

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

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

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

# **Dickkopf 3 - Ein endobronchialer Biomarker für obstruktive und restriktive Lungenerkrankungen**

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

2022

vorgelegt von:  
Constanze Helga Katharina Olschewski  
geb. am: 21.08.1997 in Rostock

Tag der Promotion: 27.07.2023  
Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger  
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Robert Bals  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Zemlin

*Für meine mich immer unterstützende Familie*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	Deutsche Zusammenfassung .....	1
1.2	Abstract.....	2
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>3</b>
2.1	Biomarker .....	3
2.1.1	Dickkopfproteine .....	3
2.1.2	WNT-Signalweg und die Rolle von $\beta$ -Catenin.....	4
2.1.3	Dickkopfproteine als klinische Biomarker .....	5
2.1.4	Biomarker bei obstruktiven und restriktiven Lungenerkrankungen .....	5
2.2	Lungenerkrankungen im Rahmen von PULMOHOM .....	6
2.3	Obstruktive Ventilationsstörungen .....	6
2.3.1	COPD.....	7
2.4	Lungenkarzinom .....	9
2.5	Restriktive Ventilationsstörungen .....	10
2.5.1	ILD.....	12
2.5.2	Sarkoidose als ILD.....	13
2.6	Ziel der Arbeit.....	14
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>15</b>
3.1	Studiendesign.....	15
3.2	Bronchoskopie .....	15
3.3	Bronchoalveoläre Lavage .....	16

3.4	Blutentnahme .....	17
3.5	Laborchemischer Nachweis von DKK1 und DKK3 .....	17
3.6	Statistische Methoden .....	18
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>20</b>
4.1	Studienkollektiv .....	20
4.2	Korrelation DKK1/3 und Diagnose .....	24
4.3	Korrelation DKK1/3 und Ventilationsstörung.....	26
4.4	Auswertung Lungenfunktion .....	30
4.5	Korrelation DKK1/3 und Lungenfunktionsparameter.....	33
4.6	Weitere Korrelationen .....	35
4.7	Einflussfaktoren von DKK1/3 .....	37
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>42</b>
5.1	DKK3 als Biomarker für pulmologische Krankheitsbilder .....	42
5.2	DKK3 als Biomarker für Obstruktion und Restriktion.....	44
5.3	Einschränkungen der Studie .....	46
5.4	Schlussfolgerung.....	47
<b>6</b>	<b>VERZEICHNIS.....</b>	<b>48</b>
6.1	Literaturverzeichnis .....	48
6.2	Tabellenverzeichnis .....	52
6.3	Abbildungsverzeichnis .....	53
<b>7</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>54</b>

7.1	Danksagung .....	54
<b>8</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>55</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>56</b>
9.1	Datenerfassungsbögen .....	56

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

Biomarker übernehmen eine wegweisende Funktion in der Diagnostik und bei dem Umgang von Lungenerkrankungen. Die Identifikation neuer Biomarker ist für die Gesundheitsversorgung von pulmologischen Patientinnen und Patienten daher essenziell und von gegenwärtigem wissenschaftlichem Interesse.

Die Bedeutung der Dickkopfproteine (DKK) als Biomarker für obstruktive und restriktive Lungenfunktionsstörungen ist bisher noch weitestgehend ungeklärt. Die vorliegende Promotionsarbeit beschäftigt sich deshalb mit der Fragestellung, welche statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den Dickkopfproteinen 1/3 und bestimmten Lungenerkrankungen bestehen.

Im Rahmen von PULMOHOM - einer prospektiven Beobachtungsstudie - wurden Personendaten erhoben und ausgewertet. Dabei wurden Menschen, die an Lungenkarzinom, Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) wie Sarkoidose, erkrankten, in die klinische Studie eingeschlossen und untersucht.

In der vorliegenden Forschungsarbeit zeigt sich, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der endobronchialen DKK3-Konzentration und der zugrundeliegenden pulmologischen Grunderkrankung besteht.

So konnte nachgewiesen werden, dass sich die DKK3-Konzentrationen in der BAL zwischen Lungenkarzinom und ILD, Lungenkarzinom und Sarkoidose, COPD und ILD, COPD und Sarkoidose sowie unklarer Diagnose und ILD signifikant unterscheiden.

Ferner fanden sich signifikante Korrelationen mit gewissen Lungenfunktionsparametern. Zu den statistisch bedeutenden Funktionswerten zählen Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>), Tiffenau-Index (FEV<sub>1</sub>/VC), totale Lungkapazität (TLC) sowie Residualvolumen (RV).

Die Studie belegte außerdem, dass der Raucherstatus die Ausprägung von DKK3 statistisch signifikant beeinflusst. Hieraus lässt sich ableiten, dass Pack-years als Einflussfaktoren angesehen werden können.

Folglich lässt sich festhalten, dass DKK3 zukünftig als fundierter endobronchialer Biomarker für obstruktive und restriktive Lungenerkrankungen angesehen werden kann.

Im Gegensatz dazu konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge für die endobronchiale DKK1-Konzentration nachgewiesen werden. DKK1 erscheint vor diesem Hintergrund als Biomarker für Ventilationsstörungen ungeeignet.

## 1.2 Abstract

Biomarkers have a pioneering role within diagnosis and management of lung diseases. Therefore, the identification of new biomarkers is important for the health care of pulmonary patients and of current scientific interest.

The importance of the Dickkopf-related proteins (DKK) as a biomarker for obstructive and restrictive pulmonary dysfunction is still largely unclear. This is why the present doctoral thesis deals with the question of which statistically significant connections between DKK 1/3 and certain lung diseases exist.

As part of PULMOHOM - a prospective observational study - personal data were collected and evaluated. People who developed lung carcinoma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), interstitial lung diseases (ILD) such as sarcoidosis were included and examined in the clinical study.

The present research shows that there is a statistically significant connection between the endobronchial DKK3 concentration and the underlying pulmonary disease.

It was shown that DKK3 concentrations in BAL were significantly different between lung carcinoma and ILD, lung carcinoma and sarcoidosis, COPD and ILD, COPD and sarcoidosis as well as unclear diagnosis and ILD.

Furthermore, significant correlations with certain lung function parameters were found. Statistically significant functional values include one second capacity (FEV<sub>1</sub>), Tiffenau index (FEV<sub>1</sub>/VC), total lung capacity (TLC) and residual volume (RV).

The study also showed that smoking status has a statistically significant influence on the expression of DKK3. From this it can be deduced that pack years can be regarded as influencing factors.

Summed up, DKK3 should be considered as a regarded and well-founded endobronchial biomarker for obstructive and restrictive lung diseases.

In contrast, there is no statistically significant correlation for endobronchial DKK1 concentration. Because of that, DKK1 appears unsuitable as a biomarker for ventilation disorders.



## 2 Einleitung

### 2.1 Biomarker

Biomarker sind definierte Merkmale, die als Indikatoren für physiologische und pathogene Prozesse fungieren. Sie sind dazu in der Lage, biologisch erzeugte Veränderungen im Körper anzuzeigen. Hiernach kann es sich unter anderem um molekulare sowie histologische Merkmale handeln. Auch physiologische Strukturen werden als Biomarker herangezogen [3].

Die Anwendung von Biomarkern ist sehr vielfältig. Insbesondere der Einsatz in Diagnostik, Überwachung und Prognostik von Krankheiten sowie in der Pharmakodynamik hat sich etabliert. Dementsprechend werden Biomarker in Subtypen eingeteilt. Ihr Nachweis erfolgt durch objektive Messmethoden und wird fortlaufend validiert [3].

Die Identifikation neuer Biomarker ist auch notwendig, um das Verständnis von obstruktiven sowie restriktiven Lungenfunktionserkrankungen zu verbessern.

#### 2.1.1 Dickkopfproteine

Die Familie der Dickkopfproteine (DKK) besteht aus vier Mitgliedern, welche sich in Struktur und Funktion unterscheiden [22].

DKK1 wurde erstmalig in *Xenopus*-Embryonen als WNT-Inhibitor entdeckt. Hier kam es unter Interjektion von DKK1-messenger ribonukleotid acid (mRNA) zur Ausbildung von vergrößerten Köpfen [22].

Auch DKK2 und 4 zeigen inhibitorische Eigenschaften auf WNT, wobei DKK2 auch aktivierende Wirkungen entfalten kann. Eine Modulation des WNT/ $\beta$ -Catenin Weges ist durch die Bindung am LRP-Rezeptor möglich. Eine ebenfalls erhöhte Bindungsaffinität liegt zu den Kremen-Rezeptoren (KRM1 und 2) vor. KRM sind transmembranüberspannende Proteine mit Kringeldomäne in einzelnen extrazellulären Regionen. Eine Anwesenheit von KRM bei der WNT-Signalgebung ist dabei nicht zwingend notwendig, erhöht jedoch die hemmende Fähigkeit von DKKs. Davon abzugrenzen ist DKK3, welches durch Abweichung in Struktur und Funktion weder LRP noch KRM bindet [22].

Die Funktion des Glykoproteins DKK3 bei der Antagonisierung des aktiven WNT-Signalweges ist widersprüchlich. Es gibt Hinweise, dass DKK3 eine tumorsuppressive Rolle ausübt. Diese

wird durch die Hemmung des planaren Zellpolaritätsweges (PCP) hervorgerufen, wobei PCP ein nicht-kanonischer WNT-Signalweg ist. Infolgedessen kommt es zu Abweichungen der Zelladhäsion, -motilität sowie -polarität. Der Transkriptionsverlust von DKK3 wird mit der Methylierung des DKK3-Promotors in Verbindung gebracht. DKK3 wird so bei verschiedenen Krebsarten herunterreguliert [28].

### 2.1.2 WNT-Signalweg und die Rolle von $\beta$ -Catenin

Der WNT-Signalweg spielt eine entscheidende Rolle in der Embryogenese von adultem Gewebe, nimmt Einfluss auf die Homöostase von Säugetieren und ist somit an der Entstehung diverser Krankheiten beteiligt. Die Entdeckung und Namensgebung von WNT leitet sich hierbei aus den Gennamen *wingless* und *int-1* ab. Er bezeichnet eine Gruppe von Glykoproteinen, welche als Wachstumsfaktoren und Liganden fungieren [22].

Bei der WNT-Signalkaskade wird zwischen einem  $\beta$ -Catenin-abhängigen (kanonischen) und unabhängigen (nicht-kanonischen) Weg unterschieden [32].

$\beta$ -Catenin entspricht dabei einem Protein mit essentieller Funktion in der Verbindung zwischen Zellkontakten des Zytoskeletts wie Cadherin und Aktin. Das Proto-Onkoprotein liegt, sofern WNT als Wachstumsfaktor fehlt, in gebundenem Zustand in Form eines Zerstörungskomplexes vor. In diesem Zustand kann  $\beta$ -Catenin phosphoryliert und später ubiquitinyliert werden, um schließlich im Proteasom abgebaut zu werden. Der WNT-Signalweg ist dann inaktiv [27].

Steht WNT hingegen in ausreichender Menge zur Verfügung, bindet es an den Frizzled (Fzd)-Rezeptor. Daraus folgt die Inhibierung der Phosphorylierung und Ubiquitierung von  $\beta$ -Catenin, welches nun nicht mehr abgebaut werden kann [32].

Durch fehlgesteuerte Aktivierung des oben genannten Signalweges kommt es zur Akkumulation von  $\beta$ -Catenin, woraufhin sich das Protein im Zellkern anreichert und die Transkription verschiedener Onkogene einleitet. In Folge werden Karzinogenese und Tumorprogression gefördert. Hiervon sind nachweislich Dickdarm-, Leberzell-, Blut-, Brust- sowie Lungenkrebs betroffen [27].

Vor diesem Hintergrund ist das Verständnis der Regulationsmechanismen von WNT/ $\beta$ -Catenin von großem wissenschaftlichem Interesse.

### 2.1.3 Dickkopffproteine als klinische Biomarker

Die Einflussnahme von Dickkopffproteinen auf diverse Krankheitsbilder ist Gegenstand aktueller Forschungen. Folgende Auflistung gibt einen groben Überblick:

- DKK1 als Modulator der Knochenbildung sowie als Einflussfaktor in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis [22]
- Antifibrotische Wirkung von DKK1 an Leber und Niere [22]
- Fibrotische Wirkung von DKK1 bei IPF [22]
- DKK1 als Steuergröße in der Lungengefäßentwicklung [22]
- DKK1 als Marker bei diversen Tumorerkrankungen [22]
- DKK1 als Tumorsuppressor [33]
- DKK1-Überexpression bei hepatozellulärem Karzinom und Myelom [33]
- DKK1-Herunterregulation bei Nierenzellkarzinom und Darmkrebs [33]
- Erhöhte DKK1 Expression bei Lungenkrebs [22]
- Induktion des epithelial-mesenchymalen Übergangs und Förderung der Invasion in nicht-kleinzellige Lungenkrebszellen durch DKK1 [33]
- DKK3 als präoperativer Urin-Marker für das postoperative Auftreten von akutem Nierenversagen [25]
- DKK3 als Tumorsuppressor [28]
- DKK3-Herunterregulation bei Lungenkrebs, klarzelligem Nierenkarzinom, Bauchspeicheldrüsenkrebs und Leukämie [28]
- Verminderte DKK3 Expression bei NSCLC [22]
- DKK3 als Therapeutikum zur Unterdrückung der Tumorprogression bei Hodenkeimzellkrebs und Prostatakrebs [28]

### 2.1.4 Biomarker bei obstruktiven und restriktiven Lungenerkrankungen

Lorenz et al. [19] fasste in einem multizentrischen Expertentreffen bezüglich obstruktiver Atemwegserkrankungen Folgendes zusammen: Für COPD hat sich Alpha-1-Antitrypsin als Marker für genetische Disposition identifizieren lassen. Hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankungen kann unter anderem der Sauerstoffpartialdruck und der 6-Minuten-Gehtest als Biomarker herangezogen werden. Zudem lässt sich eine Korrelation zwischen FEV1 und endobronchialen Plazenta-Wachstumsfaktor PIGF festhalten. Schließlich korreliert auch eine Kombination aus Adrenomedullin, Arginin-Vasopression sowie atrialem natriuretischem

Preptid mit der Mortalität von COPD. Ferner existieren diverse Imaging-Biomarker, die auf der Computertomographie beruhen [19].

Bezüglich restriktiver Ventilationsstörungen fand eine Forschungsgruppe des Helmholtz Zentrums München heraus, dass myeloide Suppressorzellen (MDSC) als Serum-Biomarker von IPF-Patientinnen erhöht sind [8]. Ferner konnten sich bestimmte Chemokine, Proteasen und Wachstumswachstoren als IPF-Marker etablieren. An dieser Stelle seien KL-6, MMP-1/7, CCL18, IGFBP-2 beispielhaft genannt [12].

## 2.2 Lungenerkrankungen im Rahmen von PULMOHOM

Die vorliegende Promotionsarbeit hat die Bedeutung von DKK1/3 bei obstruktiven und restriktiven Lungenerkrankungen untersucht. Es wurden nachfolgende Krankheitsbilder analysiert: COPD, Lungenkarzinom, ILD sowie Sarkoidose.

