowie frühe Komplikationen im Vergleich zu COPD-Patienten gesehen. Die Patienten mit doppelseitigen Lungentransplantationen wiesen eine bessere Überlebensrate auf (De Perrot et al., 2004) (Thabut et al., 2008) (Spratt et al., 2019). Das Alter über 60 Jahre sowie ein BMI > 25 waren unabhängige Prädiktoren für ein schlechtes Überleben (Burton et al., 2005).

Anhand der aktuellen Studienlage bleibt der Überlebensvorteil bei Lungentransplantation bei schwerer AATM mit Lungenemphysem unklar. Allerdings konnte eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden. (Tanash et al., 2008b) (Stone et al., 2016) (Miravittles et al., 2017b).

2. Hypothese und abgeleitete Fragestellungen

Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung und Darstellung der Einflussfaktoren wie Komorbiditäten, Lungenfunktion, Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Exazerbationen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im deutschen Register für AATM. Es wird davon ausgegangen, dass diese Faktoren einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. Obwohl die Lebensqualität einen sehr wichtigen Aspekt des Lebens darstellt, gibt es nur wenige Studien, die die Lebensqualität und deren Einflussfaktoren bei AATM untersucht haben. Die Ergebnisse sollen in der Zukunft helfen, die Einflussfaktoren, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen, besser zu erkennen und danach auch besser einzustellen. Ausgehend davon lassen sich für die vorliegende Dissertation zwei Fragestellungen ableiten:

Welches sind die Krankheiten mit der meisten Prävalenz bei Patienten mit AATM unter Betrachtung der Aufteilung der Krankheiten nach Alter, Rauchstatus, Augmentation-Status, Geschlecht, Lungenfunktion und Exazerbation?

Wenn die Prävalenz bei verschiedenen Gruppen unterschiedlich ist, wird untersucht, ob dies statistisch signifikant ist.

Welches sind die Faktoren, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen und inwiefern fließen diese bei den verschiedenen Fragebögen ein?

Es sollen hier nicht nur die Einflussfaktoren identifiziert werden, sondern auch, inwiefern diese die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen, und welche die wichtigsten Einflussfaktoren sind.

3. Material und Methoden

3.1 Deutsches AATM-Register

Das Deutsch AATM-Register wurde im Jahr 2003 begründet und seitdem werden neue Fälle dort aufgenommen. Es handelt sich um eine Datensammlung aus Fragebögen. Das Register besteht aus zwei Teilen. Ein Teil ist für die Personen mit AATM unter 18 Jahren, der andere Teil ist für die Personen mit AATM über 18 Jahren (Fähndrich et al., 2015).

3.2 Patienten-Auswahl

Die Studie wurde durch die Ethikkommission genehmigt. Die Einwilligungserklärung im Rahmen des Datenschutzes wurde von Patienten unterzeichnet. Die Fragebögen zu Komorbiditäten und Lebensqualität wurden von den Patienten selbst ausgefüllt. Die Ergebnisse über die Lungenfunktionen wurden entweder zusammen mit den Pneumologen ausgefüllt oder es wurde eine Kopie der letzten Lungenfunktion geschickt.

Alle Daten wurden zunächst mit Microsoft-Excel aufgenommen. Die Daten wurden in das SPSS-Programm übertragen und analysiert.

- Einschlusskriterien:
 - Schwerer AATM
 - PiZZ, PiSZ oder andere defizienten Allelvarianten
- Ausschlusskriterien
 - Alter < 18 Jahre

3.3 Komorbiditäten

Die Erfassung der Komorbiditäten erfolgte nach dem main comorbidity index (MCI). Der MCI entspricht der Summe von 34 folgenden Erkrankungen, wobei jede Erkrankung mit einem Punkt berechnet wurde (Trudzinski et al., 2019).

Main comorbidity index:

1. Allergische Erkrankungen
2. Arrhythmien
3. Asthma
4. Krebs
5. Leberzirrhose
6. Koronare Herzerkrankung
7. Chronische Bronchitis
8. Epilepsie
9. Gastritis
10. Gastroösophagealer Reflux
11. Gicht
12. Herzinsuffizienz
13. Hepatitis
14. Arterielle Hypertonie
15. Hypothyreoidismus

16. Hyperthyreodismus oder Hyperparathyreodismus
17. Psychische Störungen
18. Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
19. Multiple Sklerose
20. Myokardinfarkt
21. Nichtinsulinpflichtiger Diabetes mellitus
22. Osteoarthritis
23. Osteoporose
24. Osteoarthritis
25. Peptisches Ulkus
26. Morbus Parkinson
27. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
28. Periphere Neuropathie
29. Pulmonale Fibrose
30. Nierenkolik oder Nierensteine
31. Sarkoidose
32. Schlafapnoe
33. Schlaganfall
34. Venenthrombose

3.4 Lungenfunktion und Exazerbationen

In der vorliegenden Studie wurden die folgenden drei Parameter FEV₁, DLCO, und TLC als Prozent des Sollwertes verwendet. Der absolute Wert wurde von Pneumologen oder direkt von der vorliegenden Lungenfunktion eingetragen.

Der Sollwert der DLCO wurde nach dieser Formel berechnet (Cotes et al., 1993):

DLCO = 11,11 x Körpergröße (in Meter) - 0,066 x Alter (in Jahre) +/- 2,32	Für Männer
DLCO = 8,18 x Körpergröße (in Meter) - 0,049 x Alter (in Jahre) +/- 1,92	Für Frauen
TLC = 7,99 x Körpergröße (in Meter) - 7,08 +/- 1,15	Für Männer
TLC = 6,60 x Körpergröße (in Meter) - 5,79 +/- 0,99	Für Frauen

Der Sollwert von FEV₁ und TLC wurde nach dieser Formel berechnet (Criée et al., 2015):

FEV ₁ = 4,30 x Körpergröße (in Meter) - 0,029 x Alter (in Jahre) +/- 0,84	Für Männer
FEV ₁ = 3,95 x Körpergröße (in Meter) - 0,025 x Alter (in Jahre) +/- 0,62	Für Frauen

Die Patienten mit dem Index FEV₁/FVC < 0,70 wurden nach den GOLD-Kriterien aufgeteilt (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2020):

GOLD 1: FEV₁ ≥ 80 % des Sollwertes

GOLD 2: FEV₁ < 80 % und ≥ 50 % des Sollwertes

GOLD 3: FEV₁ < 50 % und ≥ 30 % des Sollwertes

GOLD 4: FEV₁ < 30 % des Sollwertes

Die akute Exazerbation wurde je nach Gold als eine akute Verschlechterung der respiratorischen Symptome, die zu einer zusätzlichen Therapie führen, definiert (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2020). Die Patienten wurden bezüglich der Exazerbationen in zwei Gruppen aufgeteilt. In der ersten Gruppe wurden die Patienten eingeschlossen, die entweder eine oder keine Exazerbation in letztem Jahr erlitten hatten. In der zweiten Gruppe wurden die Patienten mit entweder ≥ 2 Exazerbationen oder mit ≥ 1 Exazerbationen eingeschlossen, die zu stationären Aufenthalten im Krankenhaus führten. Als Zeitraum wurden die letzten 12 Monaten definiert.

3.5 Statistik

Die Daten wurden durch das Programm „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS Version 26) ausgewertet.

Die Zusammenhänge von einzelnen Krankheiten mit Exazerbationen, GOLD-Stadium, Alter, Geschlecht, Genotyp und Substitutionsstatus wurden mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Dieser Test ist geeignet für nominalskalierte Variablen, unabhängig von Verteilung. In Kreuztabellen wird die Unabhängigkeit von beiden Variablen gemessen und somit wird deren Zusammenhang gemessen. Bei einer erwarteten Häufigkeit unter fünf in maximal von 20 % der Felder der Kreuztabelle, wurde zusätzlich der exakte Test nach Fischer verwendet. Der Chi-Quadrat-Wert erfasst die Summe der Quadrate der standardisierten Residuen der Kreuztabellen. Residuen-Werte über 2 wiesen auf eine signifikante Abweichung der beobachteten von erwarteter Häufigkeit hin. Ein erhöhter Chi-Quadrat-Wert deutete auf einen Zusammenhang von Variablen hin und ist mit großen Abweichungen verbunden. Um den Zusammenhang zu messen, wurde der Cramers-V-Koeffizient ausgeführt, da der Phi-Koeffizient nur für Kreuztabellen die 2x2 sind, gültig ist (Bühl, 2018).

Die multivariable lineare Regression wurde ausgeführt, um den Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu untersuchen. Die Variable, die man erklären soll, wird als abhängige Variable oder Zielvariable benannt. Die erklärenden Variablen werden als Einflussvariablen oder unabhängige Variablen benannt. Das Bestimmtheitsmaß oder R-Quadrat beschreibt den Gesamtzusammenhang zwischen unabhängigen Variablen und abhängiger Variable. Viele Einflussvariablen können fälschlicherweise das R-Quadrat anheben. Um dem Problem vorzubeugen, wird das korrigierte R-Quadrat verwendet, sodass das Bestimmtheitsmaß große Werte einnimmt, nur wenn die Einflussvariablen genügend großen Einfluss zeigen. Die abhängige Variable soll stetig sein. Die unabhängigen Variablen dürfen nominal, ordinal und metrisch sein. Damit dieses Testverfahren valid ist, sollte die Zahl der Beobachtungen etwas 20-mal größer als die Zahl der untersuchten Variablen sein (Schneider et al., 2010).

Der p-Wert unter 0,05 wurde als signifikant definiert.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik

4.1.1 Komorbiditäten nach absoluter und relativer Häufigkeit

Bei der Stichprobe mit 237 Patienten wurde die Prävalenz von Erkrankungen nach absoluter und relativer Häufigkeit erfasst. Die häufigste Prävalenz lag bei Allergien mit 40,1 %, Arterielle Hypertonie mit 35,9 %, Arthrose Knie/Hüfte mit 29,5 %, chronische Bronchitis mit 27,8 %, Hyperlipidämie mit 24,9 %, etc. Die Diagnosen wurden durch selbstausgefüllte Fragebögen eruiert. Bei Erkrankungen mit einer absoluten Häufigkeit unter neun wurde keine relative Häufigkeit gerechnet.

	Erkrankung	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
1	Allergien	95	40,1 %
2	Arterielle Hypertonie	85	35,9 %
3	Arthrose Knie/Hüfte/Wirbelsäule	70	29,5 %
4	Chronische Bronchitis	66	27,8 %
5	Hyperlipidämie	59	24,9 %
6	Sehstörung	57	24,1 %
7	Osteoporose	53	22,4 %
8	Hörstörungen	51	21,5 %
9	Augenerkrankung	42	17,7 %
10	Varikose	41	17,3 %
11	Herzrhythmusstörungen	38	16 %
12	Tumorerkrankung	32	13,5 %
13	Gastroösophagealer Reflux	32	13,5 %
14	Gleichgewichtstörung	26	11 %
15	Arthritiden	26	11 %
16	Psychische Erkrankungen	24	10,1 %
17	Migräne	23	9,7 %
18	Überfunktion (Schilddrüse/Nebenschilddrüse)	22	9,2 %
19	Gallenblasentzündung/ Gallenblasensteine	20	8,4 %
20	Durchblutungsstörung Beine	19	8 %
21	Gicht oder Harnsäureerhöhung	18	7,6 %
22	Gastritis	18	7,6 %
23	Durchblutungsstörung Herz	18	7,6 %
24	Herzschwäche	16	6,8 %
25	Unterfunktion Schilddrüse	14	5,9 %
26	Neurodermitis	13	5,5 %
27	Leberschrumpfung	13	5,5 %
28	Geruchstörungen	13	5,5 %
29	Venenthrombose	11	4,6 %
30	Diabetes mellitus	9	3,8 %

Tabelle 3: Die häufigsten Erkrankungen mit absoluter und relativer Häufigkeit.

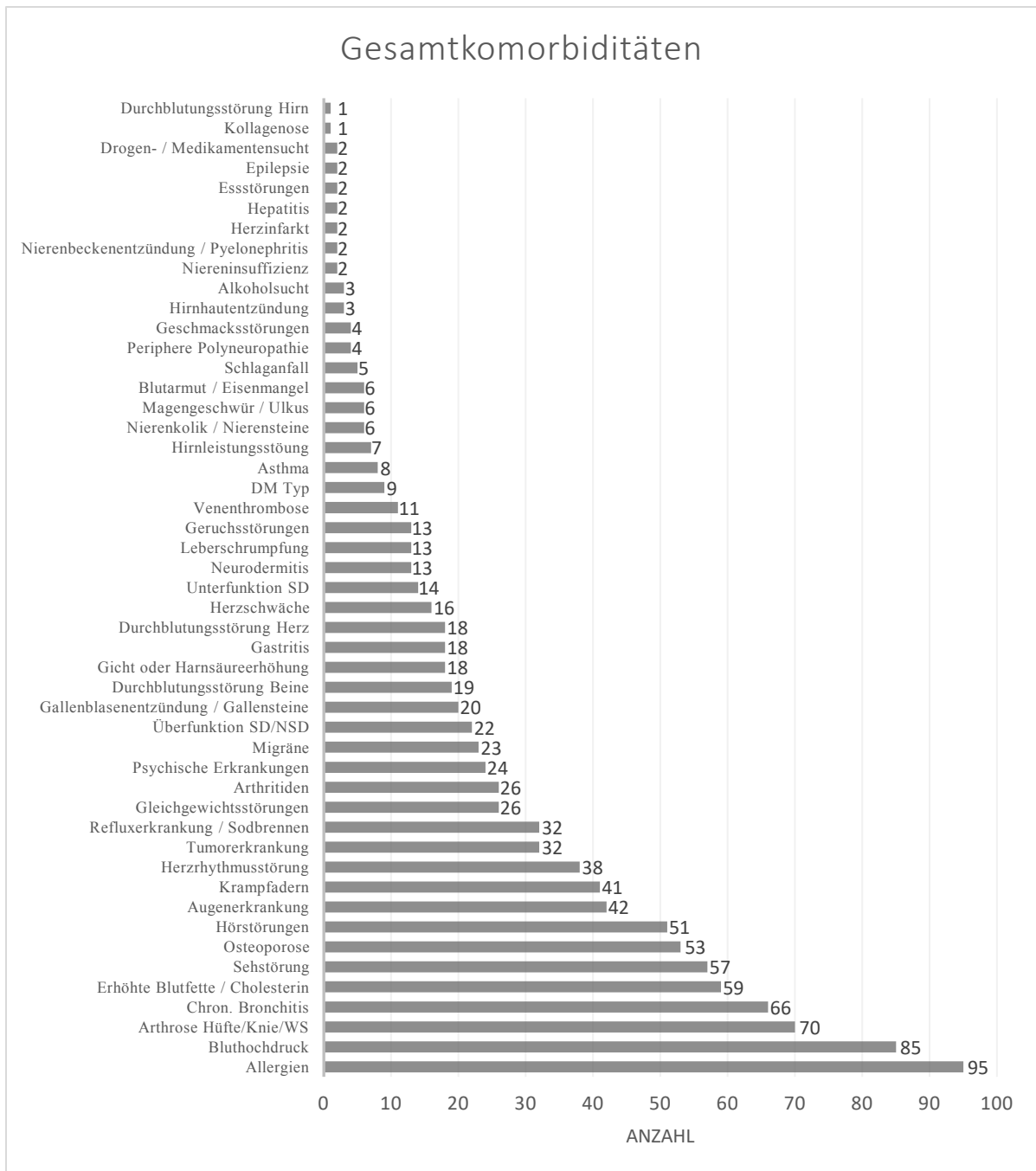


Diagramm: Gesamtkomorbiditäten.

4.1.2. Verteilung von Komorbiditäten nach Geschlecht

In der vorliegenden Untersuchung waren 53,42 % der Teilnehmer:innen Männer und 46,58 % Frauen. Die 30 häufigsten Erkrankungen wurden nach Geschlecht aufgeteilt. Diese Unterschiede wurden mit dem Chi-Quadrat-Test und exakter Test nach Fischer untersucht. Allergien (58,1 % vs. 41,9 %), Migräne (69,6 % vs. 30,4 %), Hypothyreose (78,6 % vs. 21,4 %) traten statistisch signifikant häufiger bei Frauen auf. Gicht (83,3 % vs. 16,7 %), Leberzirrhose (48,6 % vs. 15,4 %) waren signifikant häufiger bei Männern vorzufinden. Bei anderen Komorbiditäten waren die Unterschiede von Prävalenz nicht statistisch signifikant.

	Anzahl	Mann Anzahl als Zeilen in %	Anzahl	Frau Anzahl als Zeilen in %	p-Wert
Allergien	39	41,9 %	54	58,1 %	0,005
Bluthochdruck	50	60,2 %	33	39,8 %	0,133
Arthrose Hüfte/Knie/WS	33	47,8 %	36	52,2 %	0,315
Chron. Bronchitis	37	57,8 %	27	42,2 %	0,463
Erhöhte Blutfette / Cholesterin	28	48,3 %	30	51,7 %	0,448
Sehstörung	24	42,1 %	33	57,9 %	0,066
Osteoporose	23	44,2 %	29	55,8 %	0,157
Hörstörung	29	56,9 %	22	43,1 %	0,635
Augenerkrankung	23	56,1 %	18	43,9 %	0,733
Krampfadern	18	45,0 %	22	55,0 %	0,297
Herzrhythmusstörung	18	48,6 %	19	51,4 %	0,592
Tumorerkrankung	13	40,6 %	19	59,4 %	0,131
Refluxerkrankung / Sodbrennen	16	51,6 %	15	48,4 %	0,849
Gleichgewichtsstörung	9	34,6 %	17	65,4 %	0,059
Arthritiden	11	42,3 %	15	57,7 %	0,297
Psychische Erkrankungen	13	54,2 %	11	45,8 %	1,000
Migräne	7	30,4 %	16	69,6 %	0,027
Überfunktion SD / NSD	11	50,0 %	11	50,0 %	0,824
Gallenblasenentzündung / Gallensteine	9	47,4 %	10	52,6 %	0,636
Durchblutungsstörung Beine	10	52,6 %	9	47,4 %	1,00
Gicht oder Harnsäureerhöhung	15	83,3 %	3	16,7 %	0,012
Gastritis	7	38,9 %	11	61,1 %	0,226
Durchblutungsstörung Herz	9	50,0 %	9	50,0 %	0,809
Herzschwäche	9	56,3 %	7	43,8 %	1,00
Unterfunktion SD	3	21,4 %	11	78,6 %	0,024
Neurodermitis	6	46,2 %	7	53,8 %	0,776
Leberschrumpfung	11	84,6 %	2	15,4 %	0,023
Geruchsstörungen	8	61,5 %	5	38,5 %	0,582
Venenthrombose	5	45,5 %	6	54,5 %	0,758
Diabetes Mellitus	6	66,7 %	3	33,3 %	0,508

Tabelle 4: Einteilung der Komorbiditäten nach Geschlecht.

4.1.3 Verteilung von Komorbiditäten nach Altersgruppen

Die Personen wurden nach Altersgruppen aufgeteilt. 0,85 % von ihnen waren im Alter von 18-39 Jahren, 6,41 % im Alter von 40-49 Jahren, 27,78 % im Alter von 50-59 Jahren, 33,33 % im Alter von 60-69 Jahren, 24,36 % im Alter von 70,36 % und 7,26 % über 80 Jahre. Das mittlere Alter lag bei 63,86 Jahren. Bei vielen Erkrankungen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede der Prävalenz gefunden. Bei arterieller Hypertonie, Arthrose von Hüfte/Knie/Wirbelsäule, chronischer Bronchitis, Hyperlipidämie, Hörstörungen, Herzrhythmusstörungen, Tumorerkrankungen, Arthritiden, pAVK und KHK waren diese Unterschiede allerdings statistisch signifikant.

Tabelle siehe nächste Seite.

	30-39 Jahre		40-49 Jahre		50-59 Jahre		60-69 Jahre		70-79 Jahre		> 80 Jahre		p-Wert
	Anzahl	Anzahl als Zeiten in %	Anzahl	Anzahl als Zeiten in %	Anzahl	Anzahl als Zeiten in %	Anzahl	Anzahl als Zeiten in %	Anzahl	Anzahl als Zeiten in %	Anzahl	Anzahl als Zeiten in %	
Allergien	1	1,1 %	9	9,7 %	24	25,8 %	35	37,6 %	20	21,5 %	4	4,3 %	0,284
Bluthochdruck	0	0,0 %	2	2,4 %	19	23,2 %	31	37,8 %	18	22,0 %	12	14,6 %	0,012
Arthrose Hüfte/Knie/WS	0	0,0 %	1	1,4 %	14	20,3 %	25	36,2 %	19	27,5 %	10	14,5 %	0,013
Chron. Bronchitis	0	0,0 %	10	15,4 %	12	18,5 %	18	27,7 %	16	24,6 %	9	13,8 %	0,001
Erhöhte Blutfette / Cholesterin	0	0,0 %	4	6,8 %	13	22,0 %	19	32,2 %	17	28,8 %	6	10,2 %	0,660
Sehstörung	0	0,0 %	3	5,3 %	14	24,6 %	18	31,6 %	18	31,6 %	4	7,0 %	0,781
Osteoporose	0	0,0 %	1	1,9 %	10	19,2 %	20	38,5 %	15	28,8 %	6	11,5 %	0,202
Hörstörung	0	0,0 %	2	3,9 %	7	13,7 %	18	35,3 %	17	33,3 %	7	13,7 %	0,032
Augenerkrankung	0	0,0 %	1	2,4 %	4	9,8 %	11	26,8 %	18	43,9 %	7	17,1 %	0,000
Krampfadern	0	0,0 %	0	0,0 %	9	22,5 %	11	27,5 %	16	40,0 %	4	10,0 %	0,079
Herzrhythmusstörung	0	0,0 %	2	5,4 %	6	16,2 %	9	24,3 %	14	37,8 %	6	16,2 %	0,042
Tumorerkrankung	0	0,0 %	1	3,1 %	4	12,5 %	8	25,0 %	14	43,8 %	5	15,6 %	0,017
Refluxerkrankung / Sodbrennen	0	0,0 %	2	6,5 %	5	16,1 %	14	45,2 %	6	19,4 %	4	12,9 %	0,328
Gleichgewichtsstörung	0	0,0 %	2	7,7 %	4	15,4 %	6	23,1 %	9	34,6 %	5	19,2 %	0,082
Arthritiden	0	0,0 %	2	7,7 %	1	3,8 %	11	42,3 %	7	26,9 %	5	19,2 %	0,010
Psychische Erkrankungen	0	0,0 %	3	12,5 %	8	33,3 %	9	37,5 %	3	12,5 %	1	4,2 %	0,506
Migräne	0	0,0 %	4	17,4 %	6	26,1 %	6	26,1 %	6	26,1 %	1	4,3 %	0,383
Überfunktion SD / NSD	0	0,0 %	2	9,1 %	5	22,7 %	7	31,8 %	6	27,3 %	2	9,1 %	0,912
Gallenblasenentzündung / Gallensteine	0	0,0 %	0	0,0 %	6	33,3 %	7	38,9 %	4	22,2 %	1	5,6 %	0,593
Durchblutungsstörung Beine	0	0,0 %	0	0,0 %	1	5,3 %	7	36,8 %	7	36,8 %	4	21,1 %	0,029
Gicht oder Harnsäureerhöhung	0	0,0 %	0	0,0 %	4	22,2 %	5	27,8 %	7	38,9 %	2	11,1 %	0,581
Gastritis	0	0,0 %	3	16,7 %	2	11,1 %	8	44,4 %	4	22,2 %	1	5,6 %	0,247
Durchblutungsstörung Herz	0	0,0 %	0	0,0 %	1	5,6 %	6	33,3 %	7	38,9 %	4	22,2 %	0,029
Herzschwäche	0	0,0 %	0	0,0 %	3	18,8 %	3	18,8 %	8	50,0 %	2	12,5 %	0,166
Unterfunktion SD	0	0,0 %	0	0,0 %	5	35,7 %	5	35,7 %	3	21,4 %	1	7,1 %	0,960
Neurodermitis	0	0,0 %	1	7,7 %	3	23,1 %	5	38,5 %	3	23,1 %	1	7,7 %	0,981
Leberschrumpfung	0	0,0 %	0	0,0 %	4	30,8 %	5	38,5 %	4	30,8 %	0	0,0 %	0,916
Geruchsstörungen	0	0,0 %	0	0,0 %	5	38,5 %	5	38,5 %	3	23,1 %	0	0,0 %	0,881
Venenthrombose	0	0,0 %	0	0,0 %	3	27,3 %	5	45,5 %	2	18,2 %	1	9,1 %	0,920
Diabetes Mellitus	0	0,0 %	0	0,0 %	5	55,6 %	1	11,1 %	1	11,1 %	2	22,2 %	0,140

Tabelle 5: Einteilung der Komorbiditäten nach Altersgruppen.