## 2.3 Obstruktive Ventilationsstörungen

Die Gruppe der obstruktiven Ventilationsstörungen zeichnet sich durch eine Erhöhung der Strömungswiderstände bei eingengten Atemwegen aus. Daraus resultiert eine Herabsetzung von Einsekundenkapazität und Tiffenau-Index in der Spirometrie.

Obstruktive Lungenerkrankungen lassen sich in intra- und extrathorakale Atemwegsstenosen unterteilen. Asthma bronchiale, COPD und Tumore zählen zu den intrathorakalen Einengungen [7].

Bei Verdacht auf Obstruktion finden verschiedene Funktionstests Anwendung, wobei die Spirometrie eine essentielle Rolle spielt. Ergänzend dazu sind der Bronchospasmyse- sowie Metacholin-Provokationstest zu nennen [4].

Bei der Lungenfunktion richtet sich besonderes Augenmerk auf die Einsekundenkapazität sowie den Tiffenau-Index. Beide Größen sind bei der Obstruktion auf Werte unterhalb der 5. Perzentile vermindert. Die Vitalkapazität kann normwertig oder erniedrigt sein. Residualvolumen und totale Lungenkapazität zeigen sich unverändert oder erhöht. Die Compliance der Lunge bleibt unbeeinträchtigt [4].

Im Fluss-Volumen-Diagramm ergibt sich aus der erhöhten Resistence und dem erniedrigten Tiffenau-Index eine charakteristische Formabweichung ([Abbildung 1](#)).

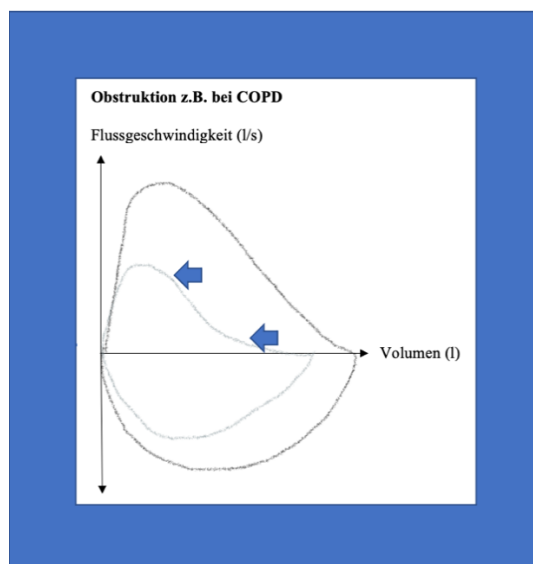


Abbildung 1 Fluss-Volumen-Kurve bei obstruktiver Lungenerkrankung [4]

Der Bronchospasmodolysetest erlaubt die Differenzierung zwischen reversibler und irreversibler Atemwegsobstruktion. Hier werden FEV1 und Atemwegswiderstand vor und nach Inhalation eines schnell wirksamen Bronchodilatators bestimmt. (z.B. Salbutamol als kurzwirksames  $\beta$ -2-Sympathomimetikum). Kommt es zu einem Anstieg der Einsekundenkapazität um 200ml und 12% des Ausgangswertes, ergibt sich der Hinweis auf eine reversible Obstruktion. Bleibt ein Anstieg aus, ergibt sich der Verdacht auf eine anhaltende Atemwegsstenose [4].

### 2.3.1 COPD

#### *Definition und Pathophysiologie*

Die COPD wird durch eine nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion charakterisiert. Die Einschränkung des Atemflusses ist mit einer Entzündungsreaktion der kleinen Atemwege assoziiert. Infolge dessen kann es auch zu Umbauprozessen des Lungengewebes und der Entstehung eines Emphysems kommen [7].

Die Entstehung der COPD wird auf diverse Pathomechanismen zurückgeführt. An dieser Stelle seien nachfolgende Mechanismen beispielhaft genannt: Entzündungsmodell, Proteasen-Antiproteasen-Ungleichgewicht, Infektionsmodell, Oxidanzien-Antioxidanzien-Gleichgewicht, vaskuläres Modell, Autoimmun- und Danger-Modell [7].

Als Resultat ist der Verlust der Elastizität von Atemwegen und Lungenparenchym zu verzeichnen. Durch zusätzliche Fibrosierung und Rarefizierung des Gewebes entwickelt sich im Endstadium schließlich eine respiratorische Globalinsuffizienz. Als Zwischenschritt kommt es zu Verteilungs- und Diffusionsstörungen [7].

**Epidemiologie**

Die Prävalenz der Erkrankung ist bei Rauchenden signifikant höher als bei Nichtrauchenden, steigt mit dem Alter an und tritt bei Männern häufiger auf als bei Frauen.

Aktuell zählt COPD zu der 4. häufigsten Todesursache weltweit, wobei mit einem weiteren Anstieg der Mortalität zu rechnen ist [7].

**Diagnostik und Klassifikation**

Die Diagnose wird anhand Anamnese, Vorhandensein von charakteristischen Symptomen und Lungenfunktionsprüfung gestellt. In der Spirometrie hat vor allem der Tiffeneau-Index eine wichtige Aussagekraft über den Schweregrad der Obstruktion. Liegt dieser Wert unter 70% bzw. unterhalb der unteren Normgrenze, so ist das ein Hinweis auf eine obstruktive Lungenfunktionsstörung [29].

Bei der Klassifikation nach GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) werden darüber hinaus vor allem die Symptomschwere und Anzahl der vorausgegangenen Exazerbationen einbezogen [29] (Abbildung 2).

Kombinierte Bewertung der COPD Klassifikation A-D			
4 FEV1 < 30%	3 FEV1 30-50%	<b>C</b> > 1 Exazerbation wenige Symptome	<b>D</b> > 1 Exazerbation viele Symptome
		<b>A</b> ≤ 1 Exazerbation wenige Symptome	<b>B</b> ≤ 1 Exazerbation viele Symptome
2 FEV1 50-80%	1 FEV1 > 80%	mMRC 0-1 oder CAT < 10	mMRC > 2 oder CAT ≥ 10

Abbildung 2 schematische Darstellung GOLD-Klassifikation [4]

**Klinik**

Leitsymptom der COPD ist chronischer Husten und Auswurf. Außerdem leiden die Patientinnen und Patienten initial unter Belastungsdyspnoe. Im Verlauf nimmt diese stetig zu und manifestiert sich schließlich als dauerhafte Atemnot.

Zu den weiteren Symptomen zählen Zeichen der Hypoxämie wie Lippen- und Fingernagelzyanose. Bei langjähriger Hypoxie können sich ggf. Uhrglasnägel und Trommelschlägelfinger ausbilden. Auch Zeichen der Rechtsherzdekompensation bei Cor pulmonale sind möglich [29].

## 2.4 Lungenkarzinom

### ***Definition***

Bei den bösartigen Neubildungen der Lunge bzw. des Bronchialsystems werden kleinzellige von nicht-kleinzelligen Karzinomen unterschieden. Diese Einteilung bergündet sich auf der Zellteilungsrate, wobei kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC) eine höhere Zellteilungs- und Wachstumsrate haben als Nicht-Kleinzellige (NSCLC). Eine weitere Unterscheidung ist aufgrund der Histologie möglich [11].

Zu den histologischen Subtypen der NSCLC zählen das Adeno- und Plattenepithelkarzinom. Neuroendokrine Tumore werden hingegen der Gruppe der SCLC zugeordnet. Die Klassifikation der Tumore ist von entscheidender Bedeutung. Sie gibt dabei vor allem das therapeutische Vorgehen vor und bestimmt die Prognose wesentlich [11].

### ***Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren***

Das Lungenkarzinom ist die 2. häufigste Tumorentität des Mannes und der 3. häufigste Tumor der Frau. Das mittlere Erkrankungsalter der Männer liegt hierfür bei 70 Jahren, Frauen erkranken im Durchschnitt ein Jahr früher mit 69 Jahren [11].

Mit 24% zählt Lungenkarzinom zu der häufigsten Krebstodesursache der männlichen Bevölkerung. Die Mortalitätsrate nimmt mit dem Alter zu und erreicht ihr Maximum zwischen dem 80. und 84. Lebensjahr. Die Inzidenzrate innerhalb der männlichen Bevölkerung ist rückläufig. Im Gegensatz dazu nehmen die Erkrankungs- und Todesfallzahlen für Frauen zu. So ist das Lungenkarzinom mittlerweile die 2. häufigste Tumortodesursache [11].

Die relative 5- Jahres- Überlebensrate liegt bei 16% für Männer bzw. 21% für Frauen [11].

Rauchen steht in kausalem Zusammenhang mit mehr als 85% aller Lungenkrebsfälle und ist somit ein wichtiger exogener Risikofaktor. Das Erkrankungsrisiko ist von der Dauer der Exposition abhängig und steigt proportional zur Anzahl der gerauchten Zigaretten an. Zudem ist erwiesen, dass auch Passivrauchen ein Humankanzerogen ist und mit einem erhöhten Risiko einhergeht [11].

Außerdem zählen auch verschiedene Metalle, polyzyklische aromatische Kohlenstoffe (PAK) sowie Asbest zu den äußeren Noxen, die das Auftreten der Erkrankung erhöhen [11].

Dabei hat sich gezeigt, dass das Lungentumorrisiko invers mit Ausbildung und Einkommen korreliert [11].

Genetische Prädisposition sowie relevante Vorerkrankungen der Lunge zählen zu den endogenen Risikofaktoren [11].

### ***Diagnostik und Klassifikation***

Das frühe Erkennen der Krankheit ist für deren Verlauf und Ausgang von großer Bedeutung.

Zur Basisdiagnostik zählen Anamnese inklusive körperlicher Untersuchung, Laboruntersuchungen, Röntgen- bzw. Spiral- CT- Thorax, Bronchoskopie sowie Sonografie des Abdomens. Darüber hinaus werden zur prognostischen Abschätzung, Therapieplanung und Qualitätssicherung weitere Staging- Untersuchungen durchgeführt [11].

Der Tumor wird schließlich nach TNM-Stadien für SCLC und NSCLC klassifiziert.

### ***Klinik***

Bereits 90% der Betroffenen weisen initial Krankheitssymptome auf. Klinisch kann sich das durch Husten, Gewichtsverlust, Luftnot, Brustschmerzen, Hämoptysen sowie Knochenschmerzen präsentieren. Seltener zeigen sich Fingerendveränderungen, Fieber und Schwäche [11].

## 2.5 Restriktive Ventilationsstörungen

Die Gruppe der restriktiven Ventilationsstörungen ist durch das Auftreten verminderter Lungenvolumina gekennzeichnet. Sie umfasst dabei eine Vielzahl von heterogenen Erkrankungen, welche Thorax, Pleura und Lungenparenchym betreffen können. Adipositas und Skoliose können als Beispiele für mechanische Behinderungen aufgeführt werden. Interstitielle Lungenerkrankungen und Sarkoidose zählen zu den pulmonalen Entitäten [13].

Im Rahmen restriktiver Lungenerkrankungen kommt es oft zu fibrotischen Umbauprozessen des Lungengewebes. Diese können durch Inflammation begleitet sein und führen zur Minderung von messbaren Lungenvolumina, Diffusionskapazitäten sowie Compliance. In Folge kommt es initial zu einer Gasaustauschstörung und respiratorischen Partialinsuffizienz. Erst im weiteren Verlauf präsentiert sich durch eingeschränkte CO<sub>2</sub>-Elimination eine respiratorische Globalinsuffizienz mit Hypoxie und Hyperkapnie. Betroffene entwickeln schließlich aufgrund erschöpfter Atemarbeit eine chronische respiratorische Insuffizienz [13].

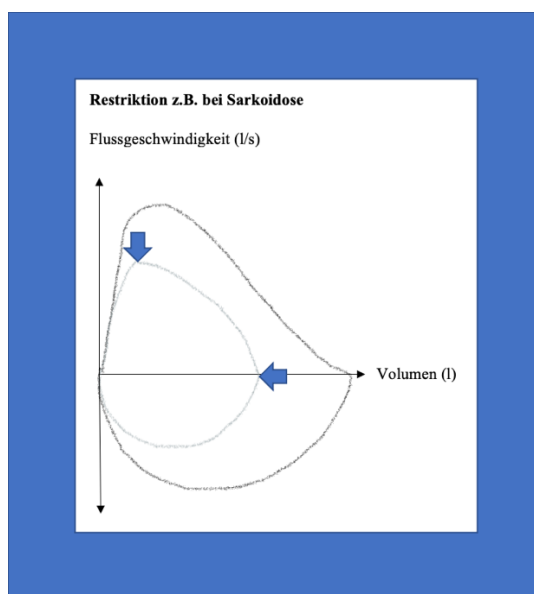


Als Leitsymptom interstitieller Lungenerkrankungen zeigt sich zunächst die belastungsabhängige Atemnot. Durch Voranschreiten der Ventilationsstörung kann sich jedoch eine Ruhedyspnoe ausbilden. Darüber hinaus werden Erkrankte häufig durch inspiratorischen Reizhusten symptomatisch. Dieser ist auf eine veränderte Lungenmechanik zurückzuführen und wird durch Scherkräfte und Stimulation pulmonaler Hustenrezeptoren ausgelöst [13].

Die Diagnosestellung ergibt sich aus Beschwerdebild und körperlicher Untersuchung. Darunter hat sich die Lungenfunktion als Goldstandard herausgestellt. Ergänzend können Ergospirometrie, Blutgasanalyse sowie histologische Proben herangezogen werden. Letztere werden aus Bronchoskopie oder Operation gewonnen [13].

In der Lungenfunktion fällt neben einer verminderten Vitalkapazität (VC) eine herabgesetzte Einsekundenkapazität auf. Der Tiffeneau-Index präsentiert sich hingegen oft normwertig. Des Weiteren sind Residualvolumen sowie Lungendehnbarkeit vermindert. Die Resistance befindet sich im physiologischen Normbereich [4].

In der Fluss-Volumen-Kurve ergibt sich eine für die Restriktion charakteristisch veränderte Form, die aus der vermehrten Lungensteifigkeit resultiert ([Abbildung 3](#)).



**Abbildung 3 Fluss-Volumen-Kurve bei restriktiver Lungenerkrankung [nach 4]**

Der Schweregrad der Ventilationsstörung lässt sich aus der eingeschränkten forcierten Expiration (FVC) oder Inspiration (IVC) ableiten [4].

### 2.5.1 ILD

#### ***Definition und Pathophysiologie***

Die Gruppe der interstitiellen Lungenparenchymerkrankungen umfasst eine Vielzahl heterogener Krankheitsbilder, deren Gemeinsamkeit in der Bindegewebszunahme und Ausbildung einer Lungenfibrose besteht [2].

Pathophysiologisch ist dies u.a. durch fehlgesteuerte Reparaturmechanismen, Fibroblastenaktivierung, oxidativem Stress sowie Gefäßremodeling und Alterungsprozesse begründet [2].

#### ***Ätiologie***

ILD lassen sich anhand ihrer Ätiologie in idiopathische und sekundäre Formen unterteilen. Erstere umfassen insbesondere die Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP), wobei die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) die häufigste und wichtigste Subgruppe darstellt. Zu den sekundären Ursachen werden Autoimmunerkrankungen, inhalative Noxen und Medikamente gezählt. Beispielhaft seien hierfür Sarkoidose, rheumatoide Arthritis, Pneumokoniosen sowie exogen-allergische Alveolitis genannt [2].

#### ***Diagnostik***

Initial werden die Anamnese und die körperliche Untersuchung erhoben. In der Auskultation lässt sich ein basales, inspiratorisches Knisterrasseln vernehmen, welches im Verlauf fortschreiten und dann als „Korkereiben“ vernommen werden kann [2].

In der Blutgasanalyse präsentiert sich eine respiratorische Partialinsuffizienz. Diese kann ggf. in eine respiratorische Globalinsuffizienz übergehen [2].

Lungenfunktionell fallen betroffene Patientinnen und Patienten mit einer restriktiven Ventilationsstörung auf [2].

Von entscheidender Bedeutung ist schließlich die Bildgebung. Es werden Röntgen- sowie CT-Thorax-Aufnahmen herangezogen. Hinweisend sind dann retikuläre Zeichnungsvermehrung sowie irreguläre Verdickung von interlobulären Septen und Bronchiektasen [2].

Darüber hinaus können Bronchoskopie mit Bronchoalveolärer Lavage (BAL) und Biopsie ergänzend durchgeführt werden [2].

### ***Klinik***

Leitsymptome der ILD sind voranschreitende Belastungsdyspnoe sowie trockener Reizhusten. Durch chronische Hypoxie können sich Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel ausbilden [2].

#### 2.5.2 Sarkoidose als ILD

### ***Defintion und Pathophysiologie***

Bei der Sarkoidose handelt es sich um eine Multisystemerkrankung, welche sich histologisch durch das Auftreten von nicht-verkäsenden Granulomen auszeichnet. Hauptmanifestationsort der Erkrankung ist die Lunge, wobei auch zahlreiche andere Organe betroffen sein können [9].

Der genaue Pathomechanismus von Sarkoidose ist noch nicht vollständig geklärt, er beinhaltet aber eine Störung der T-Lymphozyten-Funktion bei gleichzeitig erhöhter B-Lymphozyten-Aktivität. Durch eine Antigen-gesteuerte CD4+-T-Zell-Aktivierung sowie Makrophagenanziehung kommt es durch eine lokale immunologische Überaktivität zur Bildung von Granulomen [1].

### ***Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren***

Die Prävalenz der Erkrankung beträgt in Europa 20-30/10 000 Einwohnende mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr [9].

Obwohl ein auslösendes Agens bisher nicht bekannt ist, gibt es dennoch Hinweise für das Zusammenspiel von unbekanntem Auslösern und genetischer Prädisposition, welche das Auftreten von Sarkoidose begünstigen. Vermutungen legen nahe, dass es sich dabei um eine inhalative Noxe handelt [9].

### ***Diagnostik***

Die Diagnose der Sarkoidose ergibt sich aus einem Gesamtbild von Klinik, Bildgebung und Histologie. Dabei wird die häufigere chronische Form oft als Zufallsbefund entdeckt. Charakteristisch für das Vorliegen einer Sarkoidose ist die Abweichung zwischen einem mäßigen klinischen und ausgeprägten radiologischen Lungenbefund [9].

Histologisch ist der Nachweis von nicht-verkäsenden Granulomen in den betroffenen Geweben Goldstandard. Darüber hinaus kann sich in der bronchoalveolären Lavage typischerweise ein erhöhter CD4/CD8-Quotient zeigen. Auch eine Verminderung der Diffusionskapazität und

Vitalkapazität in der Lungenfunktion geben Hinweise auf Aktivität und Verlauf der Erkrankung [1].

### ***Klinik***

Die Krankheit kann sich in zwei Verlaufsformen manifestieren.

Bei der akuten Sarkoidose zeigt sich im Rahmen eines Löfgren-Syndroms die Symptomtrias aus Gelenkschmerzen, Erythema nodosum und bilateraler Lymphadenopathie. Diese Sonderform heilt in der Regel folgenlos aus und geht nur sehr selten in die chronische Form über [9].

In circa 2/3 der Fälle verläuft die Erkrankung chronisch. Die Betroffenen zeigen sich zunächst häufig symptomarm. Reizhusten und Belastungsdyspnoe können genau wie Fieber, Gewichtsverlust und Leistungsminderung auftreten. Da Sarkoidose jedes Organ befallen kann, können sich auch Symptome der extrapulmonalen Form zeigen. Beispielhaft seien an dieser Stelle Herzrhythmusstörungen, neurologische Ausfälle sowie eingeschränkte Nieren- und Leberfunktionen genannt. Insgesamt ist die klinische Präsentation sehr heterogen [9].

## 2.6 Ziel der Arbeit

Das Ziel der Forschungsarbeit ist es zu untersuchen, ob die Konzentrationen von DKK1 und DKK3 in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit als Biomarker für verschiedene Lungenerkrankungen geeignet sind. Die im Rahmen der PULMOHOM-Studie erfassten Biomaterialien wurden diesbezüglich laborchemisch untersucht und die daraus resultierenden Daten statistisch entsprechend ausgewertet.

Folgende Fragestellungen wurden dabei ins Auge gefasst:

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen DKK1/3 und der Art der Ventilationsstörung? Im Speziellen: Gibt es einen Zusammenhang zwischen DKK1/3 und Obstruktion bzw. Restriktion?
- Unterscheiden sich die BALF-Konzentrationen von DKK1 oder DKK3 zwischen COPD, Lunkenkrazinom, ILD sowie Sarkoidose?
- Lässt sich ein Zusammenhang zwischen DKK1/3 und verschiedenen Lungenfunktionsparametern nachweisen?
- Besteht eine Wechselwirkung bzw. eine Beeinflussung zwischen DKK1/3 und weiteren Merkmalen?

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign

Eingeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum von 03/2014 bis 06/2019 an der Universitätsklinik des Saarlandes für die PULMOHOM-Studie rekrutiert werden konnten. Hierbei handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie zu entzündlichen Lungenerkrankungen. Dabei wurden insbesondere Patientinnen und Patienten mit der Hauptdiagnose Lungenkrebs (n=105), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (n=18), interstitielle Lungenerkrankung (n=44), Sarkoidose (n=28) sowie Bronchiektasen (n=9), die sich einer Bronchoskopie unterzogen, eingeschlossen. Darüber hinaus wurden insgesamt 27 Personen aufgenommen, deren Diagnose bis zum Schluss unklar blieb. Bei den eingeschlossenen Probandinnen und Probanden wurden unter anderem klinischer Eindruck, Bildgebung und Labor erfasst.

Von der Analyse ausgeschlossen wurden Erkrankte, deren Diagnostik unvollständig geblieben oder deren endgültige Diagnose nicht mehr in den Formenkreis der obstruktiven bzw. restriktiven Lungenerkrankungen gefallen ist.

Die Erlaubnis der Studiendurchführung wurde im Vorfeld beantragt und schließlich durch die Ethikkommission erteilt (Zustimmungsnummer 105/12). Alle Teilnehmenden wurden mündlich und schriftlich aufgeklärt. Eine schriftliche Einwilligungserklärung wurde eingeholt.

### 3.2 Bronchoskopie

Die Bronchoskopie ist ein endoskopisches Verfahren zur Begutachtung von Luftröhre und Bronchien und findet ihre Anwendung sowohl im diagnostischen als auch therapeutischen Bereich [24].

Vorrangiges Ziel der Atemwegsspiegelung ist die Abklärung und Behandlung von krankhaften Veränderungen des Trachealbaumes und der Lungen (z.B. Engstellen, Geschwüre, Blutungsquellen, Tumore, Fremdkörper).

Die Durchführung der Untersuchung ist mithilfe eines starren oder flexiblen Endoskops möglich, wobei Letzteres heutzutage die erste Wahl ist. Das Instrument wird unter anderem nach Patientenalter, zugrundeliegender Indikation und Erfahrung des Untersuchenden ausgewählt [24].

Dieser Eingriff wurde am Universitätsklinikum des Saarlandes im Rahmen der PULMOHOM-Studie durchgeführt.

Der Bronchoskopie wurde in der Regel in Lokalanästhesie ausgeübt. Alternativ konnte auf eine Narkose zurückgegriffen werden. Die Auswahl des am besten geeigneten Betäubungsverfahrens hing dabei von diversen Faktoren ab. Hierzu zählten vor allem Art und Dauer des Eingriffs sowie Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen der Patientinnen und Patienten.

Während des Eingriffs wurden Vitalparameter (z.B. Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung) aufgezeichnet.

Als Oberflächenanästhetikum wurde üblicherweise Lidocain eingesetzt und in Mund- und Nasenraum appliziert. Über den Venenverweilkatheter bekamen die Studienteilnehmenden zeitgleich Beruhigungsmittel sowie hustendämpfende Medikamente verabreicht. Das Bronchoskop wurde schließlich über den transoralen oder transnasalen Zugang eingeführt.

Im Anschluss an die Untersuchung wurden die Probandinnen und Probanden an ein kardiorespiratisches Monitoring angeschlossen und bis zum Erreichen eines stabilen, wachen Zustands überwacht. Innerhalb der ersten Stunde war eine Nahrungskarenz einzuhalten und für weitere 24 Stunden auf eine Verkehrs- und Geschäftunfähigkeit zu achten.

### 3.3 Bronchoalveoläre Lavage

Die Bronchoalveoläre Lavage ist eine im Rahmen der Bronchoskopie gewonnene Spülflüssigkeit aus den tiefen unteren Atemwegen. Sie kann zur Abklärung bei Verdacht auf Bronchialkarzinom, Sarkoidose oder anderen interstitiellen Lungenerkrankungen hilfreich sein. Die Lavage enthält dabei verschiedene Zellen aus den Alveolen, die zur weiteren Analyse herangezogen werden.

Durch die Verabreichung einer sterilen Kochsalzlösung (5x, je 20ml) und anschließender Aspiration konnte BAL erzeugt werden. Diese Spülung wurde für die PULMOHOM-Studie aus dem Bereich des Mittellappens und der Lingula entnommen und zur weiteren Auswertung unmittelbar bearbeitet.

Dafür wurden 10ml der Lavage über einen Zeitraum von 10 Minuten bei 20 Grad Celsius und 12000 rpm zentrifugiert. Hier wurde ein Gerät der Firma Beckmann Coulter vom Typ Allegra X-30R centrifuge genutzt.

Im Anschluss an das Trennverfahren wurde der Überstand in ein zweites Röhrchen abgefüllt, sodass die Zellen am Boden des ersten Gefäßes zurückblieben. 20µl dieses Überstandes wurden

mit einer Pipette abpipettiert und mit den am Boden verbliebenen Zellen des ersten Gefäßes vermischt. Anschließend wurde diese Stoffmenge in einem speziell dafür vorgesehenen Tube gesichert und umgehend bei -80 Grad Celsius in einer Tiefkühltruhe eingefroren. Der restliche Überstand wurde zu jeweils 75µl abpipettiert und in 12 Tubes aufgeteilt. Auch diese Proben wurden unter den bereits zuvor genannten Bedingungen tiefgefroren. Hier verblieben sie bis zur weiteren Aufarbeitung.

### 3.4 Blutentnahme

Im Rahmen der PULMOHOM-Studie wurden allen Teilnehmenden insgesamt 55ml Blut abgenommen. Diese Menge teilte sich auf acht Röhrchen wie folgt auf: 1x EDTA Vollblut (6ml), 1x EDTA Plasma (6ml), 2x Serum (je 10ml), 2x Citrat (je 6ml), 1x PAXgene (2,5ml), 1x P100 (8,5ml). Dabei war auf eine vorgeschriebene Reihenfolge der Befüllung zu achten.

Anschließend daran wurden sowohl EDTA Vollblut als auch Pax Gene umgehend eingefroren. Eine Tiefkühltruhe stand bei -80 Grad Celsius für diese Zwecke zur Verfügung. Die Citrat-, EDTA-Plasma- sowie P100-Röhrchen wurden zunächst bei 2500g und 20 Grad Celsius für 20 Minuten zentrifugiert, wofür eine Zentrifuge der Firma Beckmann Coulter Typ Allegra X-30R centrifuge genutzt wurde. Nach 30 Minuten wurde das Serum für 10 Minuten bei 1300g und 20 Grad Celsius ebenfalls in die Zentrifuge gegeben. Der jeweilige Überstand ist schließlich in die entsprechenden Sekundärröhrchen eingefüllt und ebenfalls tiefgefroren worden. Darüber hinaus wurde auch das EDTA-Pellet in der Kühltruhe bei -80 Grad Celcius verwahrt. Der Proben-transport fand auf Trockeneis statt.

### 3.5 Laborchemischer Nachweis von DKK1 und DKK3

Der laborchemische Teil der Arbeit wurde durch die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dr. R. Bals unter der Leitung von Dr. Herr durchgeführt.

Die Konzentration von DKK-1 und DKK-3 in humanem EDTA-Plasma und BALF wurde mittels ELISA nach Angaben des Herstellers durchgeführt (R&D Systems Europe, Abington, UK). Für die Messung von DKK-1 (DY1906, R&D Systems, Europe, Arlington UK) und DKK-3 (DY1118, R&D Systems, Europe, Arlington UK) wurde das DuoSet ELISA System des Herstellers verwendet. Dazu sind die Analysenplatten (96-Well) am Abend zuvor mit dem Fänger-Antikörper beschichtet und über Nacht bei Raumtemperatur inkubiert worden. Am nächsten Tag wurden die Platten mit Waschpuffer (0,05% Tween 20 in PBS, pH 7.2-7.4) gewaschen (3 x 300 µl pro Well) und danach für eine Stunde mit Blockierungspuffer (300 µl pro Well) bei

Raumtemperatur auf einem Schüttler inkubiert. Im Anschluß daran wurde nochmals 3 x mit Waschpuffer gewaschen und schließlich mit 100 µl des Patientenmaterials oder Standardreihe/Hintergrundkontrolle beladen. Als Standardreihe wurde eine Verdünnungsreihe in Duplikaten eines Proteinstandards mit bekannter Konzentration und eine „Hintergrundkontrolle“ in separaten Wells aufgetragen.

Das Patientenmaterial musste vor dem Auftragen auf die Analyseplatte unterschiedlich verdünnt werden, um innerhalb der Nachweisgrenzen des Tests zu bleiben. BALF-Proben wurden unverdünnt gemessen, EDTA-Plasma wurde für DKK-1 1:20 und für DKK-3 1:50 verdünnt. Beide Verdünnungen wurden mit dem Blockierungspuffer hergestellt, der auch für die Standardreihe und zum Blockieren der Platte verwendet wurde.