4.1.4 Verteilung von Komorbiditäten nach Risikogruppe

In der vorliegenden Arbeit waren 55,62 % der Personen der Risikogruppe A/B zuzuordnen und 44,38 % der Risikogruppe C/D. Hier konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit mehreren Exazerbationen oder schwieriger Exazerbationen eine erhöhte Prävalenz von Arthrose von Hüfte/Knie/Wirbelsäule (57,4 % vs. 42,6 %), chronischer Bronchitis (67,9 % vs. 32,1 %), Hyperlipidämie (53,3 % vs. 46,7 %) und pAVK (71,4 % vs. 28,6 %) haben. Die anderen Erkrankungen wiesen keine statistischen Unterschiede bezüglich der Prävalenz auf.

	Gruppe A/B		Gruppe C/D		p-Wert
	Anzahl	Anzahl als Zeilen in %	Anzahl	Anzahl als Zeilen in %	
Allergien	41	60,3 %	27	39,7 %	0,354
Bluthochdruck	26	42,6 %	35	57,4 %	0,017
Arthrose Hüfte/Knie/WS	20	42,6 %	27	57,4 %	0,041
Chron. Bronchitis	17	32,1 %	36	67,9 %	0,000
Erhöhte Blutfette / Cholesterin	21	46,7 %	24	53,3 %	0,170
Sehstörung	23	53,5 %	20	46,5 %	0,860
Osteoporose	18	43,9 %	23	56,1 %	0,107
Hörstörung	16	47,1 %	18	52,9 %	0,338
Augenerkrankung	21	65,6 %	11	34,4 %	0,242
Krampfadern	18	52,9 %	16	47,1 %	0,848
Herzrhythmusstörung	12	42,9 %	16	57,1 %	0,152
Tumorerkrankung	18	66,7 %	9	33,3 %	0,293
Refluxerkrankung / Sodbrennen	8	38,1 %	13	61,9 %	0,104
Gleichgewichtsstörung	5	35,7 %	9	64,3 %	0,162
Arthritiden	9	45,0 %	11	55,0 %	0,346
Psychische Erkrankungen	11	52,4 %	10	47,6 %	0,817
Migräne	7	41,2 %	10	58,8 %	0,305
Überfunktion SD / NSD	9	52,9 %	8	47,1 %	1,000
Gallenblasenentzündung / Gallensteine	5	38,5 %	8	61,5 %	0,250
Durchblutungsstörung Beine	4	28,6 %	10	71,4 %	0,048
Gicht oder Harnsäureerhöhung	7	53,8 %	6	46,2 %	1,000
Gastritis	5	35,7 %	9	64,3 %	0,162
Durchblutungsstörung Herz	5	33,3 %	10	66,7 %	0,102

Herzschwäche	3	27,3 %	8	72,7 %	0,064
Unterfunktion SD	4	44,4 %	5	55,6 %	0,513
Neurodermitis	5	45,5 %	6	54,5 %	0,542
Leberschrumpfung	5	41,7 %	7	58,3 %	0,375
Geruchsstörungen	5	71,4 %	2	28,6 %	0,465
Venenthrombose	4	50,0 %	4	50,0 %	1,000
Diabetes Mellitus	3	60,0 %	2	40,0 %	1,000

Tabelle 6: Einteilung der Komorbiditäten nach Risikogruppen.

4.1.5 Verteilung von Komorbiditäten nach GOLD-Stadien

In der Untersuchung waren 15,34 % der Personen dem GOLD-Stadium 0 zuzuordnen. 16,4 % Stadium I, 35,98 % Stadium II; 25,93 % Stadium III und 6,35 % Stadium IV. Mehr als die Hälfte der Patienten befanden sich in Stadium II oder III. Die Allergien traten am häufigsten in Stadium III mit 37,3 % auf, viel mehr als die erwartete Prävalenz von 25,93 %. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Bei GERD wurde eine statistisch signifikante erhöhte Prävalenz in Stadium II, III und IV gefunden. Bei anderen Erkrankungen waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

	GOLD 0		GOLD I		GOLD II		GOLD III		GOLD IV		p-Wert
	Anzahl	Anzahl als Zeilen in %	Anzahl	Anzahl als Zeilen in %	Anzahl	Anzahl als Zeilen in %	Anzahl	Anzahl als Zeilen in %	Anzahl	Anzahl als Zeilen in %	
Allergien	14	18,7 %	8	10,7 %	21	28,0 %	28	37,3 %	4	5,3 %	0,018
Bluthochdruck	10	14,7 %	12	17,6 %	26	38,2 %	19	27,9 %	1	1,5 %	0,332
Arthrose Hüfte/Knie/WS	7	12,3 %	6	10,5 %	18	31,6 %	22	38,6 %	4	7,0 %	0,112
Chron. Bronchitis	7	13,2 %	11	20,8 %	22	41,5 %	10	18,9 %	3	5,7 %	0,537
Erhöhte Blutfette / Cholesterin	7	14,9 %	9	19,1 %	17	36,2 %	11	23,4 %	3	6,4 %	0,977
Sehstörung	5	11,6 %	5	11,6 %	16	37,2 %	15	34,9 %	2	4,7 %	0,568
Osteoporose	2	4,8 %	5	11,9 %	18	42,9 %	15	35,7 %	2	4,8 %	0,099
Hörstörung	5	11,9 %	7	16,7 %	16	38,1 %	12	28,6 %	2	4,8 %	0,957
Augenerkrankung	3	9,4 %	4	12,5 %	11	34,4 %	13	40,6 %	1	3,1 %	0,355
Krampfadem	5	13,2 %	3	7,9 %	13	34,2 %	15	39,5 %	2	5,3 %	0,243
Herzrhythmusstörung	5	17,2 %	4	13,8 %	9	31,0 %	10	34,5 %	1	3,4 %	0,812
Tumorerkrankung	5	20,8 %	2	8,3 %	10	41,7 %	6	25,0 %	1	4,2 %	0,768
Refluxerkrankung / Sodbrennen	2	8,3 %	0	0,0 %	10	41,7 %	9	37,5 %	3	12,5 %	0,032
Gleichgewichtsstörung	5	29,4 %	0	0,0 %	6	35,3 %	6	35,3 %	0	0,0 %	0,107
Arthritiden	3	13,0 %	1	4,3 %	7	30,4 %	11	47,8 %	1	4,3 %	0,128
Psychische Erkrankungen	1	5,9 %	3	17,6 %	7	41,2 %	3	17,6 %	3	17,6 %	0,270
Migräne	3	15,8 %	3	15,8 %	9	47,4 %	3	15,8 %	1	5,3 %	0,834
Überfunktion SD / NSD	3	15,0 %	2	10,0 %	5	25,0 %	7	35,0 %	3	15,0 %	0,310
Gallenblasenentzündung / Gallensteine	2	12,5 %	2	12,5 %	3	18,8 %	7	43,8 %	2	12,5 %	0,265
Durchblutungsstörung Beine	1	7,1 %	2	14,3 %	6	42,9 %	4	28,6 %	1	7,1 %	0,943

Gicht oder Harnsäureerhöhung	2	13,3 %	2	13,3 %	5	33,3 %	4	26,7 %	2	13,3 %	0,814
Gastritis	2	14,3 %	0	0,0 %	7	50,0 %	4	28,6 %	1	7,1 %	0,411
Durchblutungsstörung Herz	1	7,1 %	3	21,4 %	2	14,3 %	8	57,1 %	0	0,0 %	0,688
Herzschwäche	2	15,4 %	3	23,1 %	6	46,2 %	2	15,4 %	0	0,0 %	0,765
Unterfunktion SD	1	7,1 %	2	14,3 %	5	35,7 %	6	42,9 %	0	0,0 %	0,661
Neurodermitis	2	18,2 %	0	0,0 %	4	36,4 %	4	36,4 %	1	9,1 %	0,533
Leberschrumpfung	1	11,1 %	2	22,2 %	5	55,6 %	1	11,1 %	0	0,0 %	0,767
Geruchsstörungen	2	22,2 %	1	11,1 %	3	33,3 %	3	33,3 %	0	0,0 %	0,927
Venenthrombose	1	12,5 %	0	0,0 %	3	37,5 %	2	25,0 %	2	25,0 %	0,213
Diabetes Mellitus	2	25,0 %	2	25,0 %	2	25,0 %	2	25,0 %	0	0,0 %	0,843

Tabelle 7: Einteilung der Komorbiditäten nach GOLD-Stadien.

4.1.6 Verteilung von Komorbiditäten nach Augmentations-Status

Personen der teilnehmenden Studie waren zu 56,71 % unter Augmentation. Der Augmentationsstatus spielte keine Rolle in der Aufteilung von Komorbiditäten, da sie statistisch nicht signifikant sind.

	Substitution aktuell				p-Wert
	Anzahl	Nein Anzahl als Zeilen in %	Anzahl	Ja Anzahl als Zielen in %	
Allergien	44	47,8 %	48	52,2 %	0,463
Bluthochdruck	29	34,5 %	55	65,5 %	0,885
Arthrose Hüfte/Knie/WS	34	50,0 %	34	50,0 %	0,390
Chron. Bronchitis	25	38,5 %	40	61,5 %	0,596
Erhöhte Blutfette / Cholesterin	24	41,4 %	34	58,6 %	0,914
Sehstörung	21	37,5 %	35	62,5 %	0,598
Osteoporose	21	41,2 %	30	58,8 %	0,680
Hörstörung	18	36,7 %	31	63,3 %	0,378
Augenerkrankung	12	30,0 %	28	70,0 %	0,071
Krampfadern	13	33,3 %	26	66,7 %	0,181
Herzrhythmusstörung	16	42,1 %	22	57,9 %	0,832
Tumorerkrankung	13	40,6 %	19	59,4 %	0,876
Refluxerkrankung / Sodbrennen	13	41,9 %	18	58,1 %	0,937
Gleichgewichtsstörung	13	52,0 %	12	48,0 %	0,384
Arthritiden	13	52,0 %	12	48,0 %	0,384
Psychische Erkrankungen	10	43,5 %	13	56,5 %	0,678
Migräne	13	56,5 %	10	43,5 %	0,339
Überfunktion SD / NSD	11	50,0 %	11	50,0 %	0,738
Gallenblasenentzündung / Gallensteine	7	36,8 %	12	63,2 %	0,436

Durchblutungsstörung Beine	8	42,1 %	11	57,9 %	1,000
Gicht oder Harnsäureerhöhung	6	33,3 %	12	66,7 %	0,667
Gastritis	10	55,6 %	8	44,4 %	0,582
Durchblutungsstörung Herz	6	33,3 %	12	66,7 %	0,667
Herzschwäche	6	40,0 %	9	60,0 %	0,470
Unterfunktion SD	5	35,7 %	9	64,3 %	0,719
Neurodermitis	6	46,2 %	7	53,8 %	1,000
Leberschrumpfung	7	53,8 %	6	46,2 %	0,699
Geruchsstörungen	5	38,5 %	8	61,5 %	0,844
Venenthrombose	3	27,3 %	8	72,7 %	0,518
Diabetes Mellitus	4	44,4 %	5	55,6 %	1,000

Tabelle 8: Einteilung der Komorbiditäten nach Augmentationsstatus.

4.2 Uni- und multivariate Analyse von Einflussvariablen auf die Lebensqualität

4.2.1 Uni- und multivariate Analyse von Einflussvariablen auf den CAT-Score

In der univariaten linearen Regression wurde als abhängige Variable der CAT-Score genommen. Die Komorbiditäten wurden entweder durch MCI erfasst, oder es wurden die acht häufigsten Erkrankungen genommen. Es wurde die Korrelation von abhängigen Variablen mit unabhängigen Variablen wie Alter, BMI, Geschlecht, Packungsjahre, FEV1, TLC (%), DLCO (%), MCI, Risikogruppe, Allergien, Bluthochdruck, Arthrose von Hüfte/Knie/Wirbelsäule, chronischer Bronchitis, Hyperlipidämie, Osteoporose und Hörstörung untersucht. Dabei zeigte sich eine schwache Korrelation bei Alter, Geschlecht, FEV1, TLC (%), DLCO (%), MCI, Risikogruppe, Bluthochdruck, Arthrose von Hüfte/Knie/Wirbelsäule, chronischer Bronchitis und Hyperlipidämie. In der multiplen linearen Regression wurde der Einfluss von o. g. Variablen auf den CAT-Score gemessen. Wenn die Komorbiditäten von MCI erfasst wurden, ergaben sich als statistisch relevante Einflussvariablen DLCO % (standardisierter Beta-Koeffizient -0,439), MCI (standardisierter Beta-Koeffizient 0,435) und die Risikogruppe (standardisierter Beta-Koeffizient 0,191). Das korrigierte R-Quadrat lag bei 0,523. In der multiplen linearen Regression für einzelne Erkrankungen wurden die Erkrankungen sowie die anderen Variablen genommen, die in der univariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf den CAT-Score hatten. Dabei zeigten sich als signifikante Einflussvariablen TLC % (standardisierter Beta-Koeffizient -0,425), Chronische Bronchitis (standardisierter Beta-Koeffizient 0,303) und die Risikogruppe (standardisierter Beta-Koeffizient 0,241). Das korrigierte R-Quadrat lag bei 0,442.

Einflussvariable	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert
<i>Alter</i>	0,068	0,000
BMI	- 0,001	0,345
<i>Geschlecht</i>	0,017	0,030
Packungsjahre	- 0,007	0,977
FEV1	0,227	0,000
<i>TLC (%)</i>	0,146	0,000
<i>DLCO (%)</i>	0,109	0,000
<i>MCI</i>	0,148	0,000
<i>Risikogruppe</i>	0,169	0,000
Allergien	0,001	0,292
<i>Bluthochdruck</i>	0,062	0,000
<i>Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule</i>	0,026	0,011
<i>Chronische Bronchitis</i>	0,156	0,000
<i>Hyperlipidämie</i>	0,071	0,000
Sehstörung	0,026	0,011
Osteoporose	0,044	0,001
Hörstörung	0,014	0,045

Tabelle 9: Univariate lineare Regression für CAT-Score.

R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert	n
0,548	0,523	0,000	59

Tabelle 10: Multiple lineare Regression für CAT-Score. Komorbiditäten durch MCI erfasst. Korrigiertes R-Quadrat

Einflussvariable	Standardisierte Beta-Koeffizienten	p-Wert
<i>Alter</i>	- 0,152	0,112
<i>Geschlecht</i>	- 0,145	0,110
<i>TLC (%)</i>	- 0,020	0,963
<i>FEV1</i>	- 0,232	0,085
<i>DLCO (%)</i>	- 0,439	0,000
<i>MCI</i>	0,435	0,000
<i>Risikogruppe</i>	0,191	0,048

Tabelle 11: Multiple lineare Regression für CAT-Score, standardisierten Beta-Koeffizienten.

R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert	n
0,471	0,442	0,000	59

Tabelle 12: Multiple lineare Regression für CAT-Score bei einzelnen Komorbiditäten. Korrigiertes R-Quadrat.

Einflussvariable	Standardisierte Beta-Koeffizienten	p-Wert
Alter	- 0,023	0,831
Geschlecht	- 0,068	0,496
TLC (%)	- 0,425	0,000
DLCO (%)	0,063	0,890
FEV1	- 0,249	0,088
Risikogruppe	0,241	0,020
Bluthochdruck	0,178	0,096
Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule	0,079	0,433
Chronische Bronchitis	0,303	0,005
Hyperlipidämie	0,088	0,970

Tabelle 13: Multiple lineare Regression für CAT-Score bei einzelnen Komorbiditäten. Standardisierten Beta-Koeffizienten.

4.2.2 Uni- und multivariate Analyse von Einflussvariablen auf den mMRC-Score

In der univariaten linearen Regression wurde eine Korrelation von Alter, FEV1, TLC (%), DLCO (%), MCI, Risikogruppe, Allergien, Bluthochdruck, Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule und chronischer Bronchitis mit dem mMRC-Score gefunden. Eine statistisch signifikante Korrelation von BMI, Geschlecht, Packungsjahre, Hyperlipidämie, Sehstörung und Hörstörung mit dem mMRC-Score konnte nicht nachgewiesen werden. In der multiplen linearen Regression wurden für den mMRC-Score die Komorbiditäten durch MCI erfasst. Dabei zeigten sich als signifikante Einflussvariablen FEV1 (standardisierter Beta-Koeffizient -0,326), TLC (%) (standardisierter Beta-Koeffizient -0,382), MCI (standardisierter Beta-Koeffizient 0,275) und Risikogruppe (standardisierter Beta-Koeffizient 0,227). Das korrigierte R-Quadrat lag bei 0,704.

Wenn an der multiplen Regression anstatt MCI die einzelnen Komorbiditäten (Bluthochdruck, Arthrose von Knie/Hüfte/Wirbelsäule, chronische Bronchitis, Osteoporose, Allergien) genommen wurde, ergab sich eine signifikante Korrelation von FEV1 (standardisierter Beta-Koeffizient -0,330), TLC % (standardisierter Beta-Koeffizient -0,431), Risikogruppe (standardisierter Beta-Koeffizient 0,241), Bluthochdruck (standardisierter Beta-Koeffizient 0,175). Das korrigierte R-Quadrat lag bei 0,662.

Einflussvariable	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert
Alter	0,080	0,000
BMI	0,002	0,229
Geschlecht	0,005	0,159
Packungsjahre	0,005	0,217
FEV1	0,400	0,000
TLC (%)	0,386	0,000
DLCO (%)	0,330	0,000
MCI	0,071	0,000
Risikogruppe	0,146	0,000
Allergien	0,027	0,013
Bluthochdruck	0,048	0,001

<i>Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule</i>	0,025	0,017
<i>Chronische Bronchitis</i>	0,033	0,007
Hyperlipidämie	- 0,003	0,556
Sehstörung	- 0,004	0,654
<i>Osteoporose</i>	0,028	0,012
Hörstörung	0,003	0,222

Tabelle 14: Univariate lineare Regression für mMRC-Score.

R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert	n
0,727	0,704	0,000	52

Tabelle 15: Multiple lineare Regression für mMRC-Score. Komorbiditäten durch MCI erfasst. Korrigiertes R-Quadrat.

Einflussvariable	Standardisierte Beta-Koeffizienten	p-Wert
Alter	- 0,087	0,331
FEV1	- 0,326	0,006
TLC (%)	- 0,382	0,002
DLCO (%)	- 0,369	0,356
MCI	0,275	0,001
Risikogruppe	0,227	0,007

Tabelle 16: Multiple lineare Regression für mMRC Score mit standardisierten Beta-Koeffizienten.

R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert	n
0,688	0,662	0,000	52

Tabelle 17: Multiple lineare Regression für mMRC-Score bei einzelnen Komorbiditäten. Korrigiertes R-Quadrat.

Einflussvariable	Standardisierte Beta-Koeffizienten	p-Wert
Alter	0,009	0,924
FEV1	- 0,330	0,009
<i>TLC (%)</i>	- 0,431	0,001
DLCO (%)	0,425	0,324
<i>Risikogruppe</i>	0,241	0,006
<i>Bluthochdruck</i>	0,175	0,043
<i>Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule</i>	0,048	0,582
<i>Chronische Bronchitis</i>	0,035	0,707
<i>Osteoporose</i>	0,105	0,214
<i>Allergien</i>	0,005	0,956

Tabelle 18: Multiple lineare Regression für mMRC-Score bei einzelnen Komorbiditäten. Standardisierte Beta-Koeffizienten.