Die Proben wurden auf einem Schüttler für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Nach einem erneuten Waschschrift (3 x mit jeweils 300 µl/Well) wurde jeweils 100 µl des biotinylierten Detektions-Antikörpers in die Wells pipettiert. Die Platten wurden danach wieder für 2 h auf einem Schüttler bei Raumtemperatur inkubiert. Danach erfolgte wieder ein Waschschrift (3 x 300 µl/Well) und anschließend die Inkubation mit dem an Streptavidin gekoppelten Enzym (HRP, Meerrettichperoxidase, 100 µl / Well). Nach 20 Minuten Inkubation auf einem Schüttler wurde wieder gewaschen (3 x 300 µl / Well) und anschließend 100 µl des Substrats (TMB, Tetramethylbenzidin) in jedes Well pipettiert. Die Platten wurden nun lichtgeschützt für maximal 20 Minuten auf einem Schüttler inkubiert. Die Reaktion der HRP mit TMB wurde durch die Zugabe von 50 µl 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gestoppt.

In Abhängigkeit der Konzentration des Analyten kann nun ein Farbumschlag beobachtet werden, der mit einem Photometer (Platereader FLUOstar Omega, BMG Labtech, Ortenberg, Deutschland) gemessen werden kann und anschließend durch die Analysesoftware (MARS Data Analysis Software, 3.1, BMG Labtech, Ortenberg, Deutschland) mit dem Farbumschlag der Standardreihe und der Hintergrundkontrolle verrechnet werden kann.

### 3.6 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS Version 27 (IBM 2020) herangezogen. Tabellen und Abbildungen sind hiermit erstellt worden.

Zu Beginn der Arbeit wurde die endobronchiale Konzentration von DKK1 und DKK3 auf Normalverteilung geprüft. Diese wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests ermittelt und lag bei  $p < 0,05$  nicht vor. Auf dieser Grundlage wurde zur Korrelationsfindung zwischen den metrischen Variablen der Spearman-Test angewandt. Im Vergleich zwischen metrischen und qualitativen



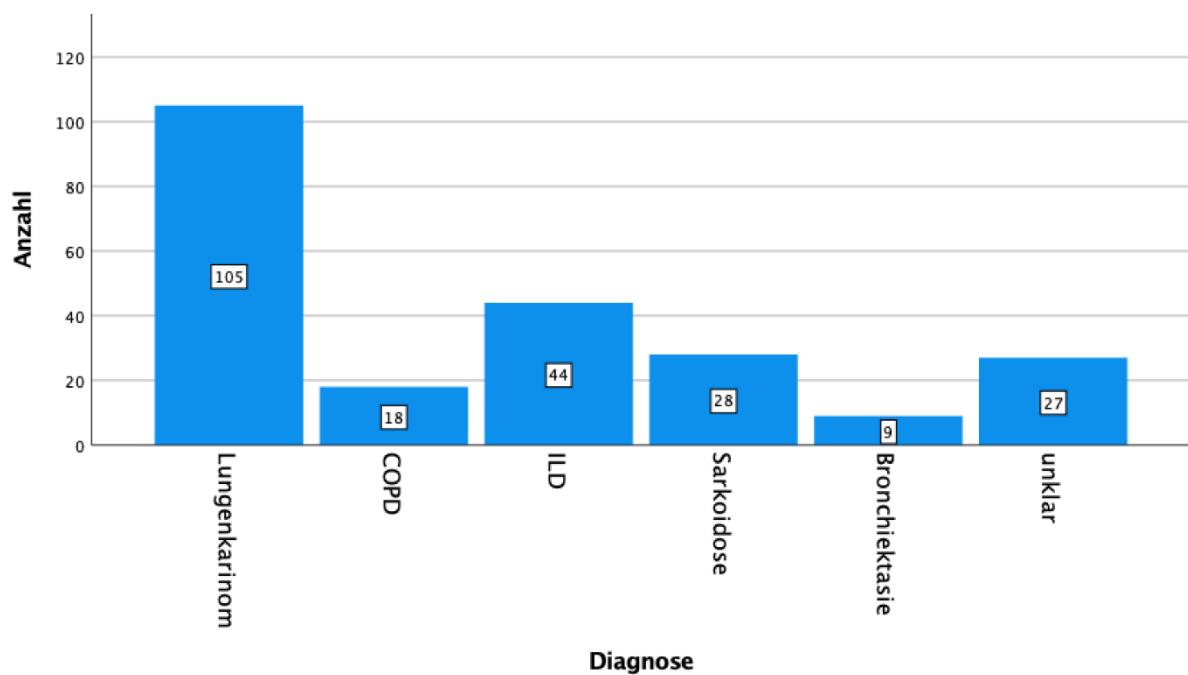
Merkmale wurden Man-Whitney-U- sowie Kruskal-Wallis-Test verwendet. Der Erste kam bei dem Vergleich von zwei Gruppen und der Zweite bei dem Vergleich mehrerer Gruppen zum Tragen. Bei allen Tests galt dabei ein Signifikanzwert von  $p < 0,05$ .

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienkollektiv

Innerhalb unseres Beobachtungszeitraumes konnte eine Vielzahl von Patientinnen und Patienten für die PULMOHOM-Studie gewonnen werden. Dabei wurden schließlich 231 Probandinnen und Probanden hinsichtlich der endobronchialen Ausprägung von DKK1 und DKK3 untersucht.

Innerhalb dieser Gruppe erhielten 204 Betroffene eine definitive pulmologische Diagnose. In 27 Fällen konnte keine Diagnose gestellt werden. Es wurden 105 Tumor-, 18 COPD-, 44 ILD-, 28 Sarkoidose- sowie 9 Bronchiektasepatientinnen und -patienten eingeschlossen ([Abbildung 4](#)).



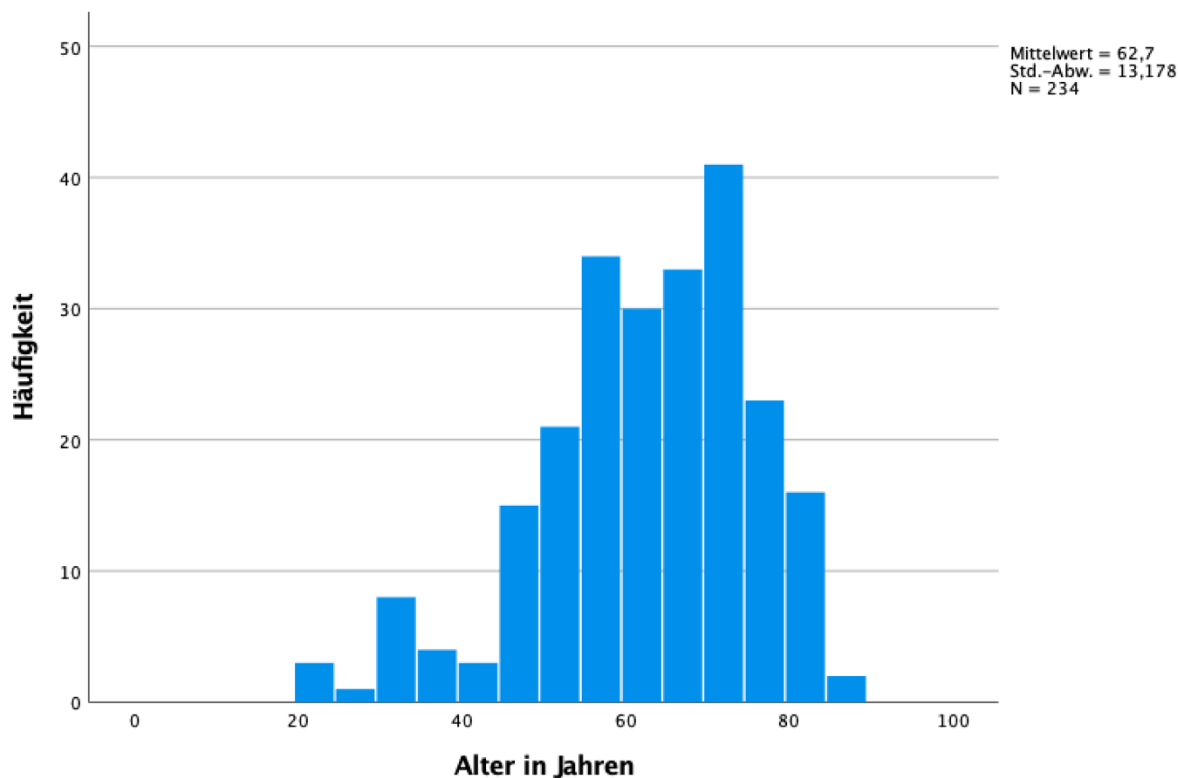
**Abbildung 4 Histogramm zu den Häufigkeiten der Diagnosen**

In dieser Abbildung sind die Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen dargestellt. Dabei sind die absoluten Häufigkeiten (y-Achse) gegen die Diagnosen (x-Achse) aufgetragen.

Insgesamt waren 153 Personen männlich, was mit 66,2% der überwiegenden Mehrheit entsprach, und 78 Frauen (33,8%). Das Geschlechterverhältnis wurde entsprechend dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht. Das Signifikanzniveau war für 5% festgelegt. Eine Normalverteilung wurde ausgeschlossen.

Die Altersverteilung der Studienteilnehmenden lag zwischen 22 und 89 Jahren, wobei der Mittelwert  $62,7 \pm 13,05$  Jahren entsprach. Das durchschnittliche Alter der Männer betrug  $63,58 \pm 12,89$ . Bei den Frauen lag der Wert bei  $61,18 \pm 13,30$ .

Entsprechend dem Shapiro-Wilk-Test wurde eine Normalverteilung sowohl für das männliche ( $p < 0,001$ ) als auch weibliche ( $p = 0,002$ ) Geschlecht ausgeschlossen (Abbildung 5).



**Abbildung 5 Histogramm der Altersverteilung**

In dieser Abbildung ist die Altersverteilung der Studienteilnehmenden dargestellt. Es werden absolute Häufigkeit (y-Achse) gegen Alter (x-Achse) aufgetragen. Das Histogramm zeigt keine Normalverteilung.

Ferner wurden die Studienteilnehmenden bezüglich weiterer Messwerte untersucht. Hierzu zählten: BMI, Pack-years, FEV1 in %, IVC in %, RV in %, TLC in % sowie FEV1/VC in %. Die Informationen wurden tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 1).

Messwert	Min.	Max.	MW	SD	N
Alter	22	89	62,8	13,05	231
BMI	15,25	46,3	26,88	5,34	166
Pack-years	0	300	35,1	40,5	159
FEV1%	14,2	139	73,67	22,65	188
IVC%	24,1	1006	85,67	71,47	181
RV in %	18,8	321	127,38	51,5	180

## Ergebnisse

TLC in %	2,27	183,3	96,23	24,18	183
FEV/VC in %	26	99	69,05	14,53	190

**Tabelle 1 Übersichtstabelle Messwerte**

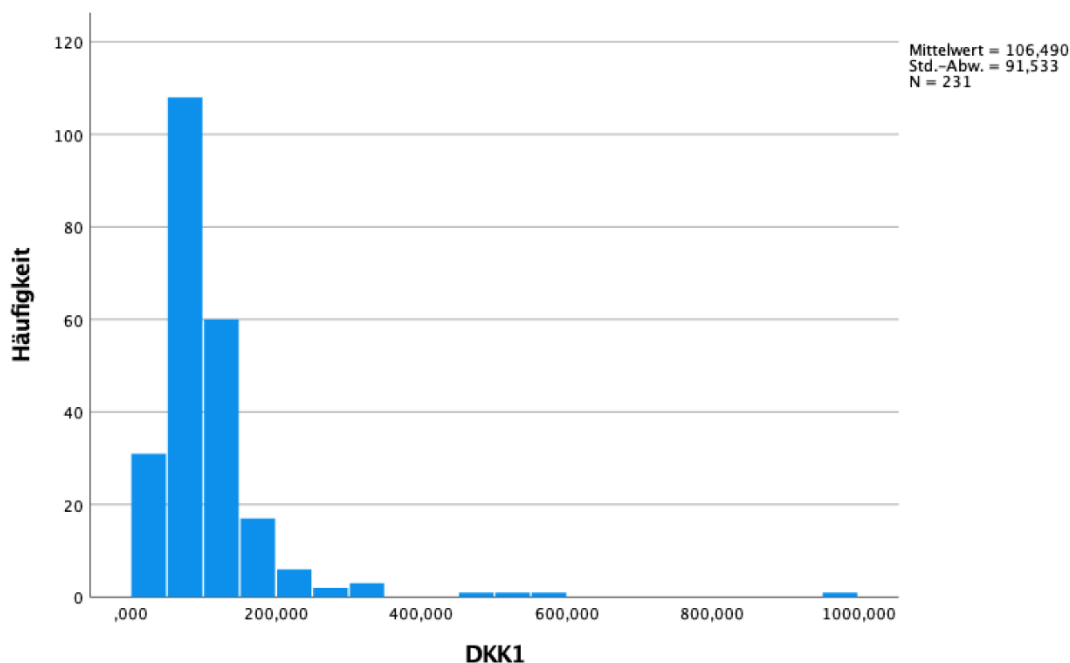
In dieser Tabelle sind deskriptive Informationen zu einzelnen Messwerten aufgelistet. Es werden Minimum (Min.), Maximum (Max.), Mittelwert (MW) sowie Standardabweichung (SD) und Stichprobengröße (N) angegeben.

Die Proben der Studienteilnehmenden wurden darüber hinaus bezüglich der Biomarker DKK1 und DKK3 laborchemisch untersucht.

Für DKK1 ergab sich ein Mittelwert von  $106,49 \pm 91,53$ . Bei DKK3 entsprach der Mittelwert  $1371,31 \pm 1468,03$ .

Mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests wurde die Ausprägung der Biomarker auf Normalverteilung geprüft. Hierbei galt es die Nullhypothese bei einem  $p$ -Wert  $< 0,05$  abzulehnen. DKK1 war gemäß dem Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt,  $p < 0,001$ . Gleiches galt für DKK3,  $p < 0,001$ .

Die nachfolgenden Abbildungen veranschaulichen die Verteilung der jeweiligen Konzentrationen innerhalb der Gruppen ([Abbildung 6](#), [Abbildung 7](#)).



**Abbildung 6 Histogramm zur Ausprägung von DKK1**

In dieser Abbildung wird die Häufigkeit (y-Achse) gegen die DKK1-Konzentration (x-Achse) aufgeführt.