4.2.3 Uni- und multivariate Analyse von Einflussvariablen auf das SGRQ

In der univariaten linearen Regression ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen Alter, Geschlecht, FEV1, TLC (%), DLCO (%), MCI, Risikogruppe Bluthochdruck, Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule, chronischer Bronchitis, Hyperlipidämie, Sehstörung und Osteoporose mit SGRQ-Score. Bei BMI, Allergien, Packungsjahre und Hörstörung konnte keinen Zusammenhang mit dem SGRQ-Score gefunden werden. In der multiplen linearen Regression wurde eine signifikante Korrelation zwischen der abhängigen Variabel des SGRQ-Scores und den unabhängigen Variablen Geschlecht (standardisierter Beta-Koeffizient -0,315), FEV1 (standardisierter Beta-Koeffizient -0,590), MCI (standardisierter Beta-Koeffizient 0,345) und Risikogruppe (standardisierter Beta-Koeffizient 0,252) gefunden. Das korrigierte R-Quadrat lag bei 0,699. In der anderen multiplen linearen Regression mit Komorbiditäten statt MCI wurde eine Korrelation von Geschlecht (standardisierter Beta-Koeffizient -0,301), FEV1 (standardisierter Beta-Koeffizient -0,585), Risikogruppe (standardisierter Beta-Koeffizient 0,305) und chronischer Bronchitis (standardisierter Beta-Koeffizient 0,224) mit SGRQ-Score nachgewiesen. Das korrigierte R-Quadrat lag bei 0,634.

Einflussvariable	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert
Alter	0,122	0,000
BMI	0,000	0,325
Geschlecht	0,026	0,012
Packungsjahre	- 0,007	0,741
FEV1	0,400	0,000
TLC (%)	0,244	0,000
DLCO (%)	0,217	0,000
MCI	0,161	0,000
Risikogruppe	0,203	0,000
Allergien	- 0,002	0,479
Bluthochdruck	0,080	0,000
Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule	0,029	0,008
Chronische Bronchitis	0,154	0,000
Hyperlipidämie	0,018	0,029
Sehstörung	0,022	0,019
Osteoporose	0,020	0,023
Hörstörung	0,011	0,074

Tabelle 19: Univariante lineare Regression für SGRQ-Score.

R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert	n
0,720	0,699	0,000	57

Tabelle 20: Multiple lineare Regression für SGRQ-Score. Komorbiditäten durch MCI erfasst. Korrigiertes R-Quadrat.

Einflussvariable	Standardisierte Beta-Koeffizienten	p-Wert
Alter	- 0,090	0,296
Geschlecht	- 0,315	0,000
FEV1	- 0,590	0,000
TLC (%)	- 0,152	0,195
DLCO (%)	- 0,164	0,733
MCI	0,345	0,000
Risikogruppe	0,252	0,002

Tabelle 21: Multiple lineare Regression für SGRQ-Score mit standardisierten Beta-Koeffizienten.

R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert	n
0,660	0,634	0,000	57

Tabelle 22: multiple lineare Regression für SGRQ-Score bei einzelnen Komorbiditäten. Korrigiertes R-Quadrat.

Einflussvariable	Standardisierte Beta-Koeffizienten	p-Wert
Alter	- 0,007	0,933
Geschlecht	- 0,301	0,001
FEV1	- 0,585	0,000
TLC (%)	- 0,158	0,224
DLCO (%)	- 0,136	0,267
Risikogruppe	0,305	0,001
Bluthochdruck	0,132	0,143
Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule	0,056	0,510
Chronische Bronchitis	0,224	0,012
Hyperlipidämie	0,047	0,567
Sehstörung	0,092	0,260
Osteoporose	0,045	0,597

Tabelle 23: Multiple lineare Regression für SGRQ-Score bei einzelnen Komorbiditäten. Standardisierte Beta-Koeffizienten.

4.2.4 Uni- und multivariate Analyse von Einflussvariablen auf den EQ5D5L-Index

In der univariaten linearen Regression wurde eine Korrelation von EQ5D5L-Indexen mit unabhängigen Variablen wie Alter, Geschlecht, FEV1, TLC (%), DLCO (%), MCI, Risikogruppe, Bluthochdruck, Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule, chronische Bronchitis, Hyperlipidämie, Sehstörung, Osteoporose und Hörstörung dokumentiert. Bei BMI, Packungsjahre und Allergien war dies nicht der Fall. Die statistisch signifikanten Einflussvariablen in der univariaten linearen Regression wurden in der multiplen linearen Regression eingeschlossen. Wenn die Komorbiditäten durch MCI erfasst wurde, blieben als statistisch relevante Einflussvariablen nur TLC % (standardisierter Beta-Koeffizient 0,380) und MCI (standardisierter Beta-Koeffizient -0,506). Das korrigierte R-Quadrat lag bei 0,459. Wenn die Komorbiditäten als einzelne Erkrankungen eingeschlossen wurden, blieben als statistische relevante Einflussvariablen TLC % (standardisierter Beta-Koeffizient 0,424), Risikogruppe (standardisierter

Beta-Koeffizient -0,230) und Bluthochdruck (standardisierter Beta-Koeffizient -0,246). Dabei zeigte sich ein korrigiertes R-Quadrat von 0,346.

Einflussvariable	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert
Alter	0,085	0,000
BMI	0,008	0,102
Geschlecht	0,018	0,028
Packungsjahre	- 0,007	0,820
FEV1	0,131	0,000
TLC (%)	0,141	0,001
DLCO (%)	0,120	0,000
MCI	0,151	0,000
Risikogruppe	0,133	0,000
Allergien	0,000	0,298
Bluthochdruck	0,063	0,000
Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule	0,046	0,001
Chronische Bronchitis	0,048	0,001
Hyperlipidämie	0,021	0,020
Sehstörung	0,027	0,010
Osteoporose	0,085	0,000
Hörstörung	0,021	0,019

Tabelle 24: Univariate lineare Regression für EQ5D5L-Index.

R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert	n
0,477	0,459	0,000	59

Tabelle 25: Multiple lineare Regression für EQ5D5L-Index. Komorbiditäten durch MCI erfasst. Korrigiertes R-Quadrat.

Einflussvariable	Standardisierte Beta-Koeffizienten	p-Wert
Alter	0,181	0,104
Geschlecht	0,100	0,306
FEV1	- 0,087	0,549
TLC (%)	0,380	0,000
DLCO (%)	0,119	0,794
MCI	- 0,506	0,000
Risikogruppe	0,179	0,770

Tabelle 26: Multiple lineare Regression für EQ5D5L-Index mit standardisierten Beta-Koeffizienten.

R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert	n
0,379	0,346	0,000	59

Tabelle 27: Multiple lineare Regression für EQ5D5L-Index bei einzelnen Komorbiditäten. Korrigiertes R-Quadrat.

Einflussvariable	Standardisierte Beta-Koeffizienten	p-Wert
Alter	0,026	0,819
Geschlecht	0,081	0,456
FEV1	- 0,068	0,669
TLC (%)	0,424	0,000
DLCO (%)	- 0,373	0,453
Risikogruppe	- 0,230	0,045
Bluthochdruck	- 0,246	0,031
Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule	- 0,091	0,423
Chronische Bronchitis	- 0,115	0,335
Hyperlipidämie	- 0,167	0,118
Sehstörung	- 0,139	0,201
Osteoporose	- 0,123	0,269
Hörstörung	- 0,099	0,369

Tabelle 28: Multiple lineare Regression für EQ5D5L-Index bei einzelnen Komorbiditäten. Standardisierten Beta-Koeffizienten.

4.2.5 Uni- und multivariate Analyse von Einflussvariablen auf die EQ-VAS

In der univariaten linearen Regression wurde eine Korrelation von Alter, Geschlecht, FEV1, TLC (%), DLCO (%), MCI, Risikogruppe, Bluthochdruck, chronischer Bronchitis, Hyperlipidämie, Osteoporose mit EQ-VAS gefunden. Bei BMI, Packungsjahre, Allergien, Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule, Sehstörung, Hörstörung wurde keine Korrelation mit EQ-VAS gefunden. In der multiplen linearen Regression zeigten sich als relevante Einflussvariablen nur der TLC % (standardisierter Beta-Koeffizient 0,517) und MCI (standardisierter Beta-Koeffizient -0,358). Dabei lag das korrigierte R-Quadrat bei 0,451. Die einzelnen Erkrankungen zeigten sich nicht als signifikant in der multiplen linearen Regression. Dabei war die einzige signifikante Einflussvariable TLC % (standardisierter Beta-Koeffizient 0,589). In diesem Fall lag das korrigierte R-Quadrat bei 0,336.

Einflussvariable	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert
<i>Alter</i>	<i>0,064</i>	<i>0,000</i>
BMI	0,000	0,345
<i>Geschlecht</i>	<i>0,055</i>	<i>0,000</i>
Packungsjahre	0,013	0,091
<i>FEV1</i>	<i>0,250</i>	<i>0,000</i>
<i>TLC (%)</i>	<i>0,219</i>	<i>0,000</i>
<i>DLCO (%)</i>	<i>0,156</i>	<i>0,000</i>
<i>MCI</i>	<i>0,092</i>	<i>0,000</i>
<i>Risikogruppe</i>	<i>0,132</i>	<i>0,000</i>
Allergien	0,000	0,359
<i>Bluthochdruck</i>	<i>0,056</i>	<i>0,000</i>
Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule	0,016	0,033
<i>Chronische Bronchitis</i>	<i>0,049</i>	<i>0,000</i>
<i>Hyperlipidämie</i>	<i>0,037</i>	<i>0,002</i>
Sehstörung	- 0,002	0,428
<i>Osteoporose</i>	<i>0,030</i>	<i>0,005</i>
Hörstörung	0,011	0,067

Tabelle 29: Univariante lineare Regression für EQ-VAS-Score.

R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert	n
0,470	0,451	0,000	60

Tabelle 30: Multiple lineare Regression für EQ-VAS-Index. Komorbiditäten durch MCI erfasst. Korrigiertes R-Quadrat.

Einflussvariable	Standardisierte Beta-Koeffizienten	p-Wert
Alter	0,108	0,334
Geschlecht	0,119	0,221
FEV1	0,093	0,522
TLC (%)	0,517	0,000
DLCO (%)	- 0,377	0,406
MCI	- 0,358	0,001
Risikogruppe	- 0,075	0,459

Tabelle 31: Multiple lineare Regression für EQ5D5L-Index mit standardisierten Beta-Koeffizienten.

R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert	n
0,347	0,336	0,000	60

Tabelle 32: Multiple lineare Regression für EQ-VAS-Index bei einzelnen Komorbiditäten. Korrigiertes R-Quadrat.

Einflussvariable	Standardisierte Beta-Koeffizienten	p-Wert
Alter	- 0,075	0,495
Geschlecht	0,087	0,418
FEV1	0,131	0,407
TLC (%)	0,589	0,000
DLCO (%)	- 0,711	0,142
Risikogruppe	0,170	0,111
Bluthochdruck	- 0,158	0,136
Chronische Bronchitis	- 0,124	0,263
Hyperlipidämie	- 0,205	0,051
Osteoporose	- 0,164	0,123

Tabelle 33: Multiple lineare Regression für EQ-VAS-Index bei einzelnen Komorbiditäten mit standardisierten Beta-Koeffizienten.

4.2.6 Uni- und multivariate Analyse von Einflussvariablen auf den BSA-Fragebogen

4.2.6.1 BSA-Index für Bewegungsaktivität im Beruf

In der univariaten linearen Regression konnte keine Korrelation zwischen Alter, BMI, Geschlecht, Packungsjahren, FEV1, TLC (%), DLCO (%), MCI, Risikogruppe, Allergien, Bluthochdruck, Arthrose von Hüfte/Knie/Wirbelsäule, chronischer Bronchitis, Hyperlipidämie, Osteoporose und Hörstörung mit BSA-Index für Bewegungsaktivität im Beruf nachgewiesen werden.

Einflussvariable	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert
Alter	- 0,010	0,817
BMI	- 0,007	0,558
Geschlecht	0,000	0,309
Packungsjahre	- 0,016	0,841
FEV1	- 0,012	0,985
TLC (%)	- 0,029	0,623
DLCO (%)	- 0,006	0,368
MCI	- 0,007	0,582
Risikogruppe	0,019	0,119
Allergien	- 0,010	0,887
Bluthochdruck	- 0,008	0,643
Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule	- 0,007	0,586
Chronische Bronchitis	- 0,007	0,583
Hyperlipidämie	- 0,005	0,457
Sehstörung	- 0,004	0,444
Osteoporose	- 0,003	0,404
Hörstörung	- 0,019	0,095

Tabelle 34: Univariate lineare Regression für BSA-Index bei Bewegungsaktivität im Beruf.

4.2.6.2 BSA-Index für Bewegungsaktivität in der Freizeit

In der univariaten linearen Regression zeigte sich eine sehr schwache Korrelation von FEV1 (korrigiertes R-Quadrat 0,042) und chronischer Bronchitis (korrigiertes R-Quadrat) 0,030) mit BSA-Index für Bewegungsaktivität in der Freizeit. Die beiden Einflussvariablen zeigten sich als statistisch signifikant, auch in der multiplen linearen Regression.

Einflussvariable	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert
Alter	- 0,006	0,693
BMI	- 0,003	0,464
Geschlecht	0,008	0,145
Packungsjahre	0,014	0,123
FEV1	0,042	0,012
TLC (%)	- 0,003	0,368
DLCO (%)	- 0,007	0,517
MCI	- 0,001	0,362
Risikogruppe	0,014	0,096
Allergien	- 0,007	0,988
Bluthochdruck	- 0,006	0,909
Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule	- 0,005	0,668
Chronische Bronchitis	0,030	0,017
Hyperlipidämie	- 0,006	0,777
Sehstörung	- 0,003	0,475
Osteoporose	0,003	0,222
Hörstörung	- 0,003	0,446

Tabelle 35: Univariate lineare Regression für BSA-Index bei Bewegungsaktivität in der Freizeit.

R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert	n
0,085	0,070	0,004	127

Tabelle 36: Multiple lineare Regression für BSA-Index bei Bewegungsaktivität in der Freizeit bei einzelnen Komorbiditäten. Korrigiertes R-Quadrat.

Einflussvariable	Standardisierte Beta-Koeffizienten	p-Wert
FEV1	0,203	0,020
Chronische Bronchitis	- 0,189	0,030

Tabelle 37: Multiple lineare Regression für BSA-Index bei Bewegungsaktivität in der Freizeit bei einzelnen Komorbiditäten. Standardisierte Beta-Koeffizienten.

4.2.6.3 BSA-Index beim Treppensteigen

In der univariaten linearen Regression ergab sich eine sehr schwache Korrelation von Risikogruppe (korrigiertes R-Quadrat 0,034), Allergien (korrigiertes R-Quadrat 0,022) und chronischer Bronchitis mit BSA-Index beim Treppensteigen. In der multiplen linearen Regression zeigten sich als relevante Einflussvariablen nur Allergien und chronische Bronchitis.

Einflussvariable	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert
Alter	- 0,005	0,608
BMI	- 0,006	0,847
Geschlecht	- 0,003	0,485
Packungsjahre	- 0,010	0,978
FEV1	0,018	0,068
TLC (%)	- 0,012	0,561
DLCO (%)	- 0,003	0,536
MCI	0,008	0,127
Risikogruppe	0,034	0,019
Allergien	0,022	0,033
Bluthochdruck	0,004	0,203
Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule	- 0,002	0,368
Chronische Bronchitis	0,044	0,005
Hyperlipidämie	- 0,001	0,353
Sehstörung	0,008	0,132
Osteoporose	- 0,005	0,685
Hörstörung	- 0,003	0,445

Tabelle 38: Univariante lineare Regression für BSA-Index beim Treppensteigen.

R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert	n
0,091	0,077	0,011	133

Tabelle 39: Multiple lineare Regression für BSA-Index beim Treppensteigen bei einzelnen Komorbiditäten. Korrigiertes R-Quadrat.

Einflussvariable	Standardisierte Beta-Koeffizienten	p-Wert
Risikogruppe	- 0,127	0,865
Allergien	0,209	0,013
Chronische Bronchitis	- 0,222	0,009

Tabelle 40: Multiple lineare Regression für BSA-Index beim Treppensteigen bei einzelnen Komorbiditäten. Standardisierte Beta-Koeffizienten.

4.2.6.4 BSA-Index für Sportaktivität

In der univariaten linearen Regression wurde eine sehr schwache Korrelation (korrigiertes R-Quadrat 0,049) zwischen chronischer Bronchitis und abhängiger Variable für/bei BSA-Index für Sportaktivität nachgewiesen.

Einflussvariable	Korrigiertes R-Quadrat	p-Wert
Alter	0,007	0,201
BMI	- 0,010	0,986
Geschlecht	-0,003	0,394
Packungsjahre	0,018	0,159
FEV1	0,008	0,189
TLC (%)	0,072	0,057
DLCO (%)	0,024	0,135
MCI	- 0,001	0,362
Risikogruppe	0,000	0,322
Allergien	- 0,010	0,855
Bluthochdruck	- 0,008	0,628
Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule	- 0,010	0,855
Chronische Bronchitis	0,049	0,015
Hyperlipidämie	0,001	0,302
Sehstörung	- 0,004	0,444
Osteoporose	- 0,008	0,639
Hörstörung	0,018	0,089

Tabelle 41: Univariante lineare Regression für BSA-Index für Sportaktivität.

5. Diskussion

Die aufgestellte Hypothese, dass die Komorbiditäten und die Lungenfunktion eng mit der Lebensqualität assoziiert sind, konnte bestätigt werden. Der MCI zeigte sich als sehr gutes Instrument, um die Komorbiditäten zu erfassen. In der multivariablen Regressionsanalyse waren die Komorbiditäten neben Lungenfunktion und Exazerbation als signifikante Einflussvariable zu erkennen. Die beste Korrelation fand sich bei mMRC, gefolgt von SGRQ, CAT, EQ-5D-5L und EQ-VAS.

In dieser Studie konnte eine Assoziation von Geschlecht, Alter, Exazerbationen und Lungenfunktion auf die Aufteilung von Komorbiditäten gezeigt werden. Im Gegensatz dazu ergab sich keine Korrelation zwischen Augmentationsstatus und Komorbiditätsaufteilung.

5.1 Komorbiditäten

In der vorliegenden Studie wurden die Komorbiditäten bei Patienten mit AATM untersucht. Die häufigsten Erkrankungen nach relativer Häufigkeit waren: Allergien (40,1 %), Arterielle Hypertonie (35,9 %), Arthrose von Knie/Hüfte/Wirbelsäule (29,5 %), Chronische Bronchitis (27,8 %), Hyperlipidämie (24,9 %), Sehstörung (24,1 %), Osteoporose (22,4 %) und Hörstörungen (21,5 %).

Die Komorbiditäten wurden nach verschiedenen Faktoren wie Geschlecht, Altersgruppen, Risikogruppen, Gold-Stadien, Augmentationstatus aufgeteilt.

In der Studie waren 53,42 % der Personen Männer und 46,58 % Frauen. Allergien (58,1% vs. 41,9%), Migräne (69,6 % vs. 30,4 %) und Hypothyreose (78,6 % vs. 21,4 %) traten signifikant häufiger bei Frauen auf. Im Gegensatz traten die Hyperurikämie/Gichtanfall (83,3 % vs. 16,7 %) und Leberzirrhose (84,6 % vs. 15,4 %) häufiger bei Männern auf.

Als die Personen nach Altersgruppe aufgeteilt wurden, waren 80,47 % im Alter von 40-69 Jahren. Die Arterielle Hypertonie, Arthrose von Knie/Hüfte/Wirbelsäule, Chronische Bronchitis, Hörstörungen, Augenerkrankung, Herzrhythmusstörungen, Tumorerkrankungen, Arthritiden, pAVK, KHK und zerebrale Ischämie waren wie erwartet häufiger bei hohen Altersgruppen vorzufinden.

Bei Komorbiditäten nach den GOLD-Stadien wurden keine signifikanten Unterschiede außer bei Allergien und Gastritis/GERD gefunden. Am häufigsten kamen die Allergien im Stadium III mit 37,3 % vor, die Gastritis kam im Stadium II mit 41,7 % vor.

Nach Augmentationstatus wurden keine signifikanten Unterschiede bei Komorbiditäten nachgewiesen. 56,71 % der an der Studie teilnehmenden Personen waren unter Augmentation.

Studie	Greulich et al. 2017	Fähndrich et al. 2017	Vorliegende Studie
n	590	139	237
Altersdurchschnitt	61,01	59,85	63,86
Arterielle Hypertonie	63,39 %	48,89 %	35,9 %
Herzinsuffizienz	22,03 %	0,63 %	6,8 %
KHK	20,85 %	3,30 %	7,6 %

Chronische Nierenerkrankung	12,54 %		0,84 %
Depression	16,27 %		
Psychische Erkrankung			10,1 %
Diabetes	27,29 %	6,03 %	3,8 %
GERD	23,1 %	32,08 %	13,5 %
Bronchialkarzinom	2,03 %		
Osteoporose		19,20 %	22,4 %
Schlaganfall		0,38 %	2,11 %
Migräne		16,87 %	9,7 %
Leberzirrhose		3,11 %	5,5 %
Hepatitis		1,71 %	
Gicht		6,98 %	7,6 %
Gastritis		17,63 %	7,6 %
Gastroduodenale Ulkuskrankheit		3,68 %	2,53 %
Cholezystolithiasis		20,81 %	8,4 %
Hypercholesterolämie		36,28 %	24,9 %
Herzinfarkt		0,38 %	0,84 %
Herzrhythmusstörungen		15,94 %	16 %
Allergien		40,52 %	40,1 %

Tabelle 42: Vergleich von Prävalenz der Komorbiditäten zwischen der vorliegenden Studie mit Greulich et al., 2017 und Fähndrich et al., 2017.

Bei einzelnen Komorbiditäten wurden ähnliche Prävalenzen gefunden. Die Unterschiede der Prävalenzen können durch unterschiedliche Patientenkollektive erklärt werden. Dazu gehören ein unterschiedliches mittleres Alter, Stichprobenumfang und Einschlusskriterien. Bei Fähndrich et al. wurden die Patienten eingeschlossen, bei denen die Diagnose eine COPD im Vorfeld vorhanden war. In der vorliegenden Studie lag die Prävalenz der Hypothyreose bei 5,9 %. Bei einer britischen Kohorte mit 651 Patienten (Genotyp PiZZ oder PiZNull) lag die Prävalenz bei 4 % (Stone et al., 2014). Wie in dieser Studie konnte auch hier gezeigt werden, dass die Prävalenz der Hypothyreose bei Frauen im Vergleich zu Männern erhöht war.