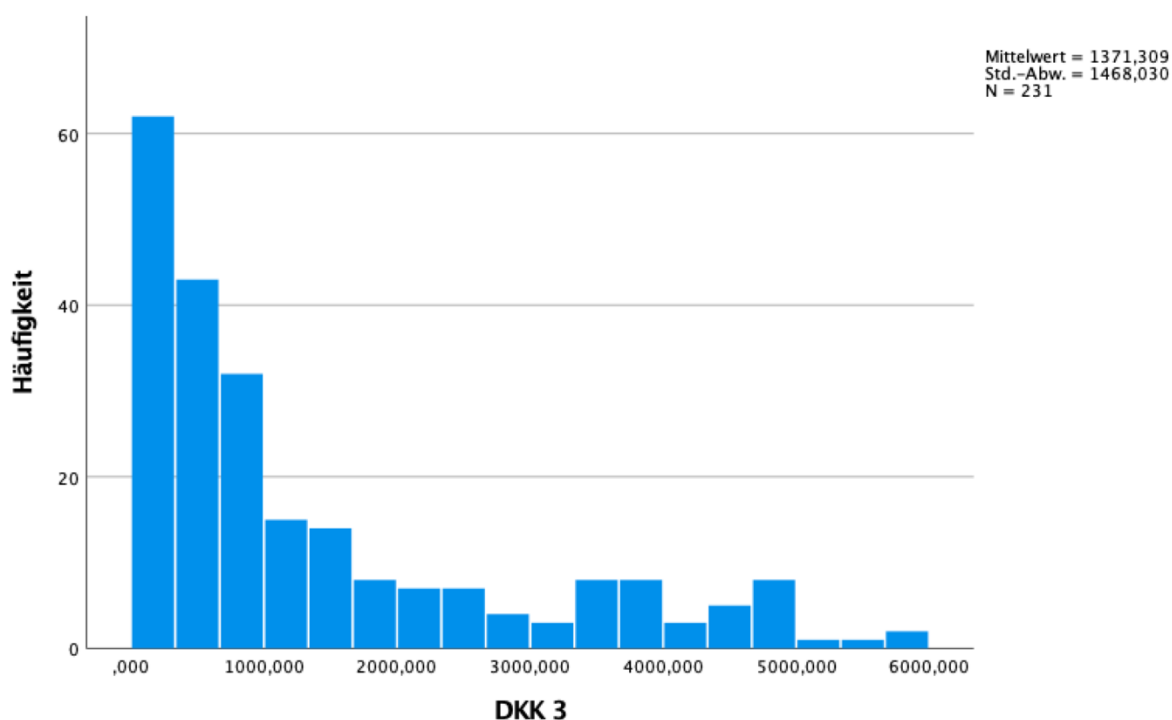


Abbildung 7 Histogramm zur Ausprägung von DKK3

In dieser Abbildung wird die Häufigkeit (y-Achse) gegen die DKK3-Konzentration (x-Achse) aufgeführt.

Schließlich wurden Mittelwert und Standardabweichung für o.g. Messwerte für die verschiedenen Gruppen berechnet. Somit war eine Vergleichbarkeit zwischen den Diagnosen möglich. Die Ergebnisse wurden erneut tabellarisch aufgeführt (Tabelle 2).

Merkmal	Lungen-CA	COPD	ILD	Sarkoidose	Bronchiektasen	unklar
DKK1	101,7 ± 84,565	98,149 ± 41,835	113,057 ± 68,869	83,596 ± 41,794	65,108 ± 23,625	36,831 ± 13,839
DKK3	1047,07 ± 1271,004	1039,909 ± 1586,029	2637,509 ± 1685,767	1677,799 ± 1621,786	1170,993 ± 1615,124	349,409 ± 396,226
Alter	67,59 ± 8,03	64,89 ± 16,15	54,16 ± 13,07	61,11 ± 14,8	59,56 ± 10,71	58,7 ± 17,29
BMI	26,376 ± 5,196	25,699 ± 5,326	28,486 ± 4,533	24,187 ± 5,397	28,813 ± 5,391	28,461 ± 4,444
Pack-years	43,481 ± 30,615	37,2 ± 26,427	5,476 ± 8,262	16,6 ± 19,175	32,5 ± 22,174	27 ± 41,677
FEV1 in %	67,762 ± 21,629	58,28 ± 22,772	91,733 ± 18,965	82,953 ± 21,623	81,95 ± 18,41	76,267 ± 10,584
IVC in %	78,365 ± 19,403	76,49 ± 16,018	90,751 ± 18,626	139,293 ± 241,085	85,125 ± 13,729	76,433 ± 8,394
RV in %	142,369 ± 47,215	173,29 ± 81,905	99,371 ± 22,364	85,78 ± 25,422	110,425 ± 23,482	106,767 ± 16,5
TLC in %	102,341 ± 19,194	111,22 ± 31,11	93,757 ± 15,748	71,911 ± 29,243	90,8 ± 12,838	73,2 ± 30,457

FEV1/V	64,11 ±	59,44 ±	78,38 ±	83,73 ±	73,07 ±	76,77 ±
C in %	14,01	15,894	6,176	5,535	9,536	2,304

**Tabelle 2 Vergleich Messwerte zwischen den Diagnosegruppen**

In dieser Tabelle werden deskriptive Informationen wie Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Bezugsgröße ist dabei das jeweilige Merkmal.

## 4.2 Korrelation DKK1/3 und Diagnose

In der Arbeit wurde mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests für unabhängige Stichproben untersucht, ob signifikante Unterschiede zwischen dem Auftreten von DKK1/3 und den diversen Diagnosen bestand. Hier galt es bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  die Nullhypothese abzulehnen. Darüber hinaus wurde der Dunn-Bonferroni-Test als post-hoc-Test angewandt. Dieser ermöglichte den paarweisen Vergleich der verschiedenen Gruppen. Es wurden der asymptotische Signifikanzwert  $p$  sowie die Standardteststatistik  $Z$  betrachtet.

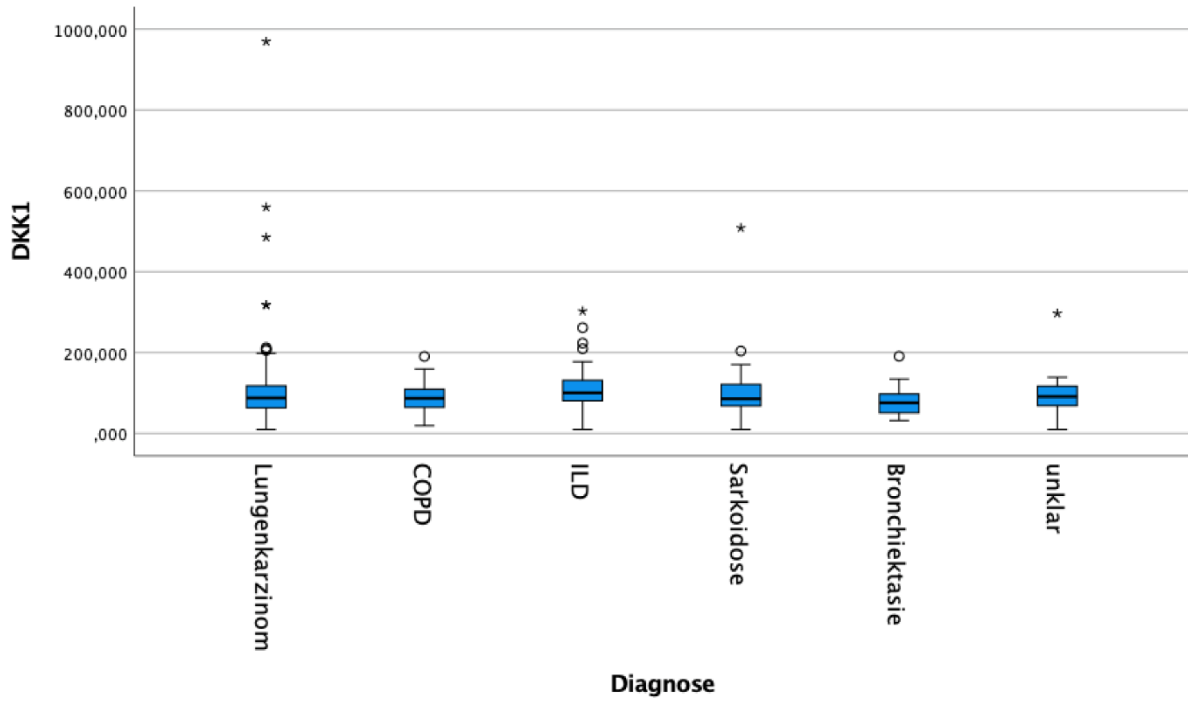
Im Ergebnis zeigte sich, dass die DKK1-Konzentration durch die Art der Diagnose nicht signifikant beeinflusst ist, Kruskal-Wallis-H= 5,259;  $p = 0,385$ .

Für DKK3 konnte der Kruskal-Wallis-Test jedoch nachweisen, dass hier ein signifikanter Zusammenhang bestand, Kruskal-Wallis-H= 23,916;  $p < 0,001$ . Folglich kamen wir zu der Annahme, dass die pulmologische Diagnose einen Einfluss auf die Ausprägung von DKK3 hat.

Anschließend wurden post-hoc-Tests nach Dunn-Bonferroni durchgeführt. Es ergab sich eine signifikante Unterscheidung bei DKK3 für folgende Gruppen:

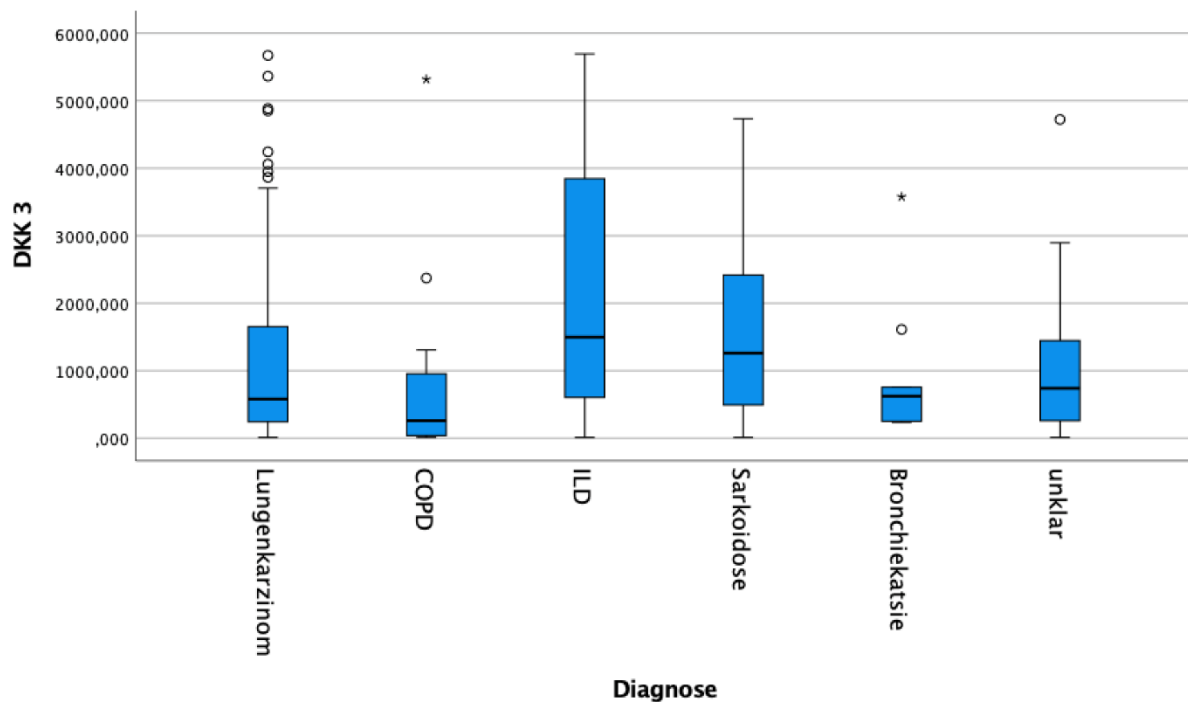
- Lungenkarzinom (M= 582,548) vs. ILD (M= 1498,746),  $p < 0,001$ ;  $Z = -3,838$
- Lungenkarzinom (M= 582,548) vs. Sarkoidose (M= 1261,244),  $p = 0,038$ ;  $Z = -2,072$
- COPD (M= 259,779) vs. ILD (M= 1498,746),  $p < 0,001$ ;  $Z = -3,887$
- COPD (M= 259,779) vs. Sarkoidose (M= 1261,244),  $p = 0,005$ ;  $Z = -2,777$
- Diagnose unklar (M= 742,340) vs. ILD (M= 1498,746),  $p = 0,004$ ;  $Z = 2,865$

Die Ergebnisse wurden nachfolgend veranschaulicht ([Abbildung 8](#), [Abbildung 9](#)).



**Abbildung 8** Boxplot zur Ausprägung von DKK1 und Diagnosen

Die Abbildung veranschaulicht den Vergleich der Mediane von DKK1 (y-Achse) mit den verschiedenen Diagnosen (x- Achse). Zusätzlich werden auch Quartile und Ausreißer abgebildet.



**Abbildung 9** Boxplot zur Ausprägung DKK3 und Diagnosen

Die Abbildung veranschaulicht den Vergleich der Mediane von DKK3 (y-Achse) mit den verschiedenen Diagnosen (x- Achse). Zusätzlich werden auch Quartile und Ausreißer abgebildet.

Ferner wurde die Effektstärke nach Pearson berechnet:  $r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right|$ , wobei  $Z$  der Standardteststatistik und  $n$  der Stichprobengröße entspricht [34]. Bei der Beurteilung der Effektgröße wurde die Einteilung nach Cohen (1992) herangezogen. Es galt:  $r = 0,1$  entspricht einem schwachen,  $r = 0,3$  entspricht einem mittleren,  $r = 0,5$  entspricht einem starken Effekt [14].

Dabei handelte es sich bei folgenden Gruppen um einen mittleren Effekt:

- Lungenkarzinom vs. ILD,  $r = 0,31$
- COPD vs. ILD,  $r = 0,49$
- Diagnose unklar vs. ILD,  $r = 0,34$

Ein schwacher Effekt präsentierte sich für Lungenkarzinom vs. Sarkoidose,  $r = 0,18$ . Bei COPD vs. Sarkoidose lag ein starker Effekt vor,  $r = 1$ .

### 4.3 Korrelation DKK1/3 und Ventilationsstörung

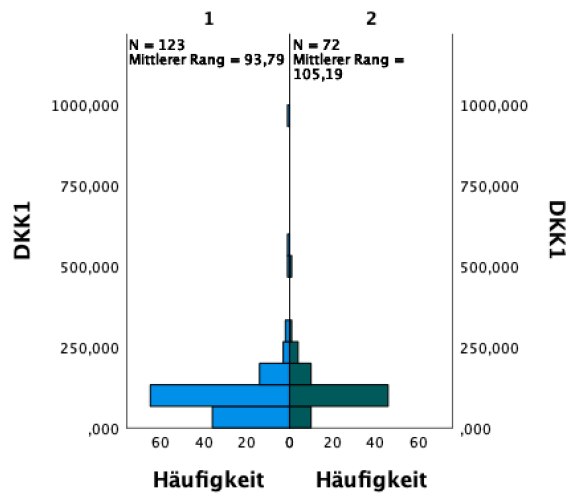
Auf Grundlage vorheriger Ergebnisse ließ sich die Vermutung ableiten, dass die Ausprägung der Biomarker mit der Art der Ventilationsstörung korreliert.

Hierfür wurden die verschiedenen Krankheitsbilder nochmals in zwei Gruppen unterteilt. Entsprechend des Kriteriums der pulmonologischen Diagnose zeigten 123/195 Patientinnen und Patienten obstruktive und 72/195 restriktive Lungenfunktionsstörungen (63,1% vs. 36,9%). Lungenkarzinom und COPD wurden unter obstruktiven Ventilationsstörungen zusammengefasst. ILD und Sarkoidose bildeten die Gruppe der restriktiven Lungenfunktionsstörungen.