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der vorliegenden Studie war niedriger als bei Greulich et al. und Fähndrich et al.

Bei Patienten mit AATM-COPD wurde ein niedriges kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu nicht AATM-COPD nachgewiesen (Fähndrich et al., 2017). Die hohe Prävalenz von arterieller Hypertonie lässt sich am ehesten durch das Alter erklären. Bei verschiedenen Studien wurde entweder wenig oder kein Risiko für eine arterielle Hypertonie nachgewiesen (Kumbhare et al., 2015) (Boomsma et al., 1991) (Huggard et al., 1996).

Die Prävalenz eines Diabetes lag hier auch deutlich niedriger als bei als bei Greulich et al. und Fähndrich et al.

In einer Gruppe von 163 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurde die Diagnose von AATM 50 % häufiger als in der Kontrollgruppe festgestellt (Sandström et al., 2008). Die erhöhte Prävalenz von AATM bei Patienten mit Diabetes Typ 1 wurde ebenso beobachtet (Sandler et al., 1988). Die Assoziation von AATM und Diabetes wurde auch bei Kindern gefunden (Lisowska-Myjak et al., 2006). Die Prävalenz einer gastroduodenalen Ulkuskrankheit lag hier niedriger als bei Fähndrich et al.

In einer Studie mit 100 Patienten mit histologischen oder chirurgischen gesicherten Ulkuskrankheiten wurde die H.pylori-Serologie sowie eine AAT-Diagnostik durchgeführt. Bei Patienten mit Ulkus Duodeni war die die Prävalenz von Pi-Z mit 13,3 %, signifikant erhöhter als im Durchschnitt mit 4,7 % der Normalbevölkerung. Diese Unterschiede konnten bei Patienten mit Magenulkus nicht gefunden werden. Die Serologie für H.pylori war mit 76 % bei PiZ-Trägern und mit 61 % bei nicht PiZ-Träger positiv (A. N. Elzouki et al., 2000). Eine Korrelation zwischen Ulkus Duodeni und AATM wurde auch in früheren Studien auch in anderen Ländern nachgewiesen (Mujahid Ali et al., 1990) (Shahid et al., 1993).

In der vorliegenden Studie wurden auch Depression und Angststörung unter den psychischen Erkrankungen erfasst.

In einer amerikanischen Studie mit COPD-Patienten lag die Prävalenz einer Angststörung/Depression bei 65 %. Von dieser Gruppe waren schon 31 % in Behandlung (Kunik et al., 2005). In einer anderen Studie mit COPD-Patienten lag die Prävalenz von Depression bei 23,62 % und die Prävalenz von Angststörungen bei 14,3 %. Somit sind die Prävalenzen signifikanter höher als bei der Referenzpopulation (Ställberg et al., 2018) Bei beiden diesen Studien wurde nicht untersucht, ob bei COPD-Patienten ein AATM vorlag.

In einer früheren Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen COPD und AATM-COPD bezüglich der Angststörung/Depression festgestellt werden (Holm et al., 2013).

Es gibt Studien, die die Prävalenz von Depression und Angststörung untersuchen, diagnostiziert durch verschiedene Fragebögen aber nicht durch den Arzt (Beiko & Strange, 2019).

Die Patienten mit AATM-COPD waren statisch jünger als jene mit COPD ohne AATM und wiesen eine geringere Zahl an Komorbiditäten auf (Karl et al., 2017).

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Prävalenz von 29,5 % für Arthrose von Hüfte/Knie/Wirbelsäule und 11 % für kleine Gelenke.

In einer schwedischen Studie mit 200 Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde eine Assoziation zwischen dem Z-Allel und rheumatoider Arthritis festgestellt. Mit anderen Allelen war die Assoziation sehr schwach (Beckman et al., 1984).

Das Z-Allel wurde bei 9,2 % der Patienten mit RA im Vergleich zur 3,5 % bei Kontrollgruppe festgestellt. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant. Das Z-Allel trat am häufigsten bei Frauen mit einem frühen Krankheitsbeginn auf. Bei Kindern mit juveniler RA wurde, im Vergleich zur

Kontrollgruppe, kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit von Z-Allel gefunden (Cox & Huber, 1980).

5.2 Lebensqualität

5.2.1 CAT

Beim CAT-Score wurde der Einfluss von verschiedenen Variablen Alter, BMI, Geschlecht, Packungsjahre, Lungenfunktion (FEV1, TLC %, DLCO %) und Komorbiditäten untersucht. Die Komorbiditäten wurden durch MCI und als einzelne Erkrankungen erfasst. In der univariaten linearen Regressionsanalyse zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen CAT-Score und Alter, Geschlecht, FEV1, TLC (%), DLCO, Risikogruppe, MCI, Bluthochdruck, Arthrose von Hüfte/Knie/Wirbelsäule, Chronische Bronchitis und Hyperlipidämie. In der multiplen linearen Regressionsanalyse wurde gemessen, welche von o. g. Einflussvariablen signifikant waren. Wenn für die Komorbiditäten der MCI verwendet wurde, waren DLCO und MCI gefolgt von der Risikogruppe die signifikanten Einflussvariablen in der multiplen Regressionsanalyse. Wenn die Komorbiditäten als einzelne eingeschlossen wurden, waren in der multiplen linearen Regressionsanalyse die TLC (%) und chronische Bronchitis gefolgt von der Risikogruppe als statistisch signifikante Einflussvariablen zu erkennen. Das korrigiertes R-Quadrat war höher, wenn die Komorbiditäten durch MCI erfasst wurden (Korrigiertes R-Quadrat 0,523 vs. 0,442).

Bei Patienten mit AATM wurde in einer früheren Studie von Edgar et al. Eine starke Korrelation zwischen CAT-Score und SGRQ gefunden. Die Korrelation zur FEV1 (%) von beiden Scores war vergleichbar (Edgar et al., 2010).

Die Patienten mit AATM-COPD wurden nach CAT-Score und mMRC-Score in GOLD-Gruppen A/C und B/D aufgeteilt. Bei Gruppen B/D war die Lebensqualität mehr beeinträchtigt als bei A/C. Um eine gleiche Aufteilung mit dem CAT-Score wie mit mMRC zu erzielen, wäre die Grenze des CAT-Scores nicht 10, sondern auf 13 Punkte zu setzen (Pillai et al., 2013).

Bei nicht AATM-COPD Patient zeigte sich der CAT-Score empfindlicher als der mMRC-Score bei Erfassung von Symptomatik, Komorbiditäten und stationärer Aufnahme auf Intensivstation. Der mMRC-Score war empfindlicher bezüglich Notaufnahmebesuchen und Krankenhausaufenthalten. Es wurden keine Unterschiede zwischen diesen Scores bei Patienten mit oder ohne regelmäßiger Behandlung gefunden (Cheng et al., 2019).

Multimorbidität wird als das Vorhandensein von mindestens 2 chronischen Erkrankungen beim Patienten definiert (Mercer et al, 2016). Bei multimorbiden Patienten, unabhängig von Krankheiten, wurde eine lineare Korrelation zwischen Anzahl von Krankheiten und Verschlechterung der Lebensqualität gesehen (Makovski et al., 2019).

5.2.2 mMRC

Wie auch beim CAT-Score wurden die gleichen Einflussvariablen beim mMRC geprüft. In der univariaten Regressionsanalyse wurde eine signifikante Korrelation von mMRC mit Alter, FEV1, TLC (%), DLCO (%), MCI, Risikogruppe, Allergien, Bluthochdruck, Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule, chronische Bronchitis und Osteoporose nachgewiesen. Davon war die stärkste Korrelation von mMRC mit FEV1 (korrigiertes R-Quadrat 0,400). In der multivariablen linearen Regression, wenn die Komorbiditäten mit MCI erfasst wurden, waren die TLC (%), FEV1, MCI und Risikogruppe die signifikanten Einflussvariablen. Wenn die Komorbiditäten als einzelne betrachtet wurden, war Bluthochdruck die einzige Einflussvariable, die signifikant war. Die Veränderungen von mMRC konnten besser durch MCI als einzelne Komorbiditäten erklärt werden (korrigiertes R-Quadrat 0,704 vs. 0,662). Die Lungenfunktion wies einen positiven Effekt auf, während die Komorbiditäten und Exazerbationen einen negativen Effekt aufwiesen.

In einer Studie mit 530 Patienten mit AATM wurden die Patienten nach Diffusionsstörung und Obstruktion in vier Gruppen aufgeteilt. Die Gruppe ohne Diffusionsstörung und ohne Obstruktion war im Vergleich mit anderen Gruppen, die Gruppe mit bester SGRQ. Trotzdem war die Lebensqualität in der Gruppe größer als bei der normalen Bevölkerung. In der Gruppe mit Diffusionsstörung fand sich eine höhere Zahl an Patienten mit Emphysemen und Dyspnoe. Die Dyspnoe wurde mittels mMRC gemessen (Ward et al., 2014).

5.2.3 SGRQ

Die Lebensqualität wurde durch SGRQ gemessen. Wie auch bei anderen Scores wurde die Korrelation zwischen SGRQ und Einflussvariablen untersucht. Dabei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen SGRQ und Alter, Geschlecht, FEV1, TLC (%), DLCO (%), MCI, Risikogruppe, Bluthochdruck, Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule, chronische Bronchitis, Hyperlipidämie, Sehstörung und Osteoporose. Die stärkste Einflussvariable in der univariablen linearen Regression war der FEV1 mit einem korrigiertem R-Quadrat bei 0,400. Die andere Einflussvariablen zeigten eine schwache Korrelation. In der multivariablen linearen Regression zeigte sich das Geschlecht, FEV1, MCI und Risikogruppe als signifikante Einflussvariable. Wenn die einzelnen Komorbiditäten eingeschlossen wurden, ergab sich nur bei chronischer Bronchitis eine signifikante Korrelation. Das korrigierte R-Quadrat in der multivariablen linearen Regression war größer, wenn die Komorbiditäten mit MCI erfasst wurden statt als einzelne (0,699 vs. 0,634). Komorbiditäten, Exazerbationen zeigten einen positiven Effekt auf SGRQ im Gegensatz zu Lungenfunktion und Geschlecht.

In einer Studie mit 111 Patienten mit AATM wurde die Korrelation zwischen Lungenfunktion, Emphysem und Lebensqualität untersucht. Das Emphysem wurde in der hochauflösenden Computertomographie durch den Pixelindex gemessen. Der Pixelindex erfasste den relativen Wert aller Pixel mit einer Dichte unter -910 Hounsfield-Einheiten. Als Untergrenze für die oberen Lungenabschnitte wurde die Höhe des Aortenbogens definiert. Als Obergrenze für die unteren Lungenabschnitte wurde die Höhe der Vena pulmonalis inferior definiert. Es konnte eine Korrelation

von SGRQ mit FEV1, TLCO und Pixelindex nachgewiesen werden. Die Korrelation der SGRQ mit Lungenfunktion war stärker als die Korrelation mit Pixelindex (Dowson, et al., 2001c).

Im Vergleich zur FEV1 und Pixelindex war die DLCO der bessere Prädiktor für SGRQ (Dowson et al., 2001c).

Die Zahl von Exazerbationen über ein Jahr von AATM-Patienten korrelierte mit SGRQ. Bei Patienten, die in drei Jahren keine Exazerbationen erlitten, wurde eine deutliche Verbesserung von SGRQ gefunden (Needham, 2005).

Die Diffusionsstörungen sowie Verschlechterung von SGRQ traten als erstes auf, gefolgt von Abnahme der Lungendichte und Abnahme der FEV1. Das weist darauf hin, dass die Abnahme von DLCO und SGRQ frühere Marker für das Lungenemphysem als FEV1 sind (Holme et al., 2013).

In einer Beobachtungsstudie mit 43 Patienten mit AATM über zwei Jahre, zeigte sich ein Abfall von FEV1, DLCO sowie Lungendichte in den oberen Lungenabschnitten. Diese Befundverschlechterungen gingen mit Reduktion von Aktivität von SGRQ, aber nicht mit dem gesamten Wert einher (Dowson, et al., 2001c). In einer ähnlichen Beobachtungsstudie über 30 Monate korrelierten die Veränderungen von SGRQ mit der Veränderung von Lungendichte, aber nicht mit Veränderungen von FEV1 und TLCO (Stolk et al., 2003).

In dem italienischen Patientenregister für AATM war die Lebensqualität, gemessen durch SGRQ-Index, bei Patienten unter Augmentation signifikant schlechter als bei Patienten ohne Augmentation. Die Patienten mit Lungen- oder Lebererkrankungen wiesen eine signifikant schlechtere Lebensqualität auf, als ohne diese Erkrankungen (Luisetti et al., 2015).

In dem französischen Register war die Lebensqualität bei Frauen mit AATM signifikant niedriger als bei Männern mit AATM. Die stärkste Korrelation von SGRQ war mit mMRC, gefolgt von chronischer Bronchitis. Eine Korrelation von SGRQ mit Alter oder Rauchen konnte nicht nachgewiesen werden. In der linearen Regressionsanalyse mit DLCO (%), chronischen Bronchitis und mMRC lag der R-Quotient bei 0,518. Die FEV1, Geschlecht und Zahl von Exazerbationen waren in der linearen Regression nicht statistisch signifikant mit SGRQ verbunden (Gauvain et al., 2015).

Im Alter von 34 Jahren wurden keine signifikanteren Unterschiede beim gesamten SGRQ-Score bei Personen mit AATM im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen. Ebenso fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen verschiedenen Genotypen bei AATM. Bei Rauchern war der Symptomscore von SGRQ schlechter als bei Nichtrauchern, unabhängig vom Vorhandensein des AATM. Der gesamte Score zeigte allerdings keinen Unterschied (Tanash et al., 2015).

In einer anderen Studie mit gleichem Design für Personen im Alter zwischen 37 und 40 Jahren war der SGRQ-Score für die Aktivität für PiZZ-Raucher schlechter als bei Nichtrauchern (Piitulainen et al., 2017).

In deutschem Register für AATM wurde, wie auch in früheren Studien, eine signifikante Korrelation des SGRQ-Scores mit FEV1 (%), DLCO (%), Packungsjahren, Exazerbationsrate in zwei Jahren festgestellt. Wenn einzelne Variablen in der multiplen Regression nach Alter, Augmentation-Status und

Geschlecht korrigiert wurden, blieb der Zusammenhang signifikant. Im Zeitraum bis sieben Jahren bei einem follow-up von 3,33 Jahren, ergab sich eine signifikante Korrelation der jährlichen Verschlechterung des SGRQ mit der jährlichen Exazerbationsrate. Dieser Zusammenhang war auch nach Korrektur von Alter, Geschlecht, Augmentationsstatus und Rauchexposition signifikant (Bernhard et al., 2017a).

Diese Patienten wurden in drei Gruppen je nach Rauchstatus aufgeteilt. Eine erste Gruppe mit Patienten, die nie geraucht haben, eine zweite Gruppe mit Patienten als moderate Raucher (0-30 PY) und eine dritte Gruppe mit Patienten als Vielraucher (> 30 PY). In der multivariaten linearen Regressionsanalyse wurden FEV1 (%), TLC, SGRQ-Score und Exazerbationsrate in den letzten zwei Jahren bei jeder Gruppe eingeschlossen. Bei moderaten Rauchern mit PiZZ war die Exazerbationsrate höher und die Lebensqualität schlechter als bei PiSZ. Bei anderen Gruppen waren die Genotypen nicht statistisch signifikant (Bernhard et al., 2017b).

Der höchste Abfall von FEV1 war bei jungen Patienten mit PiZZ zu sehen, während der höchste Abfall von TLC bei alten Patienten vorlag. Der Abfall von TLC korrelierte in der multiplen Regressionsanalyse mit baseline SGRQ-Score, baseline FEV1 und ATT-Serumspiegel. Um den Krankheitsprogress einschätzen zu können, kann SGRQ somit ein guter Parameter sein (Fähndrich et al., 2017).

5.2.4 EQ5D5L-Index und EQ-VAS

In der multivariablen linearen Regression zeigte sich eine schwache signifikante Korrelation des EQ5D5L-Indexes mit Alter, Geschlecht, FEV1, TLC (%), DLCO (%), MCI, Risikogruppe, Bluthochdruck, Arthrose Hüfte/Knie/Wirbelsäule, chronische Bronchitis, Hyperlipidämie, Sehstörung, Osteoporose und Hörstörung. In der multivariablen linearen Regression blieben als relevante Einflussvariablen MCI und TLC (%). Dabei stellt sich der MCI als wichtigste Einflussvariable dar. Wenn die Komorbiditäten als Einzelne in der multivariablen linearen Regression eingeschlossen wurden, zeigte sich nur der Blutdruck neben TLC (%) und Risikogruppe als signifikante Einflussvariable. Dabei war die größte Einflussvariable der TLC (%), gefolgt von Bluthochdruck und Risikogruppe. Die Veränderungen des EQ5D5L-Indexes waren mit MCI besser als mit einzelnen Komorbiditäten erklärbar (Korrigiertes R-Quadrat 0,459 vs. 0,346). Die Lungenfunktion zeigte, im Unterschied zu Exazerbationen und Komorbiditäten, einen positiven Effekt auf den EQ5D5L-Index.

In der univariablen linearen Regressionsanalyse konnte eine schwache Korrelation zwischen EQ-VAS mit Alter, Geschlecht, FEV1, TLC (%), DLCO (%), MCI, Risikogruppe, Bluthochdruck, chronische Bronchitis, Hyperlipidämie und Osteoporose gefunden werden. In der multivariablen linearen Regressionsanalyse zeigte sich als signifikante Einflussvariable nur TLC (%), gefolgt von MCI. Keine von einzelnen Komorbiditäten war als Einflussvariable signifikant, nur TLC (%) stellte sich als signifikante Einflussvariable dar. EQ-VAS war durch MCI besser erklärbar als einzelne Komorbiditäten (korrigiertes R-Quadrat 0,451 vs. 0,336). Sowohl TLC (%) als auch MCI zeigten einen positiven Effekt auf EQ-VAS.

In einer spanischen Studie wurden 96 Patienten mit COPD eingeschlossen. Davon hatten 35 Patienten eine AATM-COPD und 61 COPD-Patienten einen Ausschluss von AATM. Die AATM-COPD-Patienten waren jünger und wiesen weniger Komorbiditäten als nicht AATM-COPD-Patienten auf. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei Auftreten von Symptomen, Lungenfunktion, CAT-Score, EQ 5D Index oder EQ VAS gefunden. Die Komorbiditäten wurden per Charlson-Comorbidity-Index erfasst. In der multiplen Regressionsanalyse für Alter, Geschlecht, Packungsjahre, Charlson-Comorbidity-Index und FEV1 (%) bei CAT Score und EQ-5D Index wurde eine schwache Korrelation mit Packungsjahren nachgewiesen (Manca et al., 2014).

Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch SGRQ, CAT, EQ-5D-3L, EQ-5D-VAS bei COPD-Patienten mit oder ohne AATM gemessen. Ebenso wurden keine signifikanten Unterschiede bei Patienten mit AATM unter Augmentation gefunden (Karl et al., 2017).

5.2.5 BSA-Fragebögen

In der univariablen linearen Regression konnte keine signifikante Korrelation zum BSA-Index für Bewegungsaktivität im Beruf mit o. g. Einflussvariablen nachgewiesen werden. Beim BSA-Index für Bewegungsaktivität in der Freizeit fand sich eine schwache Korrelation mit FEV1 und chronischer Bronchitis. Beim BSA-Index ergab sich in Bezug auf Treppensteigen eine schwache Korrelation mit Risikogruppe, Allergien und chronischer Bronchitis. Beim BSA-Index für Sportaktivität konnte nur eine schwache Korrelation mit chronischer Bronchitis nachgewiesen werden.

Bezüglich des BSA-Fragebogens gibt es bisher keine frühere Studie, die den Einfluss von Lungenfunktion oder Komorbiditäten bei AATM untersucht hat.

5.3 Studienstärke und Limitationen

Die vorliegende Studie ist die erste Studie, die den Effekt von umfangreichen Komorbiditäten auf die Lebensqualität untersucht. Dabei wurden die Komorbiditäten sowohl einzeln als auch durch MCI erfasst. Der MCI scheint ein gutes Instrument zu sein, die Komorbiditäten zu erfassen; besser als einzelne Erkrankungen. Der MCI wurde bisher nur bei Patienten mit COPD verwendet. Es konnte hier auch der Einfluss von Lungenfunktion, Exazerbationen und Komorbiditäten auf die Lebensqualität gezeigt werden.

Jedoch hat die vorliegende Studie auch eine Limitation. Die Komorbiditäten werden von den Patienten selbst ausgefüllt und die Komorbiditäten werden nach Angaben der Patienten eingeschlossen. Die Diagnosen sind nicht durch den Arzt gestellt. Es kann sein, dass viele angegebene Erkrankungen, je nach Symptomlast, überpräsentiert oder unterpräsentiert sind. Auch die Exazerbationen werden durch Fragebögen erfasst, sodass viele Symptome auch durch die Grunderkrankungen oder begleitende Komorbiditäten verfälscht werden können. Die frühere Diagnose von AATM hängt sowohl von der Symptomatik als auch von der ärztlichen Früherkennung ab. Der Einschluss in die vorliegende Studie sowie regelmäßiger Kontrollen der Lungenfunktion liegen an Patient-Compliance.

Eine andere Schwäche der Studie ist auch die Stichprobe. Es kann sein, dass die aktuelle Patientenzahl nicht komplett repräsentativ für das gesamte Patientenkollektiv ist.

Es ist notwendig, im größeren Patientenkollektiv die Komorbiditäten zu untersuchen. Das würde helfen, eine frühere Diagnose zu stellen und die Therapie der Komorbiditäten zu erkennen, was zur Verbesserung von Lebensqualität führen würde. Da die AATM zu seltenen Erkrankungen gehört, bieten die nationalen und internationalen Register eine große Möglichkeit, die Patientendaten zu analysieren. Große internationale Register würden helfen, die geographischen, demographischen und klinischen Unterschiede der Patienten zu erkennen.

Die Komorbiditäten zusammen mit der Lungenfunktion stellen sich als sehr wichtige Einflussfaktoren auf die Lebensqualität der Patienten mit AATM dar. Die Komorbiditäten lassen sich gut durch MCI erfassen und die Lebensqualität kann durch CAT-Score, mMRC-Score, EQ5D5L-Index, EQ-VAS und SGRQ gut erfasst werden. Die mMRC- und CAT-Scores haben den Vorteil, dass sie nur kurze Zeit zum Ausfüllen brauchen. Die EQ5D5L/EQ-VAS sowie SGRQ haben den Vorteil, dass sie viel mehr Aspekte der Lebensqualität einbeziehen.

IV. Tabellen- und Diagrammverzeichnis

Diagramm: Gesamtkomorbiditäten

- Tabelle 1: Die häufigsten genetischen Mutationen mit entsprechendem ATT-Serumspiegel und Risiko für Lungen- und Lebererkrankungen
- Tabelle 2: Konzentration des Alpha-1-Antitrypsin-Spiegels im Serum je nach Phänotyp.
- Tabelle 3: Die häufigsten Erkrankungen mit absoluter und relativer Häufigkeit.
- Tabelle 4: Einteilung der Komorbiditäten nach Geschlecht.
- Tabelle 5: Einteilung der Komorbiditäten nach Altersgruppen.
- Tabelle 6: Einteilung der Komorbiditäten nach Risikogruppen.
- Tabelle 7: Einteilung der Komorbiditäten nach GOLD-Stadien.
- Tabelle 8: Einteilung der Komorbiditäten nach Augmentationstatus.
- Tabelle 9: Univariate lineare Regression für CAT-Score.
- Tabelle 10: Multiple lineare Regression für CAT-Score. Komorbiditäten durch MCI erfasst. Korrigiertes R-Quadrat.
- Tabelle 11: Multiple lineare Regression für CAT-Score, standardisierten Beta-Koeffizienten.
- Tabelle 12: Multiple lineare Regression für CAT-Score bei einzelnen Komorbiditäten. Korrigiertes R-Quadrat.
- Tabelle 13: Multiple lineare Regression für CAT-Score bei einzelnen Komorbiditäten. Standardisierten Beta-Koeffizienten.
- Tabelle 14: Univariate lineare Regression für mMRC-Score.
- Tabelle 15: Multiple lineare Regression für mMRC-Score. Komorbiditäten durch MCI erfasst. Korrigiertes R-Quadrat.
- Tabelle 16: Multiple lineare Regression für mMRC Score mit standardisierten Beta-Koeffizienten.
- Tabelle 17: Multiple lineare Regression für mMRC-Score bei einzelnen Komorbiditäten. Korrigiertes R-Quadrat
- Tabelle 18: Multiple lineare Regression für mMRC-Score bei einzelnen Komorbiditäten. Standardisierte Beta-Koeffizienten.
- Tabelle 19: Univariate lineare Regression für SGRQ-Score.
- Tabelle 20: Multiple lineare Regression für SGRQ-Score. Komorbiditäten durch MCI erfasst. Korrigiertes R-Quadrat.
- Tabelle 21: Multiple lineare Regression für SGRQ -Score mit standardisierten Beta-Koeffizienten.
- Tabelle 22: Multiple lineare Regression für SGRQ-Score bei einzelnen Komorbiditäten. Korrigiertes R-Quadrat
- Tabelle 23: Multiple lineare Regression für SGRQ-Score bei einzelnen Komorbiditäten. Standardisierte Beta-Koeffizienten.
- Tabelle 24: Univariate lineare Regression für EQ5D5L-Index.
- Tabelle 25: Multiple lineare Regression für EQ5D5L-Index. Komorbiditäten durch MCI erfasst. Korrigiertes R-Quadrat.
- Tabelle 26: Multiple lineare Regression für EQ5D5L-Index mit standardisierten Beta-Koeffizienten.
- Tabelle 27: Multiple lineare Regression für EQ5D5L-Index bei einzelnen Komorbiditäten. Korrigiertes R-Quadrat.
- Tabelle 28: Multiple lineare Regression für EQ5D5L-Index bei einzelnen Komorbiditäten. Standardisierte Beta-Koeffizienten.
- Tabelle 29: Univariate lineare Regression für EQ-VAS-Score.
- Tabelle 30: Multiple lineare Regression für EQ-VAS-Index. Komorbiditäten durch MCI erfasst. Korrigiertes R-Quadrat.

- Tabelle 31: Multiple lineare Regression für EQ5D5L-Index mit standardisierten Beta-Koeffizienten.
- Tabelle 32: Multiple lineare Regression für EQ-VAS-Index bei einzelnen Komorbiditäten. Korrigiertes R-Quadrat.
- Tabelle 33: Multiple lineare Regression für EQ-VAS-Index bei einzelnen Komorbiditäten mit standardisierten Beta-Koeffizienten.
- Tabelle 34: Univariate lineare Regression für BSA-Index bei Bewegungsaktivität im Beruf.
- Tabelle 35: Univariate lineare Regression für BSA-Index bei Bewegungsaktivität in der Freizeit.
- Tabelle 36: Multiple lineare Regression für BSA-Index bei Bewegungsaktivität in der Freizeit bei einzelnen Komorbiditäten. Korrigiertes R-Quadrat.
- Tabelle 37: Multiple lineare Regression für BSA-Index bei Bewegungsaktivität in der Freizeit bei einzelnen Komorbiditäten. Standardisierte Beta-Koeffizienten.
- Tabelle 38: Univariate lineare Regression für BSA-Index beim Treppensteigen.
- Tabelle 39: Multiple lineare Regression für BSA-Index beim Treppensteigen bei einzelnen Komorbiditäten. Korrigiertes R-Quadrat.
- Tabelle 40: Multiple lineare Regression für BSA-Index beim Treppensteigen bei einzelnen Komorbiditäten. Standardisierte Beta-Koeffizienten.
- Tabelle 41: Univariate lineare Regression für BSA-Index für Sportaktivität.
- Tabelle 42: Vergleich von Prävalenz der Komorbiditäten zwischen der vorliegenden Studie mit Greulich et al., 2017 und Fährdrich et al., 2017.

V. Literaturverzeichnis

- Alam, Sam, Li, Z., Janciauskiene, S., & Mahadeva, R. (2011). Oxidation of Z α 1-antitrypsin by cigarette smoke induces polymerization: A novel mechanism of early-onset emphysema. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 45(2), 261–269.
- Alam, Samuel, Li, Z., Atkinson, C., Jonigk, D., Janciauskiene, S., & Mahadeva, R. (2014). Z α 1-antitrypsin confers a proinflammatory phenotype that contributes to chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189(8), 909–931.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. (2003). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(7), 818–900.
- Balduyckab, M., Odouac, M.-F., F.Zerimecha, Porchetad, N., & LafitteeB.Maitref, J.-L. (2014). *Diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency: Modalities, indications and diagnosis strategy - ScienceDirect*.
- Bamforth, F. J., & Kalsheker, N. A. (1988). Alpha1 antitrypsin deficiency due to Pi null: Clinical presentation and evidence for molecular heterogeneity. *Journal of Medical Genetics*, 25(2), 83–87.
- Barbey-Morel, C., Pierce, J. A., Campbell, E. J., & Perlmutter, D. H. (1987). Lipopolysaccharide modulates the expression of α 1 proteinase inhibitor and other serine proteinase inhibitors in human monocytes and macrophages. *Journal of Experimental Medicine*, 166(4), 1041–1054.
- Bartlomiejszyk, I. (n.d.). *Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process | Age and Ageing | Oxford Academic*. Retrieved July 6, 2020.
- Bazzan, E., Tinè, M., Biondini, D., Benetti, R., Baraldo, S., Turato, G., Faggioli, S., Sonzogni, A., Rigobello, C., Rea, F., Calabrese, F., Foschino-Barbaro, M. P., Miranda, E., Lomas, D. A., Saetta, M., & Cosio, M. G. (2018). α 1-Antitrypsin Polymerizes in Alveolar Macrophages of Smokers With and Without α 1-Antitrypsin Deficiency. *Chest*, 154(3), 607–616.
- Beckman, G., Beckman, L., Bjelle, A., & Dahlqvist, S. R. (1984). Alpha-1-antitrypsin types and rheumatoid arthritis. *Clinical Genetics*, 25(6), 496–499.
- Beiko, T., & Strange, C. (2019). Anxiety and depression in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: Current insights and impact on quality of life. In *Therapeutics and Clinical Risk Management* (Vol. 15, pp. 959–964). Dove Medical Press Ltd.
- Bernhard, N., Lepper, P. M., Vogelmeier, C., Seibert, M., Wagenpfeil, S., Bals, R., & Fährndrich, S. (2017a). Deterioration of quality of life is associated with the exacerbation frequency in individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency – Analysis from the German registry. *International Journal of COPD*, 12, 1427–1437.
- Bernhard, N., Lepper, P. M., Vogelmeier, C., Seibert, M., Wagenpfeil, S., Bals, R., & Fährndrich, S. (2017b). Intensive smoking diminishes the differences in quality of life and exacerbation frequency between the alpha-1-antitrypsin deficiency genotypes PiZZ and PiSZ. *Respiratory Medicine*, 130, 1–8.
- Bestall, J. C., Paul, E. A., Garrod, R., Garnham, R., Jones, P. W., & Wedzicha, J. A. (1999). Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In *Thorax* (Vol. 54).
- Billingsley, G. D., Walter, M. A., Hammond, G. L., & Cox, D. W. (1993). Physical mapping of four serpin genes: α 1-Antitrypsin, α 1- antichymotrypsin, corticosteroid-binding globulin, and protein C inhibitor, within a 280-kb region on chromosome 14q32.1. *American Journal of Human Genetics*, 52(2), 343–353.
- Blanco, I., Lipsker, D., Lara, B., & Janciauskiene, S. (2016). Neutrophilic panniculitis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: an update. *British Journal of Dermatology*, 174(4), 753–762.

- Blanco, Ignacio, Bueno, P., Diego, I., Pérez-Holanda, S., Casas-Maldonado, F., Esquinas, C., & Miravittles, M. (2017). Alpha-1 antitrypsin Pi*Z gene frequency and Pi*ZZ genotype numbers worldwide: an update. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *12*, 561–569.
- Blanco, Ignacio, Bueno, P., Diego, I., Pérez-Holanda, S., Lara, B., Casas-Maldonado, F., Esquinas, C., & Miravittles, M. (2017). Alpha-1 antitrypsin Pi*SZ genotype: Estimated prevalence and number of SZ subjects worldwide. *International Journal of COPD*, *12*, 1683–1694.
- Blanco, Ignacio, de Serres, F. J., Fernandez-Bustillo, E., Lara, B., & Miravittles, M. (2006). Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of α 1-antitrypsin deficiency in European countries. *European Respiratory Journal*, *27*(1), 77–84.
- Boomsma, D. I., Orbeleke, J. F., Martin, N. G., Frants, R. R., & Clark, P. (1991). Alpha-1-antitrypsin and blood pressure. In *The Lancet* (Vol. 337, Issue 8756, p. 1547). Lancet.
- Borel, F., Sun, H., Zieger, M., Cox, A., Cardozo, B., Li, W., Oliveira, G., Davis, A., Gruntman, A., Flotte, T. R., Brodsky, M. H., Hoffman, A. M., Elmallah, M. K., & Mueller, C. (2018). Editing out five Serpinal paralogs to create a mouse model of genetic emphysema. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*(11), 2788–2793.
- Brantly, M. L., Paul, L. D., Miller, B. H., Falk, R. T., Wu, M., & Crystal, R. G. (1988). Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *American Review of Respiratory Disease*, *138*(2), 327–336.
- Bühl, J. (2018). *Achim Bühl 16., aktualisierte Auflage SPSS Einführung in die moderne Datenanalyse ab SPSS 25*.
- Burton, C. M., Milman, N., Carlsen, J., Arendrup, H., Eliassen, K., Andersen, C. B., & Iversen, M. (2005). The Copenhagen national lung transplant group: Survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, *24*(11), 1834–1843.
- Cacciottolo, T. M., Gelson, W. T. H., Maguire, G., Davies, S. E., & Griffiths, W. J. H. (2014). Pi*Z heterozygous alpha-1 antitrypsin states accelerate parenchymal but not biliary cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *26*(4), 412–417.
- Carlson, J. A., Barton Rogers, B., Sifers, R. N., Finegold, M. J., Clift, S. M., DeMayo, F. J., Bullock, D. W., & Woo, S. L. C. (1989). Accumulation of PiZ α 1-antitrypsin causes liver damage in transgenic mice. *Journal of Clinical Investigation*, *83*(4), 1183–1190.
- Carp, H., Miller, F., Hoidal, J. R., & Janoff, A. (1982). Potential mechanism of emphysema: α 1-proteinase inhibitor recovered from lungs of cigarette smokers contains oxidized methionine and has decreased elastase inhibitory capacity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *79*(6 I), 2041–2045.
- Carrell, R. W., Evans, D. L., & Stein, P. E. (1991). Mobile reactive centre of serpins and the control of thrombosis. *Nature*, *353*(6344), 576–578.
- Chan, M. P. (2014). Neutrophilic panniculitis: Algorithmic approach to a heterogeneous group of disorders. In *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* (Vol. 138, Issue 10, pp. 1337–1343). College of American Pathologists.
- Chang, J. A., Curtis, J. R., Patrick, D. L., & Raghu, G. (1999). Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest*, *116*(5), 1175–1182.
- Chapman, K. R., Burdon, J. G. W., Piitulainen, E., Sandhaus, R. A., Seersholm, N., Stocks, J. M., Stoel, B. C., Huang, L., Yao, Z., Edelman, J. M., & McElvaney, N. G. (2015). Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, *386*(9991), 360–368.
- Chapman, K. R., Stockley, R. A., Dawkins, C., Wilkes, M. M., & Navickis, R. J. (2009). Augmentation therapy for α 1 antitrypsin deficiency: A meta-analysis. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *6*(3), 177–184.

- Cheng, S. L., Lin, C. H., Wang, C. C., Chan, M. C., Hsu, J. Y., Hang, L. W., Perng, D. W., Yu, C. J., & Wang, H. C. (2019). Comparison between COPD Assessment Test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores for evaluation of clinical symptoms, comorbidities and medical resources utilization in COPD patients. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118(1), 429–435.
- Clark, S. J., Zoumot, Z., Bamsey, O., Polkey, M. I., Dusmet, M., Lim, E., Jordan, S., & Hopkinson, N. S. (2014). Surgical approaches for lung volume reduction in emphysema. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 14(2), 122–127.
- Clark, V. C., Marek, G., Liu, C., Collinsworth, A., Shuster, J., Kurtz, T., Nolte, J., & Brantly, M. (2018). Clinical and histologic features of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency in a non-cirrhotic cohort. *Journal of Hepatology*, 69(6), 1357–1364.
- Conner-Spady, B., Cumming, C., Nabholz, J. M., Jacobs, P., & Stewart, D. (2001). Responsiveness of the EuroQol in breast cancer patients undergoing high dose chemotherapy. *Quality of Life Research*, 10(6), 479–486.
- Corde, L., Bertella, E., Pini, L., Pezzini, A., Medicina, D., Boni, E., Guerini, M., Trivella, S., Grassi, V., & Tantucci, C. (2006). Diagnostic flow chart for targeted detection of Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respiratory Medicine*, 100(3), 463–470.
- Cotes, J. E., Chinn, D. J., Quanjer, P. H., Roca, J., & Yernault, J. C. (1993). Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *European Respiratory Journal, Supplement*, 6(16), 41–52.
- Cox, D. W., & Huber, O. (1980). Association of severe rheumatoid arthritis with heterozygosity for α 1-antitrypsin deficiency. *Clinical Genetics*, 17(2), 153–160.
- Criée, C., Baur, X., Berdel, D., Bösch, D., Gappa, M., Haidl, P., Husemann, K., Jörres, R., Kabitz, H., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Merget, R., Mitfessel, H., Nowak, D., Ochmann, U., Schürmann, W., Smith, H., Sorichter, S., ... Schillerhöhe, K. (2015). *Spirometrie S2k-Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie*.
- Crystal, R. G. (n.d.). *Perspectives al-Antitrypsin Deficiency, Emphysema, and Liver Disease Genetic Basis and Strategies for Therapy*.
- Dahl, M., Hersh, C. P., Ly, N. P., Berkey, C. S., Silverman, E. K., & Nordestgaard, B. G. (2005). The protease inhibitor PI*S allele and COPD: A meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 26(1), 67–76.
- Dauriat, G., Mal, H., Jebrak, G., Brugière, O., Castier, Y., Camuset, J., Marceau, A., Taillé, C., Lesèche, G., & Fournier, M. (2006). Functional results of unilateral lung volume reduction surgery in alpha-1-antitrypsin deficient patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 1(2), 201–206.
- Dawwas, M. F., Davies, S. E., Griffiths, W. J. H., Lomas, D. A., & Alexander, G. J. (2013). Prevalence and risk factors for liver involvement in individuals with PiZZ-related lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(5), 502–508.
- De Perrot, M., Chaparro, C., McRae, K., Waddell, T. K., Hadjiiladis, D., Singer, L. G., Pierre, A. F., Hutcheon, M., & Keshavjee, S. (2004). Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: Influence of recipient diagnosis on long-term survival. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 127(5), 1493–1501.
- DeCruo, S., Kambo, M. I., & Ferrell, R. E. (1991). Population genetics of alpha-1-antitrypsin polymorphism in US whites, US blacks and African blacks. *Human Heredity*, 41(4), 215–221.
- DeMeo, D. L., Sandhaus, R. A., Barker, A. F., Brantly, M. L., Eden, E., McElvaney, N. G., Rennard, S., Burchard, E., Stocks, J. M., Stoller, J. K., Strange, C., Turino, G. M., Campbell, E. J., & Silverman, E. K. (2007). Determinants of airflow obstruction in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax*, 62(9), 805–812.

- Deslee, G., Woods, J. C., Moore, C., Conradi, S. H., Gierada, D. S., Atkinson, J. J., Battaile, J. T., Liu, L., Alexander Patterson, G., Adair-Kirk, T. L., Holtzman, M. J., & Pierce, R. A. (2009). Oxidative damage to nucleic acids in severe emphysema. *Chest*, *135*(4), 965–974.
- Dirksen, A., Piitulainen, E., Parr, D. G., Deng, C., Wencker, M., Shaker, S. B., & Stockley, R. A. (2009). Exploring the role of CT densitometry: A randomised study of augmentation therapy in α 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*, *33*(6), 1345–1353.
- Dowson, L. J., Guest, P. J., Hill, S. L., Holder, R. L., & Stockley, R. A. (2001a). High-resolution computed tomography scanning in α 1-antitrypsin deficiency: relationship to lung function and health status. *European Respiratory Journal*, *17*(6).
- Dowson, L. J., Guest, P. J., & Stockley, R. A. (2001b). Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in α 1-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *164*(10 I), 1805–1809.
- Dowson, L. J., Newall, C., Guest, P. J., Hill, S. L., & Stockley, R. A. (2001c). Exercise capacity predicts health status in α 1-antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *163*(4), 936–941.
- Eden, E., Mitchell, D., Mehlman, B., Khouli, H., Nejat, M., Grieco, M. H., & Turino, G. M. (1997). Atopy, asthma, and emphysema in patients with severe α 1-antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *156*(1), 68–74.
- Edgar, R. G., Griffiths, D., & Stockley, R. A. (2010). P149 Validation of the COPD assessment test (CAT) within α 1 antitrypsin deficiency (A1ATD). *Thorax*, *65*(Suppl 4), A141–A141.
- Edgar, R., Griffiths, D., Sapey, E., & Stockley, R. (2011). Investigating change in the COPD assessment test (CAT) within α 1 antitrypsin deficiency (A1ATD). *European Respiratory Journal*, *38*(Suppl 55).
- Elliott, P. R., Stein, P. E., Bilton, D., Carrell, R. W., & Lomas, D. A. (1996). Structural explanation for the deficiency of S α 1-antitrypsin. In *Nature Structural Biology* (Vol. 3, Issue 11, pp. 910–914). Nature Publishing Group.
- Elliott, Peter R., Bilton, D., & Lomas, D. A. (1998). Lung polymers in Z α 1-antitrypsin deficiency-related emphysema. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, *18*(5), 670–674.
- Ellis, P., Dirksen, A., & Turner, A. M. (2019). Treatment of lung disease. *ERS Monograph*, *2019* (9781849841092), 78–92.
- Elzouki, A.-N., Eriksson, S., Löfberg, R., Nässberger, L., Wieslander, J., & Lindgren, S. (1999). The Prevalence and Clinical Significance of α 1-Antitrypsin Deficiency (PiZ) and ANCA Specificities (Proteinase 3, BPI) in Patients with Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, *5*(4), 246–252.
- Elzouki, A. N., Tóth, E., Florén, C. H., Lindgren, S., Fork, F. T., Sjölund, K., Walder, M., & Eriksson, S. (2000). Alpha1-Antitrypsin Deficiency May Be a Risk Factor for Duodenal Ulcer in Patients with Helicobacter pylori Infection. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *35*(1), 32–35.
- Emily F.A. van 't Wout. (n.d.). *Increased ERK signalling promotes inflammatory signalling in primary airway epithelial cells expressing Z α 1-antitrypsin* | *Human Molecular Genetics* | *Oxford Academic*. Retrieved May 5, 2020.
- Eriksson, S. (1965). Studies in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Acta Medica Scandinavica, Supplement*, *432*, 1–85.
- Eriksson, Sten, Carlson, J., & Velez, R. (1986). Risk of Cirrhosis and Primary Liver Cancer in Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *New England Journal of Medicine*, *314*(12), 736–739.
- EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide, 2019.*
- Fähndrich, S., Bernhard, N., Lepper, P. M., Vogelmeier, C., Seibert, M., Wagenpfeil, S., & Bals, R. (2017). Exacerbations and duration of smoking abstinence are associated with the annual loss of