Zur Auswertung wurde ein Mann-Whitney-U-Test berechnet. Dabei wurden insbesondere die Mann-Whitney-U-Statistik ( $U$ ), die standardisierte Teststatistik ( $Z$ ) sowie der asymptotische  $p$ -Wert betrachtet. Das Signifikantniveau wurde für 5% festgelegt.

Die Verteilung von DKK1 in den beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander,  $U = 4945,5$ ;  $Z = 1,361$ ;  $p = 0,174$ . Dabei wurden die Mediane von DKK1 zwischen obstruktiven ( $M = 87,767$ ) und restriktiven ( $M = 95,33$ ) Ventilationsstörungen unterschieden. Es wurde nachfolgendes Balkendiagramm erstellt ([Abbildung 10](#)).

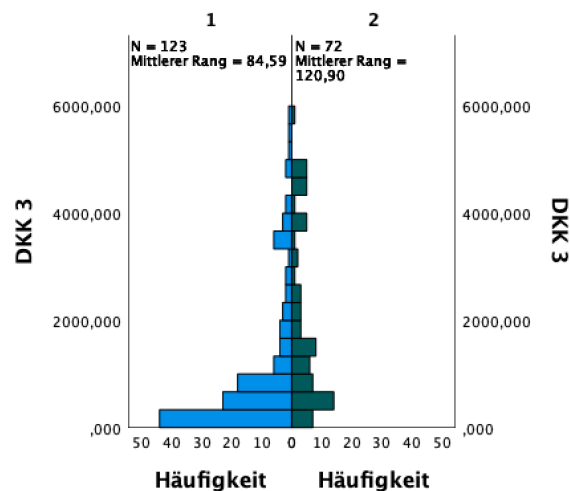




**Abbildung 10 Balkendiagramm zur Ausprägung DKK1 und Ventilationsstörung**

Die Abbildung stellt eine Korrelation zwischen DKK1 und Ventilationsstörungen dar. Es gilt folgende Legende: 1= obstruktive Ventilationsstörung, 2= restriktive Ventilationsstörung.

Im Falle von DKK3 gab es einen signifikanten Unterschied bei der Biomarkerausprägung zwischen Obstruktion (M= 571,264) und Restriktion (M= 1565,888), U= 6077; Z= 4,336;  $p < 0,001$ . Der Pearson-Korrelationskoeffizient zeigte eine mittlere Effektstärke,  $r = 0,31$ . Dies ist in der folgenden Abbildung dargestellt ([Abbildung 11](#)).



**Abbildung 11 Balkendiagramm zur Ausprägung DKK3 und Ventilationsstörung**

Die Abbildung stellt eine Korrelation zwischen DKK3 und Ventilationsstörungen dar. Es gilt folgende Legende: 1= obstruktive Ventilationsstörung, 2= restriktive Ventilationsstörung.

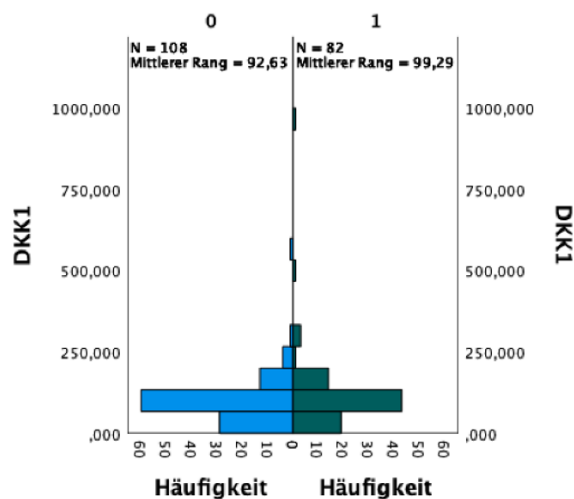
Es stellte sich heraus, dass insbesondere niedrigere DKK3-Konzentrationen mit dem Vorhandensein einer obstruktiven Lungenfunktionsstörung korrelierten.

Im weiteren Verlauf wurde o.g. Gruppeneinteilung erneut vorgenommen. Die Zuteilung zur Art der Ventilationsstörung erfolgte nun nach Auswahlkriterien der Lungenfunktionsparametern. Es wurde definiert, dass bei einem Tiffeneau-Index (FEV1/VC in %)  $\leq 70\%$  eine Obstruktion und bei  $TLC \leq 80\%$  eine Restriktion vorliegt.

Daraus ergab sich, dass in 82/190 Fällen (35,3%) eine obstruktive und in 44/183 Fällen (24%) eine restriktive Ventilationsstörung vorlag. Die niedrigeren Fallzahlen resultierten aus unvollständigen Lungenfunktionsmessungen.

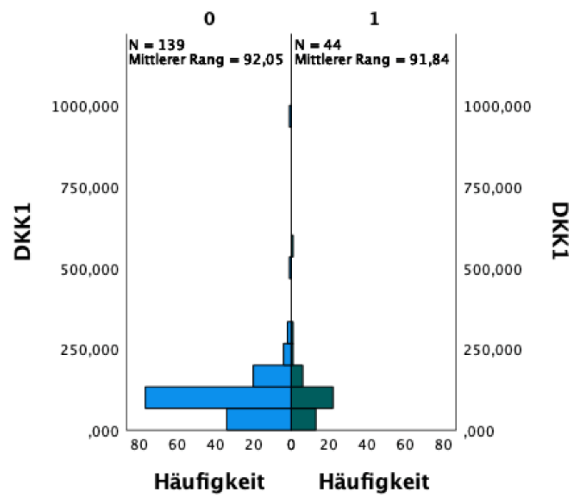
Im Ergebnis zeigte sich erneut, dass zwischen DKK1 und Art der Ventilationsstörung kein Zusammenhang bestand. Im Mann-Whitney-U-Test fiel kein Unterschied zwischen DKK1 und dem Vorliegen einer Obstruktion bei Tiffeneau-Index  $\leq 70\%$  sowie Tiffeneau-Index  $> 70\%$  auf,  $U= 4738,5$ ;  $Z= 0,827$ ;  $p= 0,408$ . Gleiches galt für DKK1 und den Vergleich  $TLC \leq 80\%$  und  $TLC > 80\%$  vor dem Hintergrund einer Restriktion,  $U= 3051$ ;  $Z= -0,23$ ;  $p= 0,982$ .

Außerdem wurden die Mediane von DKK1 innerhalb der Gruppen unterschieden. Hier zeigten sich folgende Ergebnisse:  $M_{Tiffeneau \leq 70\%} = 91,638$ ;  $M_{Tiffeneau > 70\%} = 87$ ;  $M_{TLC \leq 80\%} = 89,93$ ;  $M_{TLC > 80\%} = 88,65$ . Die nachfolgenden Abbildungen dienen der Visualisierung des Mann-Whitney-U-Tests ([Abbildung 12](#), [Abbildung 13](#)).



**Abbildung 12 Balkendiagramm zur Ausprägung von DKK1 und Obstruktion**

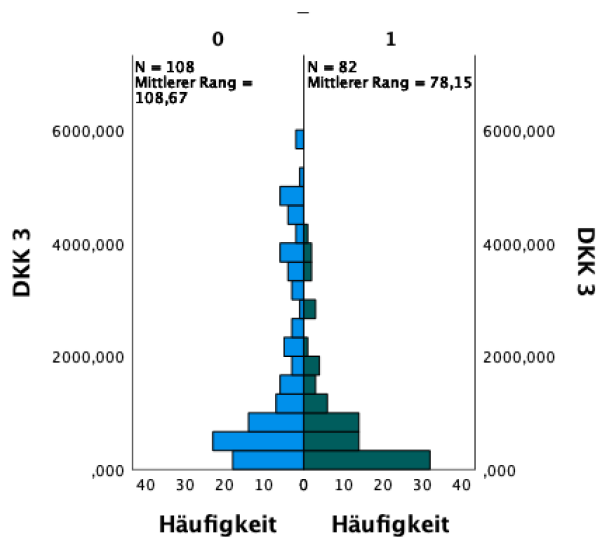
Die Abbildung stellt eine Korrelation zwischen DKK1 und Obstruktion dar. Es gilt folgende Legende: 0= keine Obstruktion, 1= Obstruktion,



**Abbildung 13 Balkendiagramm zur Ausprägung von DKK1 und Restriktion**

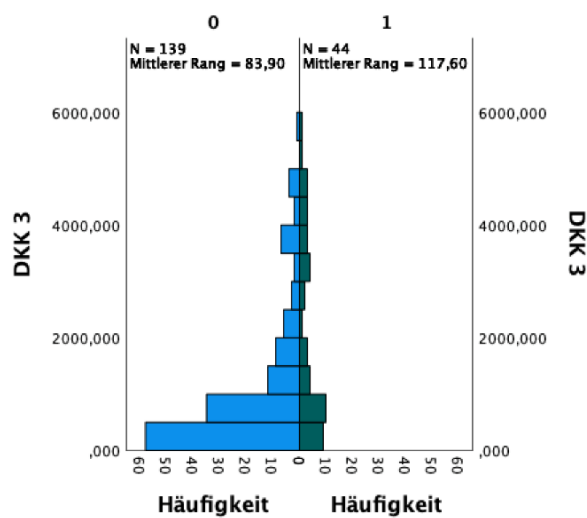
Die Abbildung stellt eine Korrelation zwischen DKK1 und Restriktion dar. Es gilt folgende Legende: 0= keine Restriktion, 1= Restriktion.

DKK3 hingegen konnte als Biomarker für obstruktive Ventilationsstörungen gewertet werden. Der Man-Whitney-U-Test zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied für DKK3 zwischen Tiffeneau-Index  $\leq 70\%$  ( $M= 539,625$ ) und  $> 70\%$  ( $M= 951,714$ ),  $U= 3005,5$ ;  $Z= -3,789$ ;  $p < 0,01$ . Für den Vergleich von DKK3 zwischen  $TLC \leq 80\%$  ( $M= 1371,072$ ) und  $TLC > 80\%$  ( $M= 583,52$ ) war eine signifikante Unterscheidung ebenfalls möglich,  $U= 4184,5$ ;  $Z= 3,679$ ;  $p= 0,002$ . Die Effektstärke nach Cohen ergab für die Obstruktion einen moderaten Effekt,  $r= -0,36$ . Für die Restriktion galt ein schwacher Effekt,  $r= 0,27$ . Nachfolgende Abbildungen veranschaulichen die Ergebnisse ([Abbildung 14](#), [Abbildung 15](#)).



**Abbildung 14 Balkendiagramm zur Ausprägung von DKK3 und Obstruktion**

Die Abbildung stellt eine Korrelation zwischen DKK3 und Obstruktion dar. Es gilt folgende Legende: 0= keine Obstruktion, 1= Obstruktion.



**Abbildung 15 Balkendiagramm zur Ausprägung von DKK3 und Restriktion**

Die Abbildung stellt eine Korrelation zwischen DKK3 und Restriktion dar. Es gilt folgende Legende: 0= keine Restriktion, 1= Restriktion.

#### 4.4 Auswertung Lungenfunktion

Der Anspruch der Forschungsarbeit war es außerdem, die Bedeutung der Diagnosekriterien zu verifizieren. Dabei wurde wie schon bereits zuvor definiert, dass bei einem Tiffeneau-Index  $\leq 70\%$  eine obstruktive und bei  $TLC \leq 80\%$  eine restriktive Ventilationsstörung vorliegt.

Für diese Fragestellung wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Es wurden die Unterschiede in den Häufigkeiten von Diagnose und Tiffeneau-Index bzw. TLC überprüft.  $\chi^2$  entspricht dabei dem Pearson-Chi-Quadrat-Wert und  $p$  dem asymptotischen Signifikanzwert. Das Signifikanzniveau war 5%.

Der Chi-Quadrat-Test zeigte, dass es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Diagnose und Tiffeneau-Index  $\leq 70\%$  bzw.  $> 70\%$  gibt,  $\chi^2= 49,981$ ,  $p < 0,001$ .

Zusammenfassend ließ sich festhalten, dass der Tiffeneau-Index  $\leq 70\%$  innerhalb der PULMOHOM-Studie als verlässliches Kriterium für eine obstruktive Lungenerkrankung herangezogen werden konnte. Demnach werden Lungenkarzinom und COPD zu dieser Gruppe gezählt.

Bei genauerer Betrachtung der nachstehenden Kreuztabelle wurde eine statistisch signifikante Unterscheidung für FEV1 insbesondere innerhalb der Gruppen Lungenkarzinom und ILD gefunden (Tabelle 3).

Diagnose SPSS	Tiffeneau >70%	Tiffeneau <70%	gesamt
1 Anzahl	37	60	97
% von Diagnose	38,1%	61,9%	100,0%
% von Tiffeneau-Index	34,3%	73,2%	51,1%
% der Gesamtzahl	19,5%	31,6%	51,1%
2 Anzahl	4	11	15
% von Diagnose	26,7%	73,3%	100,0%
% von Tiffeneau-Index	3,7%	13,4%	7,9%
% der Gesamtzahl	2,1%	5,8%	7,9%
3 Anzahl	30	4	34
% von Diagnose	88,2%	11,8%	100,0%
% von Tiffeneau-Index	27,8%	4,9%	17,9%
% der Gesamtzahl	15,8%	2,1%	17,9%
4 Anzahl	19	0	19
% von Diagnose	100,0%	0,0%	100,0%

## Ergebnisse

	% von Tiffeneau-Index	17,6%	0,0%	10,0%
	% der Gesamtzahl	10,0%	0,0%	10,0%
5	Anzahl	6	3	9
	% von Diagnose	66,7%	33,3%	100,0%
	% von Tiffeneau-Index	5,6%	3,7%	4,7%
	% der Gesamtzahl	3,2%	1,6%	4,7%
6	Anzahl	12	4	16
	% von Diagnose	75,0%	25,0%	100,0%
	% von Tiffeneau-Index	11,1%	4,9%	8,4%
	% der Gesamtzahl	6,3%	2,1%	8,4%

**Tabelle 3 Kreuztabelle für Chi-Quadrat-Test für Tiffeneau-Index**

Im Rahmen des Chi-Quadrat-Tests ergibt sich obige Kreuztabelle. Für die Diagnose gilt folgende Legende: 1= Lungenkarzinom, 2= COPD, 3= ILD, 4= Sarkoidose, 5= Bronchiektasen, 6= unklar

Des Weiteren wurde nachvollzogen, dass es ebenso einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Diagnose und  $TLC \leq 80\%$  bzw.  $TLC > 80\%$  gibt,  $\chi^2 = 21,868$ ,  $p = 0,001$ .

Eine statistisch signifikante Unterscheidung für TLC zeigte sich innerhalb der Gruppen Lungenkarzinom und Sarkoidose (Tabelle 4).