- FEV1 in individuals with PiZZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respiratory Medicine*, 129, 8–15.
- Fähndrich, S., Biertz, F., Karch, A., Kleibrink, B., Koch, A., Teschler, H., Welte, T., Kauczor, H. U., Janciauskiene, S., Jörres, R. A., Greulich, T., Vogelmeier, C. F., & Bals, R. (2017). Cardiovascular risk in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respiratory Research*, 18(1), 171.
- Fähndrich, S., Herr, C., Greulich, T., Seibert, M., Lepper, P. M., Bernhard, N., Lützwow, C., Vogelmeier, C., & Bals, R. (2015). Sex differences in alpha-1-antitrypsin deficiency lung disease-analysis from the German registry. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, 58–62.
- Felce, D., & Perry, J. (1995). Quality of life: Its definition and measurement. *Research in Developmental Disabilities*, 16(1), 51–74.
- Ferrarotti, I., Baccheschi, J., Zorzetto, M., Tinelli, C., Corda, L., Balbi, B., Campo, I., Pozzi, E., Faa, G., Coni, P., Massi, G., Stella, G., & Luisetti, M. (2005). Prevalence and phenotype of subjects carrying rare variants in the Italian registry for alpha1-antitrypsin deficiency. *Journal of Medical Genetics*, 42(3), 282–287.
- Ferrarotti, Ilaria, Carroll, T. P., Ottaviani, S., Fra, A. M., O'Brien, G., Molloy, K., Corda, L., Medicina, D., Curran, D. R., McElvaney, N. G., & Luisetti, M. (2014). Identification and characterisation of eight novel SERPINA1 Null mutations. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(1), 1–9.
- Ferrarotti, Ilaria, & Ottaviani, S. (2019). Laboratory diagnosis of AATD. In *α1 -Antitrypsin Deficiency* (pp. 39–51). European Respiratory Society.
- Ferrarotti, Ilaria, Scabini, R., Campo, I., Ottaviani, S., Zorzetto, M., Gorrini, M., & Luisetti, M. (2007). Laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. In *Translational Research* (Vol. 150, Issue 5, pp. 267–274). Mosby Inc.
- Ferrarotti, Ilaria, Thun, G. A., Zorzetto, M., Ottaviani, S., Imboden, M., Schindler, C., Von Eckardstein, A., Rohrer, L., Rochat, T., Russi, E. W., Probst-Hensch, N. M., & Luisetti, M. (2012). Serum levels and genotype distribution of α1-antitrypsin in the general population. *Thorax*, 67(8), 669–674.
- Fischer, H. P., Ortiz-Pallardó, M. E., Ko, Y., Esch, C., & Zhou, H. (2000). Chronic liver disease in heterozygous α1-antitrypsin deficiency PiZ. *Journal of Hepatology*, 33(6), 883–892.
- Fuchs, R., Klaperski, S., Gerber, M., & Seelig, H. (2015). Messung der bewegungs- und sport-aktivität mit dem BSA-fragebogen. *Zeitschrift Fur Gesundheitspsychologie*, 23(2), 60–76.
- Fuchs, R., Seelig, H., Göhner, W., Burton, N. W., & Brown, W. J. (2012). Cognitive mediation of intervention effects on physical exercise: Causal models for the adoption and maintenance stage. *Psychology and Health*, 27(12), 1480–1499.
- Gadek, J. E., Fells, G. A., & Crystal, R. G. (1979). Cigarette smoking induces functional antiprotease deficiency in the lower respiratory tract of humans. *Science*, 206(4424), 1315–1316.
- Gauvain, C., Mornex, J. F., Pison, C., Cuvelier, A., Balduyck, M., Pujazon, M. C., Fournier, M., Aitilalne, B., & Thabut, G. (2015). Health-related quality of life in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: The French experience. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, 46–51.
- Geraminejad, P., Debloom, J. R., Walling, H. W., Sontheimer, R. D., & Vanbeek, M. (2004). Alpha-1-antitrypsin associated panniculitis: The MS variant. In *Journal of the American Academy of Dermatology* (Vol. 51, Issue 4, pp. 645–655). Mosby.
- Gerber, M., Fuchs, R., & Pühse, U. (2010). Einfluss eines Kurz-Interventions-programms auf das Bewegungs-verhalten und seine psychologischen Voraussetzungen bei Über-gewichtigen und Adipösen: Die Basler MoVo-LISA-Studie. *Zeitschrift Fur Gesundheitspsychologie*, 18(4), 159–169.
- Giacopuzzi, E., Laffranchi, M., Berardelli, R., Ravasio, V., Ferrarotti, I., Gooptu, B., Borsani, G., & Fra, A. (2018). Real-world clinical applicability of pathogenicity predictors assessed on *SERPINA1* mutations in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Human Mutation*, 39(9), 1203–1213.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary*

Disease. (2020).

- Goltz, D., Hittetiya, K., Vössing, L. M., Kirfel, J., Spengler, U., & Fischer, H. P. (2014). α 1-Antitrypsin PiMZ heterozygosity has an independent aggravating effect on liver fibrosis in alcoholic liver disease. *Virchows Archiv*, *465*(5), 539–546.
- Gough, J. (1952). The pathological diagnosis of emphysema. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, *45*(9), 576–577.
- Green, C. E., Vayalapa, S., Hampson, J. A., Mukherjee, D., Stockley, R. A., & Turner, A. M. (2015). PiSZ alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD): Pulmonary phenotype and prognosis relative to PiZZ AATD and PiMM COPD. *Thorax*, *70*(10), 939–945.
- Greene, D. N., Elliott-Jelf, M. C., Straseski, J. A., & Grenache, D. G. (2013). Facilitating the Laboratory Diagnosis of α 1-Antitrypsin Deficiency. *American Journal of Clinical Pathology*, *139*(2), 184–191.
- Greulich, T., Fährndrich, S., Clarenbach, C., Gleiber, W., Hautmann, H., Heine, R., Idzko, M., Schmidt-Scherzer, K., Skowasch, D., Wiewrodt, R., Bals, R., & Koczulla, A. R. (2020). Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM) – Ein Expertenstatement. *Pneumologie*.
- Greulich, Timm, Nell, C., Hohmann, D., Grebe, M., Janciauskiene, S., Koczulla, A. R., & Vogelmeier, C. F. (2017). The prevalence of diagnosed α 1-antitrypsin deficiency and its comorbidities: Results from a large population-based database. *European Respiratory Journal*, *49*(1).
- Greulich, Timm, Rodríguez-Frias, F., Belmonte, I., Klemmer, A., Vogelmeier, C. F., & Miravittles, M. (2018). Real world evaluation of a novel lateral flow assay (AlphaKit® QuickScreen) for the detection of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respiratory Research*, *19*(1), 151.
- Greulich, Timm, & Vogelmeier, C. F. (2016). Alpha-1-antitrypsin deficiency: Increasing awareness and improving diagnosis. In *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* (Vol. 10, Issue 1, pp. 72–84). SAGE Publications Ltd.
- Gross, P. et al. (). *Enzymatically Produced Pulmonary Emphysema: A preliminary re... : Journal of Occupational and Environmental Medicine*. Retrieved April 27, 2020.
- Gupta, N., Pinto, L. M., Morogan, A., & Bourbeau, J. (2014). The COPD assessment test: A systematic review. *European Respiratory Journal*, *44*(4), 873–884.
- Guttman, O., Baranovski, B. M., Schuster, R., Kaner, Z., Freixo-Lima, G. S., Bahar, N., Kalay, N., Mizrahi, M. I., Brami, I., Ochayon, D. E., & Lewis, E. C. (2015). Acute-phase protein α 1-antitrypsin: diverting injurious innate and adaptive immune responses from non-authentic threats. *Clinical & Experimental Immunology*, *179*(2), 161–172.
- Hafeez, W., Ciliberto, G., & Perlmutter, D. H. (1992). Constitutive and modulated expression of the human alpha 1 antitrypsin gene. Different transcriptional initiation sites used in three different cell types. *The Journal of Clinical Investigation*, *89*(4), 1214–1222.
- Hagen, E. C., Daha, M. R., Hermans, J., Andrassy, K., Csernok, E., Gaskin, G., Lesavre, P., Lüdemann, J., Rasmussen, N., Sinico, R. A., Wiik, A., & Van Der Woude, F. J. (1998). Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney International*, *53*(3), 743–753.
- Hamesch, K., Mandorfer, M., Pereira, V. M., Moeller, L. S., Pons, M., Dolman, G. E., Reichert, M. C., Schneider, C. V., Woditsch, V., Voss, J., Lindhauer, C., Fromme, M., Spivak, I., Guldiken, N., Zhou, B., Arslanow, A., Schaefer, B., Zoller, H., Aigner, E., ... Strnad, P. (2019). Liver Fibrosis and Metabolic Alterations in Adults With alpha-1-antitrypsin Deficiency Caused by the Pi*ZZ Mutation. *Gastroenterology*, *157*(3), 705-719.e18.
- Hersh, C. P. (2004). Chronic obstructive pulmonary disease in 1-antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax*, *59*(10), 843–849.
- Hillerdal, G., & Mindus, S. (2014). One- to Four-Year Follow-Up of Endobronchial Lung Volume Reduction in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Patients: A Case Series. *Respiration*, *88*(4), 320–

- Hinds, R., Hadchouel, A., Shanmugham, N. P., Al-Hussaini, A., Chambers, S., Cheeseman, P., Mieli-Vergani, G., & Hadziyannis, N. (2006). Variable Degree of Liver Involvement in Siblings With PiZZ Alpha-1-Antitrypsin Deficiency-related Liver Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *43*(1), 136–138.
- Holm, K. E., Borson, S., Sandhaus, R. A., Ford, D. W., Strange, C., Bowler, R. P., Make, B. J., & Wamboldt, F. S. (2013). Differences in adjustment between individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD)-associated COPD and Non-AATD COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *10*(2), 226–234.
- Holme, J., Stockley, J. A., & Stockley, R. A. (2013). Age related development of respiratory abnormalities in non-index α -1 antitrypsin deficient studies. *Respiratory Medicine*, *107*(3), 387–393.
- Hsu, K. Y., Lin, J. R., Lin, M. S., Chen, W., Chen, Y. J., & Yan, Y. H. (2013). The modified Medical Research Council dyspnoea scale is a good indicator of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Singapore Medical Journal*, *54*(6), 321–327.
- Hubbard, R. C., Ogushi, F., Fells, G. A., Cantin, A. M., Jallat, S., Courtney, M., & Crystal, R. G. (1987). Oxidants spontaneously released by alveolar macrophages of cigarette smokers can inactivate the active site of α 1-antitrypsin, rendering it ineffective as an inhibitor of neutrophil elastase. *Journal of Clinical Investigation*, *80*(5), 1289–1295.
- Huggard, P. R., West, M. J., & Summers, K. M. (1996). α 1-antitrypsin deficiency alleles and blood pressure in an Australian population. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *23*(6–7), 600–601.
- ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation - International Thoracic Organ Transplant (ITX) Registry*. (n.d.). Retrieved November 11, 2020.
- Janoff, A., Sloan, B., Weinbaum, G., Damiano, V., Sandhaus, R. A., Elias, J., & Kimbel, P. (1977). Experimental emphysema induced with purified human neutrophil elastase: Tissue localization of the instilled protease. *American Review of Respiratory Disease*, *115*(3), 461–478.
- Janus, E. D., Phillips, N. T., & Carrell, R. W. (1985). SMOKING, LUNG FUNCTION, AND α 1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY. *The Lancet*, *325*(8421), 152–154.
- Jarosch, I., Hitzl, W., Koczulla, A. R., Wencker, M., Welte, T., Gloeckl, R., Janciauskiene, S., & Kenn, K. (2017). Comparison of exercise training responses in COPD patients with and without Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respiratory Medicine*, *130*, 98–101.
- Jeppsson, J. O. (1976). Amino acid substitution Glu→Lys in α 1-antitrypsin PiZ. *FEBS Letters*, *65*(2), 195–197.
- Jones, P. W., Harding, G., Berry, P., Wiklund, I., Chen, W. H., & Kline Leidy, N. (2009). Development and first validation of the COPD Assessment Test. *European Respiratory Journal*, *34*(3), 648–654.
- Jones, P. W., Quirk, F. H., & Baveystock, C. M. (1991). The St George's Respiratory Questionnaire. *Respiratory Medicine*, *85*, 25–31.
- Kaplan, P. D., Kuhn, C., & Pierce, J. A. (1973). The induction of emphysema with elastase. I. The evolution of the lesion and the influence of serum. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, *82*(3), 349–356.
- Karczewski, K. J., Francioli, L. C., Tiao, G., Cummings, B. B., Alfoldi, J., Wang, Q., Collins, R. L., Laricchia, K. M., Ganna, A., Birnbaum, D. P., Gauthier, L. D., Brand, H., Solomonson, M., Watts, N. A., Rhodes, D., Singer-Berk, M., England, E. M., Seaby, E. G., Kosmicki, J. A., ... MacArthur, D. G. (2019). Variation across 141,456 human exomes and genomes reveals the spectrum of loss-of-function intolerance across human protein-coding genes. *BioRxiv*, 531210.
- Karimi, M., & Brazier, J. (2016). Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is

the Difference? *Pharmacoeconomics* 2016 34:7, 34(7), 645–649.

- Karl, F. M., Holle, R., Bals, R., Greulich, T., Jörres, R. A., Karch, A., Koch, A., Karrasch, S., Leidl, R., Schulz, H., Vogelmeier, C., & Wacker, M. E. (2017). Costs and health-related quality of life in Alpha-1-Antitrypsin Deficient COPD patients. *Respiratory Research*, 18(1), 60.
- Karpinski, N., Bauernschmitt, K., Schultz, K., & Petermann, F. (2007). Ist die autorisierte deutsche Übersetzung des Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ein valides Messinstrument der krankheitsbezogenen Lebensqualität für Asthma- und COPD-Patienten im Rahmen der pneumologischen Rehabilitation? *Pneumologie*, 61(S 1), P184.
- Kilty, S. J., Bossé, Y., Cormier, C., Endam, L. M., & Desrosiers, M. Y. (2010). Polymorphisms in the SERPINA1 (Alpha-1-antitrypsin) gene are associated with severe chronic rhinosinusitis unresponsive to medical therapy. *American Journal of Rhinology and Allergy*, 24(1).
- Klaperski, S., von Dawans, B., Heinrichs, M., & Fuchs, R. (2013). Does the level of physical exercise affect physiological and psychological responses to psychosocial stress in women? *Psychology of Sport and Exercise*, 14(2), 266–274.
- Klooster, K., ten Hacken, N. H. T., Hartman, J. E., Kerstjens, H. A. M., van Rikxoort, E. M., & Slebos, D.-J. (2015). Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *New England Journal of Medicine*, 373(24), 2325–2335.
- Köhnlein, T., Schmidt-Scherzer, K., Greulich, T., & Bals, R. (2014). Expertenstellungnahme zur Substitutionstherapie bei Patienten mit Alpha-1 Antitrypsin-Mangel. *Pneumologie*, 68(7), 492–495.
- Köhnlein, Thomas, Janciauskiene, S., & Welte, T. (2010). Diagnostic delay and clinical modifiers in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 4(5), 279–287.
- König, H. H., Ulshöfer, A., Gregor, M., Von Tirpitz, C., Reinshagen, M., Adler, G., & Leidl, R. (2002). Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 14(11), 1205–1215.
- Kueppers, F. (1968). Genetically determined differences in the response of alpha1-antitrypsin levels in human serum to typhoid vaccine. *Human Genetics*, 6(3), 207–214.
- Kueppers, F., & Sanders, C. (2017). State-of-The-Art testing for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Allergy and Asthma Proceedings*, 38(2), 108–114.
- Kumbhare, S., Hunt, K., Nietert, P., Schwarz, L., & Strange, C. (2015). Hypertension Prevalence in the US Population Varies with Differences in Alpha-1 Antitrypsin Genotype: A Cross Sectional Study. *British Journal of Medicine and Medical Research*, 5(7), 880–888.
- Kunik, M. E., Roundy, K., Veazey, C., Soucek, J., Richardson, P., Wray, N. P., & Stanley, M. A. (2005). Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest*, 127(4), 1205–1211.
- Labenz, C., Toenges, G., Schattenberg, J. M., Nagel, M., Huber, Y., Marquardt, J. U., Galle, P. R., & Wörns, M. A. (2019). Health-related quality of life in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis. *European Journal of Internal Medicine*, 70, 54–59.
- Lace, B., Sveger, T., Krams, A., Cernevska, G., & Krumina, A. (2008). Age of SERPINA1 gene PI Z mutation: Swedish and Latvian population analysis. *Annals of Human Genetics*, 72(3), 300–304.
- Lara, B., Martínez, M. T., Blanco, I., Hernández-Moro, C., Velasco, E. A., Ferrarotti, I., Rodríguez-Frias, F., Perez, L., Vazquez, I., Alonso, J., Posada, M., & Martínez-Delgado, B. (2014). Severe alpha-1 antitrypsin deficiency in composite heterozygotes inheriting a new splicing mutation QOMadrid. *Respiratory Research*, 15(1), 125.
- Larsson, C. (1978). Natural History and Life Expectancy in Severe Alpha1-Antitrypsin Deficiency, Pi Z. *Acta Medica Scandinavica*, 204(1–6), 345–351.
- Laurell, C. B., & Eriksson, S. (2013). The electrophoretic α 1-globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency. In *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (Vol. 10, Issue S1, pp.

3–8). Taylor & Francis.

- Ledue, T. B., & Collins, M. F. (2011). Development and validation of 14 human serum protein assays on the Roche cobas® c 501. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 25(1), 52–60.
- Li, Z., Alam, S., Wang, J., Sandstrom, C. S., Janciauskiene, S., & Mahadeva, R. (2009). Oxidized α 1-antitrypsin stimulates the release of monocyte chemoattractant protein-1 from lung epithelial cells: Potential role in emphysema. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 297(2).
- Lindblad, D., Blomenkamp, K., & Teckman, J. (2007). Alpha-1-antitrypsin mutant Z protein content in individual hepatocytes correlates with cell death in a mouse model. *Hepatology*, 46(4), 1228–1235.
- Lisowska-Myjak, B., Pachecka, J., Kaczyńska, B., Miskurka, G., & Kądziała, K. (2006). Serum protease inhibitor concentrations and total antitrypsin activity in diabetic and non-diabetic children during adolescence. *Acta Diabetologica*, 43(4), 88–92.
- LJ, D., PJ, G., & RA, S. (2002). The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic, and health status characteristics in alpha(1)-antitrypsin deficiency (PiZ). *Chest*, 122(4), 1247–1255.
- Lomas, D. A., Evans, D. L., Finch, J. T., & Carrell, R. W. (1992). The mechanism of Z α 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature*, 357(6379), 605–607.
- Lomas, D. A., Irving, J. A., & Gooptu, B. (2019). Serpinopathies. In *α 1 -Antitrypsin Deficiency* (pp. 6–26). European Respiratory Society.
- Lonchamp, F., Blanc, D., Terrasse, F., Humbert, P., Kienzler, J.-L., & Agache, P. (1985). Maladie de Weber-Christian associée à un déficit familial en alpha-I-antitrypsine: à propos d'un cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 112(1).
- Long, G. L., Chandra, T., Woo, S. L. C., Davie, E. W., & Kurachi, K. (1984). Complete sequence of the cDNA for human. alpha. 1-antitrypsin and the gene for the S variant. *Biochemistry*, 23(21), 4828–4837.
- Luisetti, M., & Seersholm, N. (2004). α 1-Antitrypsin deficiency · 1: Epidemiology of α 1-antitrypsin deficiency. In *Thorax* (Vol. 59, Issue 2, pp. 164–169).
- Luisetti, Maurizio, Ferrarotti, I., Corda, L., Ottaviani, S., Gatta, N., Tinelli, C., Bruletti, G., Bertella, E., Balestroni, G., Confalonieri, M., Seebacher, C., Iannacci, L., Ferrari, S., Salerno, F. G., Mariani, F., Carone, M., & Balbi, B. (2015). Italian registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: General data and quality of life evaluation. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, 52–57.
- Lyons, P. A., Rayner, T. F., Trivedi, S., Holle, J. U., Watts, R. A., Jayne, D. R. W., Baslund, B., Brenchley, P., Bruchfeld, A., Chaudhry, A. N., Cohen Tervaert, J. W., Deloukas, P., Feighery, C., Gross, W. L., Guillevin, L., Gunnarsson, I., Harper, L., Hrušková, Z., Little, M. A., ... Smith, K. G. C. (2012). Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*, 367(3), 214–223.
- Mahadeva, R., Atkinson, C., Li, Z., Stewart, S., Janciauskiene, S., Kelley, D. G., Parmar, J., Pitman, R., Shapiro, S. D., & Lomas, D. A. (2005). Polymers of Z alpha1-antitrypsin co-localize with neutrophils in emphysematous alveoli and are chemotactic in vivo. *The American Journal of Pathology*, 166(2), 377–386.
- Mahler, D. A., & Wells, C. K. (1988). Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*, 93(3), 580–586.
- Makovski, T. T., Schmitz, S., Zeegers, M. P., Stranges, S., & van den Akker, M. (2019). Multimorbidity and quality of life: Systematic literature review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 53.
- Manali, E. D., Lyberopoulos, P., Triantafyllidou, C., Kolilekas, L. F., Sotiropoulou, C., Milic-Emili, J., Roussos, C., & Papiiris, S. A. (2010). MRC chronic Dyspnea Scale: Relationships with cardiopulmonary exercise testing and 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis patients:

- A prospective study. *BMC Pulmonary Medicine*, 10(1), 1–10.
- Manca, S., Rodriguez, E., Huerta, A., Torres, M., Lazaro, L., Curi, S., Pirina, P., & Miravittles, M. (2014). Usefulness of the CAT, Lcopd, EQ-5D and COPDSS scales in understanding the impact of lung disease in patients with Alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11(5), 480–488.
- Marcus, N. Y., Brunt, E. M., Blumenkamp, K., Ali, F., Rudnick, D. A., Ahmad, M., & Teckman, J. H. (2010). Characteristics of hepatocellular carcinoma in a murine model of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Hepatology Research*, 40(6), 641–653.
- Maune, S., Rath, N.-F., Görögh, T., & Steinert, R. (1995). Genetische Disposition zu chronisch polypöser Sinusitis un Mangeltypen des α 1-Proteaseinhibitors. *HNO. Hals-, Nasen-, Ohrenärzte*, 43(9).
- McElvaney, N. G. (2015). Diagnosing α 1-antitrypsin deficiency: How to improve the current algorithm. In *European Respiratory Review* (Vol. 24, Issue 135, pp. 52–57). European Respiratory Society.
- McElvaney, N. G., Stoller, J. K., Buist, A. S., & Prakash, U. B. S. (1997a). Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*, 111(2), 394.
- McElvaney, N. G., Stoller, J. K., Buist, A. S., Prakash, U. B. S., Brantly, M. L., Schluchter, M. D., & Crystal, R. D. (1997b). Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute registry of α 1-antitrypsin deficiency. *Chest*, 111(2), 394–403.
- Mercer, S. Furler, J., Moffkat, K., Fischbacher-Smith, D. & Sanci, L. (2016). *Multimorbidity: technical series on safer primary care*. World Health Organization.
- Milford Ward, A., White, P. A. E., & Wild, G. (1985). Reference ranges for serum al antitrypsin. *Archives of Disease in Childhood*, 60(3), 261–262.
- Miravittles, M., Ferrer, M., Pont, À., Zalacain, R., Alvarez-Sala, J. L., Masa, F., Vereá, H., Murio, C., Ros, F., & Vidal, R. (2004). Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*, 59(5), 387.
- Miravittles, M., Herr, C., Ferrarotti, I., Jardí, R., Rodriguez-Frias, F., Luisetti, M., & Bals, R. (2010). Laboratory testing of individuals with severe α 1-antitrypsin deficiency in three European centres. In *European Respiratory Journal* (Vol. 35, Issue 5, pp. 960–968). European Respiratory Society.
- Miravittles, Marc, De Gracia, J., Rodrigo, M. J., Cruz, M. J., Vendrell, M., Vidal, R., & Morell, F. (1999). Specific antibody response against the 23-valent pneumococcal vaccine in patients with α 1-antitrypsin deficiency with and without bronchiectasis. *Chest*, 116(4), 946–952.
- Miravittles, Marc, Dirksen, A., Ferrarotti, I., Koblizek, V., Lange, P., Mahadeva, R., McElvaney, N. G., Parr, D., Piitulainen, E., Roche, N., Stolk, J., Thabut, G., Turner, A., Vogelmeier, C., & Stockley, R. A. (2017a). European Respiratory Society statement: Diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*, 50(5).
- Miravittles, Marc, Dirksen, A., Ferrarotti, I., Koblizek, V., Lange, P., Mahadeva, R., McElvaney, N. G., Parr, D., Piitulainen, E., Roche, N., Stolk, J., Thabut, G., Turner, A., Vogelmeier, C., & Stockley, R. A. (2017b). European Respiratory Society statement: Diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*, 50(5).
- Molloy, K., Hersh, C. P., Morris, V. B., Carroll, T. P., O’Connor, C. A., Lasky-Su, J. A., Greene, C. M., O’Neill, S. J., Silverman, E. K., & McElvaney, N. G. (2014). Clarification of the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in α 1-Antitrypsin Deficiency PiMZ Heterozygotes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189(4), 419–427.
- Morii, M., & Travis, J. (1983). Amino acid sequence at the reactive site of human alpha 1-antichymotrypsin. *Journal of Biological Chemistry*, 258(21), 12749–12752.
- Mornex, J. F., Chytil-Weir, A., Martinet, Y., Courtney, M., LeCocq, J. P., & Crystal, R. G. (1986). Expression of the alpha-1-antitrypsin gene in mononuclear phagocytes of normal and alpha-1-

- antitrypsin-deficient individuals. *Journal of Clinical Investigation*, 77(6), 1952–1961.
- Mostafavi, B., Piitulainen, E., & Tanash, H. A. (2019). Survival in the Swedish cohort with alpha-1-antitrypsin deficiency, up to the age of 43-45 years. *International Journal of COPD*, 14, 525–530.
- Mujahid Ali, M., Habibullah, C. M., & Mahboobunnisa. (1990). Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency in duodenal ulcer. *Netherlands Journal of Medicine*, 37(3–4), 145–148.
- Mulgrew, A. T., Taggart, C. C., Lawless, M. W., Greene, C. M., Brantly, M. L., O'Neill, S. J., & McElvaney, N. G. (2004). Z α 1-antitrypsin polymerizes in the lung and acts as a neutrophil chemoattractant. *Chest*, 125(5), 1952–1957.
- Needham, M. (2005). Exacerbations in α 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*, 25(6), 992–1000.
- Nolan, C. M., Longworth, L., Lord, J., Canavan, J. L., Jones, S. E., Kon, S. S. C., & Man, W. D. C. (2016). The EQ-5D-5L health status questionnaire in COPD: Validity, responsiveness and minimum important difference. *Thorax*, 71(6), 493–500.
- Novoradovskaya, N., Lee, J. H., Yu, Z. X., Ferrans, V. J., & Brantly, M. (1998). Inhibition of intracellular degradation increases secretion of a mutant form of α 1-antitrypsin associated with profound deficiency. *Journal of Clinical Investigation*, 101(12), 2693–2701.
- Nowels, D., McGloin, J., Westfall, J. M., & Holcomb, S. (2005). Validation of the EQ-5D quality of life instrument in patients after myocardial infarction. *Quality of Life Research*, 14(1), 95–105.
- Okayama, H., Brantly, M., Holmes, M., & Crystal, R. G. (1991). Characterization of the molecular basis of the α 1-antitrypsin F allele. *American Journal of Human Genetics*, 48(6), 1154–1158.
- Olsen, G. N., Harris, J., Castle, J. R., Waldman, R. H., & Karmgard, H. J. (1975). Alpha 1 antitrypsin content in the serum, alveolar macrophages, and alveolar lavage fluid of smoking and nonsmoking normal subjects. *Journal of Clinical Investigation*, 55(2), 427–430.
- Ottaviani, S., Gorrini, M., Scabini, R., Kadija, Z., Paracchini, E., Mariani, F., Ferrarotti, I., & Luisetti, M. (2011). C reactive protein and alpha1-antitrypsin: Relationship between levels and gene variants. *Translational Research*, 157(6), 332–338.
- Owen, M. C., Carrell, R. W., & Brennan, S. O. (1976). The abnormality of the S variant of human α 1-antitrypsin. *BBA - Protein Structure*, 453(1), 257–261.
- Padilla, A., Olveira, G., Olveira, C., Dorado, A., Plata, A. J., Gaspar, I., & Pérez-Frías, J. (2007). Validity and Reliability of the St George's Respiratory Questionnaire in Adults With Cystic Fibrosis. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, 43(4), 205–211.
- Pan, C. W., Sun, H. P., Wang, X., Ma, Q., Xu, Y., Luo, N., & Wang, P. (2015). The EQ-5D-5L index score is more discriminative than the EQ-5D-3L index score in diabetes patients. *Quality of Life Research*, 24(7), 1767–1774.
- Parr, D. G., Guest, P. G., Reynolds, J. H., Dowson, L. J., & Stockley, R. A. (2007). Prevalence and impact of bronchiectasis in α 1-antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176(12), 1215–1221.
- Peng, J. K., Hepgul, N., Higginson, I. J., & Gao, W. (2019). Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Palliative Medicine*, 33(1), 24.
- Perotin, J. M., Leroy, S., Marquette, C. H., Mal, H., Dutau, H., Bourdin, A., Vergnon, J. M., Pison, C., Barbe, C., & Deslee, G. (2018). Endobronchial coil treatment in severe emphysema patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *International Journal of COPD*, 13, 3645–3649.
- Piitulainen, E., Mostafavi, B., & Tanash, H. A. (2017). Health status and lung function in the Swedish alpha 1-antitrypsin deficient cohort, identified by neonatal screening, at the age of 37-40 years. *International Journal of COPD*, 12, 495–500.
- Piitulainen, E., & Sveger, T. (2002). Respiratory symptoms and lung function in young adults with

- severe α 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*, 57(8), 705–708.
- Pillai, A. P., Turner, A. M., & Stockley, R. A. (2013). Global initiative for chronic obstructive lung disease 2011 symptom/risk assessment in α 1-antitrypsin deficiency. *Chest*, 144(4), 1152–1162.
- Piras, B., Ferrarotti, I., Lara, B., Martinez, M. T., Bustamante, A., Ottaviani, S., Pirina, P., Luisetti, M., & Miravittles, M. (2013a). Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with α 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*, 42(1), 54–64.
- Piras, B., Ferrarotti, I., Lara, B., Martinez, M. T., Bustamante, A., Ottaviani, S., Pirina, P., Luisetti, M., & Miravittles, M. (2013b). Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with α 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*, 42(1), 54–64.
- Portenko, G. M. (1989). [*Alpha 1-antitrypsin phenotypes in healthy persons and patients with polypous rhinosinusitis*] - PubMed. *Vestn Otorinolaringol.* 1989 May-Jun;(3):24-7. Russian.
- Posthuma-Trumpie, G. A., Korf, J., & Van Amerongen, A. (2009). Lateral flow (immuno)assay: Its strengths, weaknesses, opportunities and threats. A literature survey. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 393(2), 569–582.
- Pott, G. B., Chan, E. D., Dinarello, C. A., & Shapiro, L. (2009). α -1-Antitrypsin is an endogenous inhibitor of proinflammatory cytokine production in whole blood. *Journal of Leukocyte Biology*, 85(5), 886–895.
- Putch, N., Puhan, M. A., Hansel, N. N., Drummond, M. B., & Boyd, C. M. (2013). Impact of comorbidities on self-rated health in self-reported COPD: An analysis of NHANES 2001–2008. *COPD*, 10(3), 324.
- Quirk, F., Baveystock, C., Wilson, R., & Jones, P. (1991). Influence of demographic and disease related factors on the degree of distress associated with symptoms and restrictions on daily living due to asthma in six countries. *European Respiratory Journal*, 4(2).
- Rahmattulla, C., Mooyaart, A. L., Van Hooven, D., Schoones, J. W., Bruijn, J. A., Dekkers, O. M., & Bajema, I. M. (2016). Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: A meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(9), 1687–1692.
- Rawlings, W., Kreiss, P., Levy, D., Cohen, B., Menkes, H., Brashears, S., & Permutt, S. (1976). Clinical, epidemiologic, and pulmonary function studies in alpha 1 antitrypsin deficient subjects of Pi Z type. *American Review of Respiratory Disease*, 114(5), 945–953.
- Rodriguez, F., Jardí, R., Costa, X., Cotrina, M., Galimany, R., Vidal, R., & Miravittles, M. (2002). Rapid screening for α 1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease using dried blood specimens. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(6), 814–817.
- Ron, D., & Walter, P. (2007). Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (Vol. 8, Issue 7, pp. 519–529). Nature Publishing Group.
- Rooney, C. P., Taggart, C., Coakley, R., McElvaney, N. G., & O'Neill, S. J. (2001). Anti-proteinase 3 antibody activation of neutrophils can be inhibited by α 1-antitrypsin. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 24(6), 747–754.
- Ryu, S. E., Choi, H. J., Kwon, K. S., Lee, K. N., & Yu, M. H. (1996). The native strains in the hydrophobic core and flexible reactive loop of a serine protease inhibitor: Crystal structure of an uncleaved α 1- antitrypsin at 2.7 Å. *Structure*, 4(10), 1181–1192.
- Saltini, C., & Krotova, K. (2019). Mechanisms of lung disease in AATD. In *α 1 -Antitrypsin Deficiency* (pp. 52–63). European Respiratory Society.
- Sanders, C. L., Ponte, A., & Kueppers, F. (2018). The Effects of Inflammation on Alpha 1 Antitrypsin Levels in a National Screening Cohort. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 15(1), 10–16.
- Sandhaus, R., Strange, C., Stone, G., Runken, M. C., Blanchette, C. M., & Howden, R. (2020).

- Comorbidity associations with aatd among commercially insured and medicare beneficiaries with copd in the US. *International Journal of COPD*, 15, 2389–2397.
- Sandler, M., Gemperli, B. M., Hanekom, C., & Kühn, S. H. (1988). Serum α 1-protease inhibitor in diabetes mellitus: reduced concentration and impaired activity. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 5(4), 249–255.
- Sandström, C. S., Ohlsson, B., Melander, O., Westin, U., Mahadeva, R., & Janciauskiene, S. (2008). An association between Type 2 diabetes and α 1-antitrypsin deficiency. *Diabetic Medicine*, 25(11), 1370–1373.
- Schneider, A., Hommel, G., & Blettner, M. (2010). Lineare regressionsanalyse - Teil 14 der serie zur bewertung wissenschaftlicher publikationen. In *Deutsches Arzteblatt* (Vol. 107, Issue 44, pp. 776–782).
- Schulze, A. J., Huber, R., Bode, W., & Engh, R. A. (1994). Structural aspects of serpin inhibition. *FEBS Letters*, 344(2–3), 117–124.
- Seemungal, T. A. R., Donaldson, G. C., Paul, E. A., Bestall, J. C., Jeffries, D. J., & Wedzicha, J. A. (1998). Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157(5 Pt 1), 1418–1422.
- Seersholm, N., & Kok-Jensen, A. (1998). Intermediate α 1-antitrypsin deficiency PiSZ: A risk factor for pulmonary emphysema? *Respiratory Medicine*, 92(2), 241–245.
- Segelmark, M., Elzouki, A. N., Wieslander, J., & Eriksson, S. (1995). The PiZ gene of α 1-antitrypsin as a determinant of outcome in PR3-ANCA-positive vasculitis. *Kidney International*, 48(3), 844–850.
- Seyama, K., Nukiwa, T., Souma, S., Shimizu, K., & Kira, S. (1995). α 1-antitrypsin-deficient variant Siiyama (Ser53[TCC] to Phe53[TTC]) is prevalent in Japan: Status of α 1-antitrypsin deficiency in Japan. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152(6 I), 2119–2126.
- Shahid, A., Siddiqui, A. A., Zuberi, S. J., & Waqar, M. A. (1993). Serum α 1 -antitrypsin and duodenal ulcer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 8(6), 505–507.
- Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., Criner, G. J., Frith, P., Halpin, D. M. G., Han, M., López Varela, M. V., Martinez, F., Montes de Oca, M., Papi, A., Pavord, I. D., Roche, N., Sin, D. D., Stockley, R., Vestbo, J., ... Vogelmeier, C. (2019). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. In *The European respiratory journal* (Vol. 53, Issue 5). NLM (Medline).
- Smith, K. C., Pittelkow, M. R., & Su, W. P. D. (1987a). Panniculitis Associated with Severe α 1-Antitrypsin Deficiency: Treatment and Review of the Literature. *Archives of Dermatology*, 123(12), 1655–1661.
- Smith, K. C., Pittelkow, M. R., & Su, W. P. D. (1987b). Panniculitis Associated with Severe α 1-Antitrypsin Deficiency: Treatment and Review of the Literature. *Archives of Dermatology*, 123(12), 1655–1661.
- Sørheim, I. C., Bakke, P., Gulsvik, A., Pillai, S. G., Johannessen, A., Gaarder, P. I., Campbell, E. J., Agustí, A., Calverley, P. M. A., Donner, C. F., Make, B. J., Rennard, S. I., Vestbo, J., Wouters, E. F. M., Paré, P. D., Levy, R. D., Coxson, H. O., Lomas, D. A., Hersh, C. P., & Silverman, E. K. (2010). α 1-antitrypsin protease inhibitor MZ heterozygosity is associated with airflow obstruction in two large cohorts. *Chest*, 138(5), 1125–1132.
- Spratt, J. R., Brown, R. Z., Rudser, K., Goswami, U., Hertz, M. I., Patil, J., Cich, I., Shumway, S. J., & Loor, G. (2019). Greater survival despite increased complication rates following lung transplant for alpha-1-antitrypsin deficiency compared to chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Thoracic Disease*, 11(4), 1130–1144.
- Ställberg, B., Janson, C., Larsson, K., Johansson, G., Kostikas, K., Gruenberger, J. B., Gutzwiller, F. S., Jorgensen, L., Uhde, M., & Lisspers, K. (2018). Real-world retrospective cohort study ARCTIC

- shows burden of comorbidities in Swedish COPD versus non-COPD patients. *Npj Primary Care Respiratory Medicine*, 28(1).
- Stein, P. E., Leslie, A. G. W., Finch, J. T., Turnell, W. G., McLaughlin, P. J., & Carrell, R. W. (1990). Crystal structure of ovalbumin as a model for the reactive centre of serpins. *Nature*, 347(6288), 99–102.
- Stockley, R. A., Luisetti, M., Miravittles, M., Piitulainen, E., Fernandez, P., Stolk, J., Konietzko, N., Chapman, K. R., Dirksen, A., Houtsebaat, J., Jardim, J., Menga, G., Vogelmeier, C., Zielinski, J., Ainslie, G., Russi, E. W., Campbell, E., Epton, M., Schmid, K., ... Burdon, J. (2007). Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. *European Respiratory Journal*, 29(3), 582–586.
- Stolk, J., Ng, W. H., Bakker, M. E., Reiber, J. H. C., Rabe, K. F., Putter, H., & Stoel, B. C. (2003). Correlation between annual change in health status and computer tomography derived lung density in subjects with α 1-antitrypsin deficiency. *Thorax*, 58(12), 1027–1030.
- Stoller, J. K., Fallat, R., Schluchter, M. D., O'Brien, R. G., Connor, J. T., Gross, N., O'Neil, K., Sandhaus, R., & Crystal, R. G. (2003). Augmentation therapy with α 1-antitrypsin patterns of use and adverse events. *Chest*, 123(5), 1425–1434.
- Stoller, J. K., Gildea, T. R., Ries, A. L., Meli, Y. M., & Karafa, M. T. (2007). Lung Volume Reduction Surgery in Patients With Emphysema and α -1 Antitrypsin Deficiency. *Annals of Thoracic Surgery*, 83(1), 241–251.
- Stoller, J. K., Tomashefski, J., Crystal, R. G., Arroliga, A., Strange, C., Killian, D. N., Schluchter, M. D., & Wiedemann, H. P. (2005). Mortality in Individuals With Severe Deficiency of α 1-Antitrypsin. *Chest*, 127(4), 1196–1204.
- Stone, H. M., Edgar, R. G., Thompson, R. D., & Stockley, R. A. (2016). Lung transplantation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13(2), 146–152.
- Stone, H., Pye, A., & Stockley, R. A. (2014). Disease associations in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respiratory Medicine*, 108(2), 338–343.
- Strnad, P., Buch, S., Hamesch, K., Fischer, J., Rosendahl, J., Schmelz, R., Brueckner, S., Brosch, M., Heimes, C. V., Woditsch, V., Scholten, D., Nischalke, H. D., Janciauskiene, S., Mandorfer, M., Trauner, M., Way, M. J., McQuillin, A., Reichert, M. C., Krawczyk, M., ... Trautwein, C. (2019). Heterozygous carriage of the alpha1-antitrypsin Pi*Z variant increases the risk to develop liver cirrhosis. *Gut*, 68(6), 1099–1107.
- Suh-Lailam, B. B., Procter, M., Krautscheid, P., Haas, J., Kumar, S., Mao, R., & Grenache, D. G. (2014). Challenging Identification of a Novel PiISF and the Rare PiMmaltonZ α 1-Antitrypsin Deficiency Variants in Two Patients. *American Journal of Clinical Pathology*, 141(5), 742–746.
- Sveger, T. (1978). α 1-Antitrypsin deficiency in early childhood. *Pediatrics*, 62(1), 22–25.
- Sveger, Tomas. (1976). Liver Disease in Alpha1-Antitrypsin Deficiency Detected by Screening of 200,000 Infants. *New England Journal of Medicine*, 294(24), 1316–1321.
- Tanash, H. A., Nilsson, P. M., Nilsson, J. Å., & Piitulainen, E. (2008a). Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*, 63(12), 1091–1095.
- Tanash, H. A., Nilsson, P. M., Nilsson, J. Å., & Piitulainen, E. (2008b). Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*, 63(12), 1091–1095.
- Tanash, Hanan A., Ekström, M., Rönmark, E., Lindberg, A., & Piitulainen, E. (2017). Survival in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) in comparison to a general population with known smoking habits. *European Respiratory Journal*, 50(3).
- Tanash, Hanan A., Nystedt-Düzakin, M., Montero, L. C., Sveger, T., & Piitulainen, E. (2015). The Swedish α 1-antitrypsin screening study: Health status and lung and liver function at age 34. *Annals of the American Thoracic Society*, 12(6), 807–812.