Diagnose	SPSS	TLC>80%	TLC<80%	gesamt
1	Anzahl	81 <sub>a</sub>	11 <sub>b</sub>	92
	Erwartete Anzahl	69,9	22,1	92,0
	% von Diagnose	88,0%	12,0%	100,0%
	% von TLC	58,3%	25,0%	50,3%
2	Anzahl	11 <sub>a</sub>	4 <sub>a</sub>	15
	Erwartete Anzahl	11,4	3,6	15,0
	% von Diagnose	73,3%	26,7%	100,0%
	% von TLC	7,9%	9,1%	8,2%
3	Anzahl	22 <sub>a</sub>	12 <sub>a</sub>	34
	Erwartete Anzahl	25,8	8,2	34,0

## Ergebnisse

	% von Diagose	64,7%	35,3%	100,0%
	% von TLC	15,8%	27,3%	18,6%
4	Anzahl	8 <sub>a</sub>	11 <sub>b</sub>	19
	Erwartete Anzahl	14,4	4,6	19,0
	% von Diagose	42,1%	57,9%	100,0%
	% von TLC	5,8%	25,0%	10,4%
5	Anzahl	7 <sub>a</sub>	2 <sub>a</sub>	9
	Erwartete Anzahl	6,8	2,2	9,0
	% von Diagose	77,8%	22,2%	100,0%
	% von TLC	5,0%	4,5%	4,9%
6	Anzahl	10 <sub>a</sub>	4 <sub>a</sub>	14
	Erwartete Anzahl	10,6	3,4	14,0
	% von Diagose	71,4%	28,6%	100,0%
	% von TLC	7,2%	9,1%	7,7%

**Tabelle 4 Kreuztabelle für Chi-Quadrat-Test für TLC**

Im Rahmen des Chi-Quadrat-Tests ergibt sich obige Kreuztabelle. Für die Diagnose gilt folgende Legende: 1= Lungenkarzinom, 2= COPD, 3= ILD, 4= Sarkoidose, 5= Bronchiektasen, 6= unklar

Letztendlich reichte das Kriterium  $TLC \leq 80\%$  alleine jedoch nicht aus, um eine restriktive Lungenfunktionsstörung innerhalb der PULMOHOM-Studie zu detektieren. Hiernach zählte ausschließlich Sarkoidose und nicht ILD zur Gruppe der restriktiven Lungenerkrankungen. Diese Feststellung wurde kritisch betrachtet.

### 4.5 Korrelation DKK1/3 und Lungenfunktionsparameter

Die menschliche Lungenfunktion kann durch die Spirometrie objektiviert werden. Auch im Rahmen der PULMOHOM-Studie haben sich die Probandinnen und Probanden dieser Diagnostik unterzogen.

Zur Bestimmung der Stärke des linearen Zusammenhangs zwischen DKK1/3 und Lungenfunktion wurde die Pearson-Produkt-Moment-Korrelation berechnet. Dabei wurden insbesondere der Korrelationskoeffizient  $r$  sowie der Signifikanzwert  $p$  betrachtet. Der perfekte positive Zusammenhang wird durch  $r = +1$  beschrieben, während  $r = -1$  den perfekten negativen Zusammenhang wiedergibt [15].

Die Interpretation der Ergebnisse wurde nach Cohen vorgenommen. Hier galt: geringe/schwache Korrelation für  $|r| = 0,10$ ; mittlere/moderate Korrelation für  $|r| = 0,30$ ; große/starke Korrelation für  $|r| = 0,50$  [15].

Darüber hinaus wurden die Resultate in einer Poweranalyse ausgewertet. Die statistische Power  $1-\beta$  gibt an, wie groß die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 2. Art ist [15].

Die Pearson-Korrelation für die Ausprägung von DKK1 und den verschiedenen Lungenfunktionsparametern ergab für folgende Messwerte einen geringen/schwachen Effekt (Tabelle 5):

Lungenfunktionswert	<i>r</i>	<i>p</i>	$1-\beta$
FEV1	-0,126	0,082	0,41153
FEV in %	-0,124	0,9	0,39722
FEV1/VC in %	-0,154	0,034	0,5661

**Tabelle 5 Übersicht Pearson-Korrelation für DKK1 und Lungenfunktionsparameter**

Legende: *r*= Pearson-Korrelationskoeffizient, *p*= Signifikanzwert,  $1-\beta$ = Fehler 2. Art

Eine statistische Signifikanz zeigte sich dabei lediglich für den Tiffeneau-Index,  $p = 0,034$ . Zudem fiel auf, dass es sich um eine negative Korrelation handelte,  $r = -0,154$ . Mit steigendem Tiffeneau-Index nimmt die DKK1 Konzentration also folglich ab.

Für den Zusammenhang DKK3 und Lungenfunktionsparameter zeigte die Pearson-Korrelation einen schwachen/geringen Effekt (Tabelle 6):

Lungenfunktionswert	<i>r</i>	<i>p</i>	$1-\beta$
FEV1	0,158	0,029	0,5886
FEV1 in %	0,229	0,002	0,885
FEV1/VC in %	0,268	<0,001	0,96451
TLC in %	-0,287	<0,001	0,97787
TLCO	0,108	0,273	0,19426

**Tabelle 6 Übersicht Pearson-Korrelation für DKK3 und Lungenfunktionsparameter**

Legende: *r*= Pearson-Korrelationskoeffizient, *p*= Signifikanzwert,  $1-\beta$ = Fehler 2. Art

Die Ergebnisse waren statistisch signifikant,  $p < 0,05$ . Eine Ausnahme stelle TLCO dar,  $p = 0,273$ . Ferner ließ sich aus der Tabelle ableiten, dass es sich um positive Zusammenhänge handelte. Davon ausgenommen war TLC (in %).



Ein mittlerer/moderater Effekt wurde für DKK3 und nachfolgende Werte festgestellt (Tabelle 7):

Lungenfunktionswert	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>1-β</i>
RV	-0,323	<0,001	0,99544
RV in %	-0,321	<0,001	0,9934

**Tabelle 7 Übersicht Pearson-Korrelation für DKK3 und Lungenfunktionsparameter**

Legende: *r*= Pearson-Korrelationskoeffizient, *p*= Signifikanzwert, *1-β*= Fehler 2. Art

Die Zusammenhänge waren statistisch signifikant,  $p < 0,05$ . Es zeigte sich ein inverser Zusammenhang.

## 4.6 Weitere Korrelationen

Für das Aufsuchen von Zusammenhängen zwischen den Biomarkern DKK1/3 und weiteren Merkmalen wurde erneut die Pearson-Produkt-Moment-Korrelation herangezogen. Dabei wurden der Pearson-Korrelationskoeffizient *r* sowie der Signifikanzwert *p* betrachtet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.

Hinsichtlich DKK1 ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation für Biomarker und Alter, BMI sowie Pack-years (Tabelle 8).

Mermal	<i>r</i>	<i>p</i>
Alter	0,041	0,535
BMI	-0,046	0,556
Pack-years	-0,009	0,911

**Tabelle 8 Ergebnisübersicht Pearson-Produkt-Moment-Korrelation**

Legende: *r*= Korrelationskoeffizient, *p*= Signifikanzwert

Auch DKK3 zeigte keine signifikante Interaktion zwischen Biomarker und Alter sowie BMI. Eine negative Korrelation mit mittlerem/moderatem Effekt konnte jedoch für Pack-years nachgewiesen werden,  $r = -0,341$ ,  $p < 0,001$ ,  $1-\beta = 0,9936$ . Hieraus ließ sich schlussfolgern, dass mit zunehmender Anzahl der Raucherjahre die Konzentration von DKK3 sinkt (Tabelle 9).

## Ergebnisse

Merkmal	<i>r</i>	<i>p</i>
Alter	-0,02	0,758
BMI	0,093	0,236
Pack-years	-0,341	<0,001

**Tabelle 9 Ergebnisübersicht Pearson-Produkt-Moment-Korrelation**

Legende: *r*= Korrelationskoeffizient, *p*= Signifikanzwert

Ferner wurde der Zusammenhang zwischen DKK1/3 und dem Geschlecht mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Für DKK1 ließ sich keine Signifikanz berechnen,  $U= 6396$ ;  $Z= 0,893$ ,  $p= 0,372$ . Dies galt auch für DKK3,  $U= 5618$ ,  $Z= -0,727$ ,  $p= 0,467$ .

Darüberhinaus wurde keine statistisch signifikante Korrelation zwischen DKK1 und den erhobenen Blutwerten,  $p > 0,05$  festgestellt. Für DKK3 wurde ein Zusammenhang zwischen Biomarker und Harnstoff gefunden,  $r= -0,166$ ;  $p= 0,031$ . Das Ergebnis war als negative Korrelation von geringem Effekt zu werten. Alle weiteren Betrachtungen zeigten keine statistische Signifikanz,  $p > 0,05$ .

Nachfolgende Tabelle gibt die Ergebnisse der Pearson-Produkt-Moment-Korrelation wieder (Tabelle 10).

Laborparameter	SPSS	DKK1	DKK3
Leukozyten	Pearson-Korrelation	0,055	-0,131
	Sig. (2-seitig)	0,471	0,088
	N	172	172
Erythrozyten	Pearson-Korrelation	-0,007	-0,058
	Sig. (2-seitig)	0,925	0,452
	N	172	172
Thrombozyten	Pearson-Korrelation	0,106	-0,036
	Sig. (2-seitig)	0,167	0,636
	N	172	172
Hämoglobin	Pearson-Korrelation	-0,078	-0,054
	Sig. (2-seitig)	0,307	0,481
	N	172	172
Kreatinin	Pearson-Korrelation	0,071	-0,057
	Sig. (2-seitig)	0,357	0,458

## Ergebnisse

	N	171	171
Harnstoff	Pearson-Korrelation	0,003	-,166*
	Sig. (2-seitig)	0,967	0,031
	N	168	168
CRP	Pearson-Korrelation	0,033	0,070
	Sig. (2-seitig)	0,666	0,364
	N	171	171
Glucose	Pearson-Korrelation	0,121	0,027
	Sig. (2-seitig)	0,115	0,728
	N	170	170

**Tabelle 10 Ergebnisse Pearson-Produkt-Moment-Korrelation für DKK1/3 und Laborparameter**

Im Rahmen der Pearson-Produkt-Moment-Korrelation ergibt sich obige Tabelle. Hierfür gilt folgende Legende:  $r$ = Pearsonkorrelationskoeffizient,  $p$ = Signifikanzwert,  $N$ = Stichprobengröße.

## 4.7 Einflussfaktoren von DKK1/3

In einer Regressionsanalyse wurden mögliche Einflüsse der verschiedenen Funktionsparameter auf die BAL-Konzentrationen von DKK1 sowie DKK3 untersucht.

Es wurde eine univariate lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Das Signifikanzniveau  $p$  wurde bei 5% festgelegt. Der Regressionskoeffizient  $b$  (nicht standardisiert), der multiple Korrelationskoeffizient  $R$  sowie das 95%-Konfidenzintervall für  $b$  wurden in die Betrachtung mit eingeschlossen.  $R$  kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen und gibt die Korrelation zwischen vorhergesagtem Modellwert und tatsächlichem Kriteriumswert an. Die Interpretation erfolgte nach Cohen (1988) wie folgt:  $|R|= 0,1$  entspricht geringe/schwache Korrelation,  $|R|= 0,3$  entspricht mittlere/moderate Korrelation,  $|R|= 0,5$  entspricht hohe/starke Korrelation [16].

Zu Beginn der Untersuchung wurden DKK1/3 als abhängige und Lungenfunktionswerte als unabhängige Variablen betrachtet. Bei der univariaten Regressionsanalyse für DKK1 fiel der relative Tiffeneau-Index als statistisch signifikanter Vorhersagewert auf,  $b= -99,757$ ,  $p= 0,034$ . Die Korrelation war schwach,  $R= 0,154$ . Alle anderen Lungenfunktionswerte zeigten keine statistische Signifikanz (Tabelle 11).

## Ergebnisse

Prädiktor	<i>b</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	$\chi_u$	$\chi_o$
FEV1	-14,556	0,126	0,082	-30,987	1,874
FEV1 in %	-0,517	0,124	0,09	-1,116	0,081
FEV1/VC in %	-99,757	0,154	0,034	-191,764	-7,751
IVC	-8,241	0,078	0,288	-23,513	7,031
IVC in %	0,004	0,003	0,965	-0,191	0,199
RV	6,037	0,073	0,317	-5,838	17,912
RV in %	0,098	0,054	0,475	-0,173	0,37
TLC	-0,405	0,028	0,708	-2,534	1,724
TLC in %	0,158	0,041	0,586	-0,413	0,729
TLCO	-1,057	0,028	0,78	-8,557	6,443
TLCO in %	-0,178	0,05	0,625	-0,9	0,543

**Tabelle 11 Ergebnisübersicht der univariaten linearen Regressionsanalysen für DKK1**

Im Rahmen der univariaten Regressionsanalysen für DKK1 zeigen sich obige Ergebnisse. Es gilt folgende Legende: *b*= Regressionskoeffizient, *R*= multipler Korrelationskoeffizient, *p*= Modell-Signifikanz,  $\chi_u$ = Untergrenze 95%-Konfidenzintervall,  $\chi_o$ = Obergrenze 95%-Konfidenzintervall für *b*

FEV1, FEV1 in %, FEV/VC in %, RV, RV in %, TLC in % stellten sich als statistisch signifikante Vorhersagewerte für den Biomarker DKK3 heraus. Eine schwache Korrelation wurde dabei für FEV1, FEV1 in %, FEV/VC sowie TLC herausgearbeitet,  $0,1 < R > 0,3$ . Für RV und RV in % bestand eine moderate Korrelation,  $0,3 < R > 0,5$ . Die Interpretation der Ergebnisse lautete wie folgt:

- Für jede Zunahme von FEV1 um einen Liter steigt der DKK3-Wert um 284,494 Punkte an,  $b = 248,949$ ,  $p = 0,029$
- Für jede Zunahme von FEV1 (%) um einen Prozentpunkt steigt der DKK3-Wert um 14,883 Punkte an,  $b = 14,883$ ,  $p = 0,002$
- Für jede Zunahme von FEV/VC (%) um einen Prozentpunkt steigt der DKK3-Wert um 2704,403 Punkte an,  $b = 1704,403$ ,  $p < 0,001$
- Für jede Zunahme von RV um einen Liter sinkt der DKK3-Wert um 415,22 Punkte ab,  $b = -415,222$ ,  $p < 0,001$
- Für jede Zunahme von RV (%) um einen Prozentpunkt sinkt der DKK3-Wert um 9,133 Punkte ab,  $b = -9,133$ ,  $p < 0,001$
- Für jede Zunahme von TLC (%) um einen Prozentpunkt sinkt der DKK3-Wert um 17,258 Punkte ab,  $b = 17,258$ ,  $p < 0,001$

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (Tabelle 12).