- Tanash, Hanan A., & Piitulainen, E. (2019). Liver disease in adults with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Journal of Gastroenterology*, 54(6), 541–548.
- Thabut, G., Ravaud, P., Christie, J. D., Castier, Y., Fournier, M., Mal, H., Lesèche, G., & Porcher, R. (2008). Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177(10), 1156–1163.
- Tobin, M. J., Cook, P. J. L., & Hutchison, D. C. S. (1983). Alpha-1-antitrypsin deficiency: The clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association. *British Journal of Diseases of the Chest*, 77(C), 14–27.
- Toepfer, G., & Toepfer, G. (2011). Genotyp/Phänotyp. In *Historisches Wörterbuch der Biologie* (pp. 59–71). J.B. Metzler.
- Tonelli, A. R., & Brantly, M. L. (2010). Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency: Advances and controversies. In *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* (Vol. 4, Issue 5, pp. 289–312).
- Töpfer, G. (2019). *Partikel-verstärkter turbidimetrischer Immunoassay* (pp. 1832–1833). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Townsend, S. A., Edgar, R. G., Ellis, P. R., Kantas, D., Newsome, P. N., & Turner, A. M. (2018). Systematic review: the natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency, and associated liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 47(7), 877–885.
- Trudzinski, F. C., Alqudrah, M., Omlor, A., Zewinger, S., Fliser, D., Speer, T., Seiler, F., Biertz, F., Koch, A., Vogelmeier, C., Welte, T., Watz, H., Waschki, B., Fähndrich, S., Jörres, R., & Bals, R. (2019). Consequences of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*, 20(1), 151.
- Tuohy, M. M., Remund, K. F., Hilfiker, R., Murphy, D. T., Murray, J. G., & Egan, J. J. (2013). Endobronchial valve deployment in severe α -1 antitrypsin deficiency emphysema: a case series. *The Clinical Respiratory Journal*, 7(1), 45–52.
- Van Manen, J. G., Bindels, P. J. E., Dekker, F. W., Ijzermans, C. J., Bottema, B. J. A. M., Van Der Zee, J. S., & Schadé, E. (2001). Added value of co-morbidity in predicting health-related quality of life in COPD patients. *Respiratory Medicine*, 95(6), 496–504.
- Veith, M., Tüffers, J., Peychev, E., Klemmer, A., Kotke, V., Janciauskiene, S., Wilhelm, S., Bals, R., Koczulla, A. R., Vogelmeier, C. F., & Greulich, T. (2020). The distribution of alpha-1 antitrypsin genotypes between patients with copd/ emphysema, asthma and bronchiectasis. *International Journal of COPD*, 15, 2827–2836.
- 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., Studnicka, M., Watz, H., Welte, T., Windisch, W., & Worth, H. (2018). Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie*, 72(04), 253–308.
- Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., Chen, R., Decramer, M., Fabbri, L. M., Frith, P., Halpin, D. M. G., Varela, M. V. L., Nishimura, M., Roche, N., Rodriguez-Roisin, R., Sin, D. D., Singh, D., Stockley, R., ... Agustí, A. (2017). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. In *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 195, Issue 5, pp. 557–582). American Thoracic Society.
- Wang, Y., Lai, T. W., Xu, F., Zhou, J., Sen, Li, Z. Y., Xu, X. C., Chen, H. P., Ying, S. M., Li, W., Shen, H. H., & Chen, Z. H. (2017). Efficacy and safety of bronchoscopic lung volume reduction therapy in patients with severe emphysema: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*, 8(44), 78031–78043.
- Ward, H., Turner, A. M., & Stockley, R. A. (2014). Spirometric and gas transfer discordance in α 1-

- antitrypsin deficiency: Patient characteristics and progression. *Chest*, 145(6), 1316–1324.
- Warter, J., Storck, D., Grosshans, E., Metais, P., Kuntz, J. L., & Klumpp, T. (1972). Weber-Christian syndrome associated with an alpha-1 antitrypsin deficiency. Familial investigation. *Annales de Medecine Interne*, 123(10), 877.
- Wedzicha, J. A., Calverley, P. M. A., Albert, R. K., Anzueto, A., Criner, G. J., Hurst, J. R., Miravittles, M., Papi, A., Rabe, K. F., Rigau, D., Sliwinski, P., Tonia, T., Vestbo, J., Wilson, K. C., & Krishnan, J. A. (2017). Prevention of COPD exacerbations: A European Respiratory Society/ American Thoracic Society guideline. In *European Respiratory Journal* (Vol. 50, Issue 3). European Respiratory Society.
- Wencker, M., Banik, N., Buhl, R., Seidel, R., & Konietzko, N. (1998). Long-term treatment of alpha-1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha-1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha-1-AT-study group. *The European Respiratory Journal*, 11(2), 428–433.
- Wilson, C. B., Jones, P. W., O'Leary, C. J., Cole, P. J., & Wilson, R. (1997). Validation of the St. George's respiratory questionnaire in bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156(2 I), 536–541.
- Wood, A. M., Simmonds, M. J., Bayley, D. L., Newby, P. R., Gough, S. C., & Stockley, R. A. (2008). The TNFalpha gene relates to clinical phenotype in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respiratory Research*, 9(1), 1–8.
- World Health Organization. *Constitution of the World Health Organization*. 48th ed. Geneva: documents of the World Health Organization; 2014.
- Yang, P., Tremaine, W. J., Meyer, R. L., & Prakash, U. B. S. (2000). α 1-Antitrypsin Deficiency and Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clinic Proceedings*, 75(5), 450–455.
- Yoshida, A., Lieberman, J., Gaidulis, L., & Ewing, C. (1976). Molecular abnormality of human alpha-1 antitrypsin variant (Pi ZZ) associated with plasma activity deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 73(4), 1324–1328.
- Zeng, Z., Yang, D., Huang, X., & Xiao, Z. (2017). Effect of carbocysteine on patients with COPD: A systematic review and meta-analysis. In *International Journal of COPD* (Vol. 12, pp. 2277–2283). Dove Medical Press Ltd.
- Zerimech, F., Hennache, G., Bellon, F., Barouh, G., Jacques Lafitte, J., Porchet, N., & Balduyck, M. (2008). Evaluation of a new Sebia isoelectrofocusing kit for alpha-1-antitrypsin phenotyping with the Hydrasys System. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine : CCLM / FESCC*, 46(2), 260–263.
- Zimmermann, C. S., Carvalho, C. R. F., Silveira, K. R., Yamaguti, W. P. S., Moderno, E. V., Salge, J. M., Kairalla, R. A., & Carvalho, C. R. R. (2007). Comparison of two questionnaires which measure the health-related quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40(2), 179–187.

VI. Publikationen

Bücher:

Co-Autor des Buches: "10 Vjetori i Radio Marise" (10 Jahre Geschichte von Radio Maria), Tirane, 2013.

Co-Autor des Buches: "Alpha-Antitrypsinmangel und Substitutionstherapie - Aktuelle Entwicklungen und klinische Bedeutung", Bremen 2021.

Kongressbeiträge:

Langzeitverlauf einer chronisch thromboembolischen Lungengefäßerkrankung

Florenc Buxha, Katarzyna Rososinska, Bettina Weingard, Quoc Thai Dinh, Christian Lensch, Robert Bals, Heinrike Wilkens, Franziska C. Trudzinski. DGP 2019.

VII. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Bals für die bereichernde Zeit als Assistenzarzt und Doktorand.

Ebenso möchte ich mich bei meinem Kollegen Max Wagner bedanken, mit dem ich im Rahmen der Studie die Ehre hatte, zusammen zu arbeiten.

Ein weiteres Dankeschön gilt Herrn Dr. Hinrich Bremer, welcher für mich stets eine Vaterfigur in der Medizin war und bleibt.

Danke auch an meinen Freund Fritz, der mich immer ermutigt hat, auch wenn ich diesen Mut verloren hatte.

Ein besonderes Dankeschön gilt auch meinem Studienkollegen Dritan, der seit unserem Studium in schwierigen Momenten immer für mich da war.

Danke auch an meine Kollegin Anna und ihrem Mann Markus für die Redaktion.

Besonders meine Frau, meine Kinder, Eltern und Geschwister haben mir den nötigen Antrieb und Durchhaltevermögen gegeben. Danke auch an diese.

VIII. Anhang

COPD Assessment Test (CAT)

Ihr Name:

Heutiges Datum:



Wie geht es Ihnen mit Ihrer COPD? Füllen Sie den COPD Assessment Test™ (CAT) aus!

Dieser Fragebogen wird Ihnen und Ihrem Arzt helfen, die Auswirkungen der COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) auf Ihr Wohlbefinden und Ihr tägliches Leben festzustellen. Ihre Antworten und das Test-Ergebnis können von Ihnen und Ihrem Arzt dazu verwendet werden, die Behandlung Ihrer COPD zu verbessern, damit Sie bestmöglich davon profitieren.

Bitte geben Sie für jede der folgenden Aussagen an, was derzeit am besten auf Sie zutrifft. Kreuzen Sie (X) in jeder Zeile bitte nur eine Möglichkeit an.

Beispiel: Ich bin sehr glücklich		0	X	2	3	4	5	Ich bin sehr traurig		PUNKTE
Ich huste nie		0	1	2	3	4	5	Ich huste ständig		
Ich bin überhaupt nicht verschleimt		0	1	2	3	4	5	Ich bin völlig verschleimt		
Ich spüre keinerlei Engegefühl in der Brust		0	1	2	3	4	5	Ich spüre ein sehr starkes Engegefühl in der Brust		
Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich nicht außer Atem		0	1	2	3	4	5	Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich sehr außer Atem		
Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten nicht eingeschränkt		0	1	2	3	4	5	Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten sehr stark eingeschränkt		
Ich habe keine Bedenken, trotz meiner Lungenerkrankung das Haus zu verlassen		0	1	2	3	4	5	Ich habe wegen meiner Lungenerkrankung große Bedenken, das Haus zu verlassen		
Ich schlafe tief und fest		0	1	2	3	4	5	Wegen meiner Lungenerkrankung schlafe ich nicht tief und fest		
Ich bin voller Energie		0	1	2	3	4	5	Ich habe überhaupt keine Energie		
SUMME										

COPD Assessment Test und CAT Logo ist eine Marke der GlaxoSmithKline-Unternehmensgruppe.
© 2009 GlaxoSmithKline. Alle Rechte vorbehalten.

Modified British Medical Research Council (mMRC)

mMRC-Grad	Symptomatik
0	Dyspnoe nur bei schweren Anstrengungen
I	Dyspnoe bei schnellem Gehen oder bei leichten Anstiegen
II	Langsameres Gehen als Gleichaltrige aufgrund von Dyspnoe oder Stehenbleiben bei normalem Schrittempo
III	Dyspnoe bei einer Gehstrecke von etwa 100 m
IV	Dyspnoe beim An- oder Anziehen. Das Verlassen des Hauses ist nicht möglich

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Fragen zur Lebensqualität

Mit diesem Fragebogen möchten wir mehr darüber erfahren, welche Beschwerden Ihnen Ihre Atmung bereitet und wie diese sich auf Ihr Leben auswirken. Wir möchten dadurch herausfinden, was Ihnen an Ihrer Erkrankung aus Ihrer Sicht die meisten Probleme bereitet, und nicht, was die Ärzte und das Pflegepersonal dazu meinen. Lesen Sie bitte die Anleitung sorgfältig durch und fragen Sie nach, wenn Sie etwas nicht verstehen. Denken Sie nicht zu lange über Ihre Antworten nach.

Bevor Sie den restlichen Fragebogen ausfüllen: Bitte kreuzen Sie die Beschreibung an, die nach Ihrer Beurteilung Ihrem jetzigen Gesundheitszustand entspricht:

Sehr gut	Gut	Mäßig	Schlecht	Sehr schlecht
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TEIL 1: Diese Fragen beziehen sich auf die Häufigkeit Ihrer Atemwegsbeschwerden in den vergangenen 3 – 12 Monaten. Bitte kreuzen Sie für jede Frage 1 Kästchen an.

	An den meisten Tagen der Woche	An mehreren Tagen der Woche	An ein paar Tagen im Monat	Nur bei Infektionen der Atemwege	Gar nicht
1. Während <i>des letzten Jahres</i> habe ich gehustet:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Während <i>des letzten Jahres</i> habe ich Schleim (Auswurf) ausgehustet:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Während <i>des letzten Jahres</i> war ich kurzatmig:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Während <i>des letzten Jahres</i> hatte ich Anfälle von Keuchen oder Pfeifen beim Atemholen (Atemgeräusch):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Wie viele schwere oder sehr unangenehme Anfälle von Atemwegsbeschwerden hatten Sie in <i>dem vergangenen Jahr</i> .	Mehr als 3 Anfälle <input type="checkbox"/>	3 Anfälle <input type="checkbox"/>	2 Anfälle <input type="checkbox"/>	1 Anfall <input type="checkbox"/>	Keine Anfälle <input type="checkbox"/>
6. Wie lange dauerte der schlimmste Anfall von Atemwegsbeschwerden? (Wenn Sie keine schweren Anfälle hatten, gehen Sie von hier bitte direkt zu Frage 7).	1 Woche oder länger <input type="checkbox"/>	3 Tage oder länger <input type="checkbox"/>	1 oder 2 Tage <input type="checkbox"/>	Weniger als 1 Tag <input type="checkbox"/>	
7. Wie viele gute Tage (d.h. Tage mit wenig Atemwegsbeschwerden) hatten Sie in einer durchschnittlichen <i>Woche in dem vergangenen Jahr</i> ?	Kein Tag war gut <input type="checkbox"/>	1 oder 2 gute Tage <input type="checkbox"/>	3 oder 4 gute Tage <input type="checkbox"/>	Fast jeder Tag war gut <input type="checkbox"/>	Jeder Tag war gut <input type="checkbox"/>
8. Wenn Sie pfeifend atmen oder keuchen, ist es morgens schlimmer?	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>			

Abschnitt 1 *Wie würden Sie Ihr Atemleiden beschreiben? Bitte nur ein Kästchen ankreuzen:*

- Das wichtigste Problem, das ich habe
- Bereitet mir ziemlich viele Probleme
- Bereitet mir ein paar Probleme
- Bereitet mir keine Probleme

Wenn Sie berufstätig sind oder waren, kreuzen Sie bitte eines der Kästchen an:

- Ich habe wegen meiner Atemwegsbeschwerden ganz aufgehört zu arbeiten.
- Meine Atemwegsbeschwerden beeinträchtigen mich bei der Arbeit oder haben mich veranlasst, meinen Beruf / meine Stelle zu wechseln.
- Meine Atemwegsbeschwerden wirken sich nicht auf meine Arbeit aus.

Abschnitt 2 *Diese Fragen beziehen sich darauf, bei welchen Tätigkeiten Sie derzeit für gewöhnlich in Atemnot geraten. Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie richtig oder falsch ankreuzen:*

	Richtig	Falsch
Still sitzen oder ruhig liegen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sich waschen oder anziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im Haus herumgehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Draußen auf ebenen Wegen gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einen Treppenabsatz hinaufgehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bergauf gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sport treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abschnitt 3 *Nun folgen weitere Fragen zu Ihrem derzeitigen Husten und Ihrer derzeitigen Kurzatmigkeit. Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie richtig*

oder falsch ankreuzen:

	Richtig	Falsch
Mein Husten tut weh.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Husten macht mich müde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich gerate außer Atem, wenn ich rede.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich gerate außer Atem, wenn ich mich vornüber beuge.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Husten oder mein Atem stören meinen Schlaf.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin schnell erschöpft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abschnitt 4 *Bei diesen Fragen geht es um weitere Auswirkungen, die Ihre Atemwegsbeschwerden derzeit möglicherweise auf Sie haben. Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie richtig oder falsch ankreuzen:*

	Richtig	Falsch
Mein Husten oder mein Atmen ist mir in der Öffentlichkeit peinlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Atemwegsbeschwerden sind lästig für meine Familie, meine Freunde oder Nachbarn.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich keine Luft kriege, bekomme ich Angst oder gerate in Panik.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe das Gefühl, meine Atemwegsbeschwerden nicht im Griff zu haben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich rechne nicht damit, dass es mit meinen Atemwegsbeschwerden besser wird.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durch meine Atemprobleme bin ich anfällig oder invalide geworden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es ist für mich riskant, mich sportlich zu betätigen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alles erscheint mir mühsam.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abschnitt 5 *Diese Fragen betreffen Ihre Medikamente. Wenn Sie keine Medikamente nehmen, gehen Sie bitte gleich zu Abschnitt 6 weiter. Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie richtig oder falsch ankreuzen:*

	Richtig	Falsch
Meine Medikamente helfen mir nicht viel.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es ist mir peinlich, meine Medikamente in der Öffentlichkeit zu benutzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Medikamente verursachen mir unangenehme Nebenwirkungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Medikamente beeinträchtigen mein Leben erheblich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abschnitt 6 *Bei diesen Fragen geht es darum, wie sich Ihr Atemleiden möglicherweise auf Ihre Aktivität auswirkt. Bitte kreuzen Sie bei jedem Satz richtig an, wenn darin ein oder mehrere Fragestellungen aufgrund Ihres Atemleidens auf Sie zutreffen. Sonst kreuzen Sie bitte falsch an:*

	Richtig	Falsch
Ich brauche lange, um mich zu waschen oder anzuziehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann kein Bad bzw. keine Dusche nehmen, oder ich brauche lange dazu.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich gehe langsamer als andere oder ich halte an, um mich auszuruhen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aufgaben wie Hausarbeit dauern sehr lange oder ich muss mich zwischendurch ausruhen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich einen Treppenabsatz hinaufgehe, muss ich langsam gehen oder zwischendurch anhalten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich mich beeile oder schnell gehe, muss ich danach anhalten oder langsamer gehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Richtig	Falsch
Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer bergauf zu gehen, etwas die Treppen hoch zu tragen, leichte Gartenarbeit zu verrichten wie Unkraut jäten, zu tanzen, Bowling oder Golf zu spielen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer, schwere Lasten zu tragen, den Garten umzugraben oder Schnee zu schippen, zu joggen oder schnell Zu gehen (8 km/Stunde), Tennis zu spielen oder zu schwimmen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer sehr schwere körperliche Arbeit zu verrichten, zu laufen, Rad zu fahren , schnell zu schwimmen oder anstrengenden Sport zu treiben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abschnitt 7 *Wir wüssten gerne, wie Ihre Atemwegsbeschwerden normalerweise Ihr tägliches Leben beeinflussen. Bitte kreuzen Sie bei jeder Frage richtig oder falsch an (bitte denken Sie daran, dass „richtig“ nur auf Sie zutrifft, wenn Sie etwas aufgrund Ihrer Atemwegs-beschwerden nicht tun können):*

	Richtig	Falsch
Ich kann keinen Sport treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann nicht ausgehen, um mich zu unterhalten oder zu erholen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann das Haus nicht verlassen, um einkaufen zu gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann keine Hausarbeit verrichten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann mich nicht weit von meinem Bett oder meinem Stuhl entfernen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Es folgt eine Liste von weiteren Tätigkeiten, die Sie wegen Ihrer Atemwegsbeschwerden möglicherweise nicht ausüben können. (Sie brauchen diese nicht anzukreuzen. Die Liste soll Ihnen nur helfen, sich daran zu erinnern, wie Ihre Kurzatmigkeit Sie möglicherweise einschränkt).

- Spazierengehen oder den Hund **spazieren führen**
- Etwas im Haus oder im Garten erledigen
- Geschlechtsverkehr
- In die Kirche gehen oder an einen Ort, an dem Unterhaltung geboten wird
- Bei schlechtem Wetter nach draußen gehen oder verrauchte Räume betreten
- Familie oder Freunde besuchen oder mit Kindern spielen

Bitte notieren Sie, welchen anderen wichtigen Tätigkeiten Sie möglicherweise wegen Ihrer Atemwegsbeschwerden nicht nachgehen können:

*Wir möchten Sie nun bitten, die Feststellung (**nur eine**) anzukreuzen, die am besten beschreibt, wie sich Ihre Atemwegsbeschwerden auf Sie auswirken:*

- Sie hindern mich nicht daran, das zu tun, was ich gerne möchte
- Sie hindern mich an ein oder zwei Dingen, die ich gerne tun möchte
- Sie hindern mich an den meisten Dingen, die ich gerne tun möchte
- Sie hindern mich an allem, was ich gerne tun möchte

EQ-5D-5L

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen
- Ich habe große Probleme herumzugehen
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

FÜR SICH SELBST SORGEN

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden

- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT

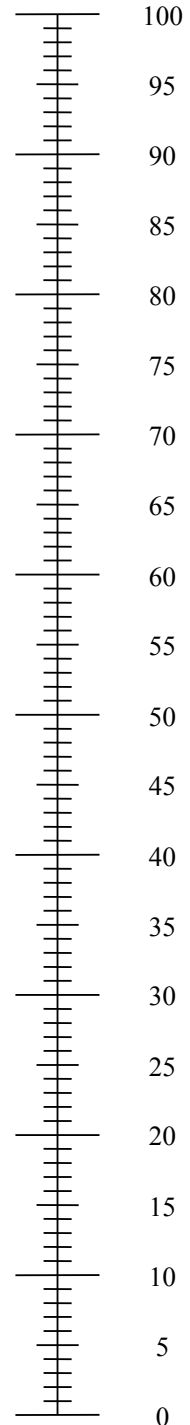
- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

EQ-VAS

Beste Gesundheit,
die Sie sich
vorstellen können

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können. 0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.



Schlechteste
Gesundheit, die Sie
sich vorstellen
können

BSA-Fragbogen

1	Sind Sie berufstätig (auch Hausfrau/-mann) oder in Ausbildung?	
<input type="checkbox"/> ja ⇒ weiter mit Frage 2		<input type="checkbox"/> nein ⇒ weiter mit Frage 3

2	Ihre Berufstätigkeit bzw. Ausbildung umfasst...			
sitzende Tätigkeiten	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> eher wenig	<input type="checkbox"/> eher mehr	<input type="checkbox"/> viel
mäßige Bewegung	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> eher wenig	<input type="checkbox"/> eher mehr	<input type="checkbox"/> viel
intensive Bewegung	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> eher wenig	<input type="checkbox"/> eher mehr	<input type="checkbox"/> viel

3	An wie vielen Tagen und wie lange haben Sie die folgenden Aktivitäten in den letzten 4 Wochen ausgeübt?		
Zu Fuß zur Arbeit gehen (auch längere Teilstrecken)	an Tagen während der 4 Wochen	ca. Minuten pro Tag	nicht gemacht <input type="checkbox"/>
Zu Fuß zum Einkaufen gehen	an Tagen während der 4 Wochen	ca. Minuten pro Tag	nicht gemacht <input type="checkbox"/>
Radfahren zur Arbeit	an Tagen während der 4 Wochen	ca. Minuten pro Tag	nicht gemacht <input type="checkbox"/>
Radfahren zu sonstigen Fortbewegungszwecken	an Tagen während der 4 Wochen	ca. Minuten pro Tag	nicht gemacht <input type="checkbox"/>
Spaziergehen	an Tagen während der 4 Wochen	ca. Minuten pro Tag	nicht gemacht <input type="checkbox"/>
Gartenarbeit (z.B. Rasen mähen, Hecke schneiden)	an Tagen während der 4 Wochen	ca. Minuten pro Tag	nicht gemacht <input type="checkbox"/>
Körperlich anstrengende Hausarbeit (z.B. Putzen, Aufräumen)	an Tagen während der 4 Wochen	ca. Minuten pro Tag	nicht gemacht <input type="checkbox"/>

Körperlich anstrengende Pflegearbeit (z.B. Kinder betreuen, Kranke pflegen)	an Tagen während der 4 Wochen	ca. Minuten pro Tag	nicht gemacht <input type="checkbox"/>
4	An wie vielen Tagen und wie lange haben Sie die folgenden Aktivitäten in den letzten 4 Wochen ausgeübt?		
Treppensteigen	an Tagen während der 4 Wochen	ca. Stockwerke pro Tag	nicht gemacht <input type="checkbox"/>

5	Haben Sie in den letzten 4 Wochen regelmäßige sportliche Aktivität betrieben?	
<input type="checkbox"/> ja	⇒ weiter mit Frage 6	<input type="checkbox"/> nein ⇒ weiter mit Frage xy

6	Um welche sportliche(n) Aktivität(en) handelt es sich dabei?		
A (bitte hier eintragen)	B (bitte hier eintragen)	C (bitte hier eintragen)	
Aktivität A habe ich in den letzten 4 Wochen ca. Mal ausgeübt, und zwar bei jedem Mal für ca. Minuten	Aktivität B habe ich in den letzten 4 Wochen ca. Mal ausgeübt, und zwar bei jedem Mal für ca. Minuten	Aktivität C habe ich in den letzten 4 Wochen ca. Mal ausgeübt, und zwar bei jedem Mal für ca. Minuten	

Tag der Promotion: 31.01.2023

Dekan: Univ. Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

Univ. Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Boehm