## Ergebnisse

Prädiktor	<i>b</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	$\chi_u$	$\chi_o$
FEV1	284,494	0,158	0,029	29,217	539,77
FEV1 in %	14,883	0,229	0,002	5,72	24,046
FEV1/VC in %	2704,403	0,268	<0,001	1303,954	4104,853
IVC	-74,131	0,045	0,5335	-309,653	161,39
IVC in %	-1,603	0,078	0,294	-4,606	1,401
RV	-415,222	0,323	<0,001	-590,971	-239,472
RV in %	-9,133	0,321	<0,001	-13,113	-5,153
TLC	13,358	0,058	0,428	-19,806	46,522
TLC in %	-17,258	0,287	<0,001	-25,716	-8,8
TLCO	85,753	0,108	0,273	-68,555	240,061
TLCO in %	5,503	0,074	0,469	-9,53	20,536

**Tabelle 12 Ergebnisübersicht der univariaten linearen Regressionsanalyse für DKK3**

Im Rahmen der univariaten Regressionsanalyse ergeben sich für DKK3 obige Ergebnisse. Es gilt folgende Legende: *b*= Regressionskoeffizient, *R*= multipler Korrelationskoeffizient, *p*= Modell-Signifikanz,  $\chi_u$ = Untergrenze 95%-Konfidenzintervall,  $\chi_o$ = Obergrenze 95%-Konfidenzintervall für *b*

Die Studie untersuchte außerdem, inwieweit die dichotomen Merkmale Tiffeneau-Index  $\leq 70\%$  bzw.  $> 70\%$  sowie  $TLC \leq 80\%$  bzw.  $> 80\%$  Vorhersagewerte für die DKK-Konzentration darstellten.

In Bezug auf DKK1 eigneten sich die Merkmale nicht als statistisch signifikante Prädiktoren,  $p > 0,05$ . Dem gegenüber präsentierte sich der Tiffeneau-Index  $\leq 70\%$  als statistisch signifikanter Prädiktor für DKK3,  $b = -864,664$ ,  $R = 0,293$ ,  $p < 0,001$ . Tiffeneau-Index  $> 70\%$  war hier die Referenzkategorie.  $TLC \leq 80\%$  fand sich ebenfalls als Prädiktor für DKK3,  $b = 969,341$ ,  $R = 0,285$ ,  $p < 0,001$ , wobei  $TLC > 80\%$  die Referenzkategorie darstellte. Ausformuliert bedeutete die Regressionsanalyse:

- Die DKK3-Konzentration bei Tiffeneau-Index  $\leq 70\%$  ist im Vergleich zu  $> 70\%$  um 864,664 Punkte niedriger. Die Korrelation ist schwach.
- Die DKK3-Konzentration bei  $TLC \leq 80\%$  ist im Vergleich zu  $TLC > 80\%$  um 969,341 Punkte höher. Die Korrelation ist schwach.

Die Ergebnisse der univariaten linearen Regressionsanalyse sind in den folgenden Übersichten dargestellt (Tabelle 13, Tabelle 14):

## Ergebnisse

Prädiktor	<i>b</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	$\chi_u$	$\chi_o$
Tiffeneau $\leq 70\%$	98,381	0,097	0,184	-8,774	45,444
TLC $\leq 80\%$	-0,363	0,002	0,982	-32,612	31,886

**Tabelle 13 Ergebnisübersicht der univariaten linearen Regressionsanalyse für DKK1**

Im Rahmen der univariaten Regressionsanalyse für DKK1 ergeben sich obige Ergebnisse. Es gilt folgende Legende: *b*= Regressionskoeffizient, *R*= multipler Korrelationskoeffizient, *p*= Modell-Signifikanz,  $\chi_u$ = Untergrenze 95%-Konfidenzintervall,  $\chi_o$ = Obergrenze 95%-Konfidenzintervall für *b*.

Prädiktor	<i>b</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	$\chi_u$	$\chi_o$
Tiffeneau $\leq 70\%$	1732,523	0,293	<0,001	-1271,194	-458,134
TLC $\leq 80\%$	969,341	0,285	<0,001	491,823	1446,858

**Tabelle 14 Ergebnisübersicht der univariaten linearen Regressionsanalyse für DKK3**

Im Rahmen der univariaten Regressionsanalyse für DKK3 ergeben sich obige Ergebnisse. Es gilt folgende Legende: *b*= Regressionskoeffizient, *R*= multipler Korrelationskoeffizient, *p*= Modell-Signifikanz,  $\chi_u$ = Untergrenze 95%-Konfidenzintervall,  $\chi_o$ = Obergrenze 95%-Konfidenzintervall für *b*.

Neben der Lungenfunktion wurden diverse andere Merkmale als potentielle Prädiktoren analysiert.

Es zeigte sich, dass Alter, BMI, Pack-years sowie Geschlecht die DKK1-Konzentration nicht beeinflussen,  $p > 0,05$ . Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die einzelnen Ergebnisse (Tabelle 15):

Prädiktor	<i>b</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	$\chi_u$	$\chi_o$
Alter	0,288	0,041	0,535	-0,625	1,2
Sex	-4,775	0,025	0,709	-29,914	20,365
BMI	-0,875	0,046	0,556	-3,801	2,051
Pack-years	-0,017	0,009	0,911	-0,319	0,285

**Tabelle 15 Ergebnisübersicht der univariaten linearen Regressionsanalysen für DKK1**

Im Rahmen der univariaten Regressionsanalyse für DKK1 ergeben sich obige Ergebnisse. Es gilt folgende Legende: *b*= Regressionskoeffizient, *R*= multipler Korrelationskoeffizient, *p*= Modell-Signifikanz,  $\chi_u$ = Untergrenze 95%-Konfidenzintervall,  $\chi_o$ = Obergrenze 95%-Konfidenzintervall für *b*.

Auch bei der Auswertung der univariaten Regressionsanalysen für DKK3 erwiesen sich Alter, Geschlecht und BMI als nicht statistisch signifikante Vorhersagewerte,  $p > 0,05$ . Dagegen kann das Kriterium Pack-years als statistisch signifikanter Prädiktor angesehen werden,  $b = -12,587$ ;  $p < 0,001$ . Die Interpretation lautete deshalb wie folgt: Für jedes weitere Raucherjahr sinkt die

DKK3-Konzentration um 12,587. Der multiple Korrelationskoeffizient zeigte hierfür eine mittlere/moderate Korrelation an,  $R= 0,341$  (Tabelle 16).

Prädiktor	$b$	$R$	$p$	$\chi_u$	$\chi_o$
Alter	-2,294	0,02	0,758	-16,94	12,351
Sex	25,297	0,008	0,902	-378,004	428,598
BMI	26,434	0,093	0,236	-17,437	70,306
Pack-years	-12,587	0,341	<0,001	-18,054	-7,119

**Tabelle 16 Ergebnisübersicht der univariaten linearen Regressionsanalysen für DKK3**

Im Rahmen der univariaten Regressionsanalyse für DKK3 ergeben sich obige Ergebnisse. Es gilt folgende Legende:  $b$ = Regressionskoeffizient,  $R$ = multipler Korrelationskoeffizient,  $p$ = Modell-Signifikanz,  $\chi_u$ = Untergrenze 95%-Konfidenzintervall,  $\chi_o$ = Obergrenze 95%-Konfidenzintervall für  $b$ .

## 5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Zusammenhänge zwischen der endobronchialen Konzentration von DKK1/3 und unterschiedlichen pulmologischen Merkmalen zu untersuchen. Hierbei stand insbesondere der Vergleich zwischen DKK1/3 und obstruktiven bzw. restriktiven Lungenfunktionsstörungen im Mittelpunkt der Betrachtung.

Insgesamt wurden 231 Patientinnen und Patienten zwischen 03/2014 und 06/2019 in die Forschungsarbeit eingeschlossen.

Die wesentlichen Erkenntnisse der statistischen Analyse sind:

- Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen endobronchialer DKK3-Konzentration und pulmologischer Grunderkrankung.
- Die Ausprägung von DKK3 hängt wesentlich von der Art der Ventilationsstörung ab.
- Es gibt signifikante Korrelationen zwischen DKK3 und Lungenfunktionsparametern.
- Die Anzahl der Raucherjahre beeinflusst die DKK3-Konzentration merklich.

Somit ist resümierend festzuhalten, dass die vorliegende Studie neue Erkenntnisse bezüglich des Biomarkers DKK3 hervorbringt und im Anschluss diskutiert.

### 5.1 DKK3 als Biomarker für pulmologische Krankheitsbilder

Die Forschungsarbeit zeigt, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der endobronchialen DKK3-Konzentration und der pulmologischen Grunderkrankung besteht. Die Ergebnisse belegen, dass eine Unterscheidung der Biomarkerausprägung insbesondere zwischen folgenden Gruppen möglich ist:

- Lungenkarzinom vs. ILD
- Lungenkarzinom vs. Sarkoidose
- COPD vs. ILD
- COPD vs. Sarkoidose
- Diagnose unklar vs. ILD

Dabei ist festzuhalten, dass der Median der DKK3-Konzentration der Gruppen Lungenkarzinom und COPD im Vergleich zu den Gruppen ILD und COPD deutlich niedriger ist.

In einer Forschungsarbeit von Yue et al. [30] wurde bereits 2008 beschrieben, dass eine Assoziation zwischen DKK3 und Lungenkarzinom besteht. Es wurden Proben von Lungenkrebsgewebe und normalem Lungengewebe hinsichtlich der DKK3-Konzentration verglichen.



Demnach liegt der WNT-Antagonist bei der Erkrankung häufig in inaktiviertem und herunterreguliertem Zustand vor. DKK3 wird physiologisch reichlich von der Lunge exprimiert. Es ist damit das einzige Mitglied der DKK-Familie, dem diese Rolle zukommt. In diesem Zustand hemmt es den  $\beta$ -Catenin-Signalweg und inhibiert das Wachstum von Lungenkrebszellen. Die vorliegende Arbeit sieht diese Erkenntnisse durch den errechneten, signifikanten Zusammenhang zwischen der verminderten DKK3-Expression und dem Auftreten von Lungenkarzinom bestätigt.

Giralt et al.[10] und Dong et al. [6] stellten fest, dass DKK1 über eine duale Rolle in Bezug auf diverse Tumore verfügt. Hiernach zeigt sich eine DKK1-Überexpression bei Lungenkrebs. Diese Erkenntnisse bestätigen sich in der vorliegenden Arbeit nicht, da kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der DKK1-Expression und dem Auftreten von Lungenkarzinom in der PULMOHOM-Studie besteht. Um die biologische Rolle von DKK1 weiter zu erforschen, bedarf es daher weiterer Studien.

Eine Studie von Dai et al. [5] erarbeitete 2022, dass bei COPD-Erkrankten im Vergleich zu Lungengesunden eine verringerte DKK1-Serumkonzentration vorliegt. Zusätzlich konnte aufgezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der DKK1-Abnahme und den GOLD-Stadien besteht. Die DKK1-Konzentration bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium (GOLD III-IV) ist im Vergleich zu früheren Stadien (GOLD I-II) verringert. In der vorliegenden Arbeit ist DKK1 kein signifikanter Biomarker für COPD. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass die PULMOHOM-Studie keine gesunde Kontrollgruppe einschließt. Somit erfolgt der Vergleich ausschließlich zwischen Lungenkranken. Weiterführende Forschungen diesbezüglich erscheinen sinnvoll und sollten lungengesunde Probandinnen und Probanden als Kontrolle einschließen.

Ferner untersuchte Schunk et al. [26] in einer follow-up-Studie die Rolle von DKK3 als Urinmarker zur Identifikation von Nierenfunktionsverlust bei COPD-Patientinnen und Patienten ohne chronische Nierenerkrankung. Hieraus ergab sich der Hinweis, dass durch die Urinkonzentration von DKK3 Personen, die im Verlauf einen GFR-Verlust entwickeln, identifiziert werden können. Aus den Ergebnissen der PULMOHOM-Studie lässt sich ableiten, dass ein negativer, statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen DKK3 und dem Laborwert Harnstoff besteht.

Die Expression und Funktion von DKK-Proteinen bei ILD ist bisher noch weitestgehend unklar. Pfaff et al. [21] veröffentlichte 2011 einen Artikel aus dem hervorgeht, dass die DKK1-Expression in Lungengewebeproben von IPF-Patientinnen und Patienten im Vergleich zu

Transplantatspendenden verstärkt ist. Dem gegenüber zeigte sich das Expressionsniveau von DKK3 sowohl im IPF- als auch Spendergewebe stark exprimiert. Dabei sind die DKK-Proteine insbesondere in Bronchialepithelzellen lokalisiert. Eine Untersuchung der BALF erscheint vor diesem Hintergrund fundiert und bildet die Basis des vorliegenden Datensatzes. Die DKK3-Expression präsentiert sich auch im Rahmen der PULMOHOM-Studie in den Gruppen ILD- und Sarkoidose mit deutlich höheren Messwerten. Zusammenhänge zwischen dem DKK-Protein und Sarkoidose sind bis dato noch nicht erforscht.

## 5.2 DKK3 als Biomarker für Obstruktion und Restriktion

Aus der vorliegenden Studie resultiert, dass es eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der DKK3-Konzentration und Art der Ventilationsstörung gibt. Dabei wird zwischen obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen unterschieden.

Eine niedrige DKK3-Konzentration steht insbesondere mit obstruktiven Lungenerkrankungen in Zusammenhang. Hohe DKK3-Konzentrationen treten vor allem bei restriktiven Lungenerkrankungen auf, wozu ILD und Sarkoidose zählen.

Dementsprechend lässt sich feststellen, dass es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der DKK3-Konzentration und dem Tiffeneau-Index auf der einen und der totalen Lungkapazität auf der anderen Seite gibt. Beide Lungenfunktionsparameter werden in der Diagnostik einer Ventilationsstörung herangezogen. Ein Tiffeneau-Index  $\leq 70\%$  steht für eine Obstruktion, wobei eine TLC  $\leq 80\%$  auf eine Restriktion hinweist.

Der Median von DKK3 liegt bei einem Tiffeneau-Index  $\leq 70\%$  deutlich unterhalb des Medians für den Tiffeneau-Index  $> 70\%$ . Für die totale Lungkapazität ergibt sich im Umkehrschluss, dass der Median von DKK3 bei TLC  $\leq 80\%$  deutlich oberhalb des Medians für TLC  $> 80\%$  liegt.

Dickkopf-Proteine im Zusammenhang mit obstruktiven bzw. restriktiven Lungenfunktionsstörungen sind bisher nur unzureichender Bestandteil aktueller Forschung.

Miao et al. [20] hält in einer Studie fest, dass die WNT-Signalgebung an der Entstehung fibrosierender Erkrankungen wie Leber-, Nieren- und Lungenfibrose beteiligt ist. Dabei fokussiert sich die Studie insbesondere auf die Leberfibrose und beschreibt einen aktivierten WNT-Signalweg während dieser Erkrankung. Ferner gibt es Hinweise, dass DKK1 als Antagonist agiert und den kanonischen WNT-Signalweg durch Bindung an LRP-Rezeptoren blockiert. So zeigt sich auch ein reduzierter Kollagengehalt im Tiermodell der obstruktiven Nephropathie. Vor diesem Hintergrund können DKKs als zukunftssträchtige Targets in der Therapie von Leber-, und Nierenfibrose angesehen werden. Gleiches könnte für Lungenfibrose gelten.

Zudem untersuchten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler 2020 [18] den Zusammenhang zwischen dem WNT-Signalweg und der Organbeteiligung bei Sklerodermie, wovon auch die Lunge betroffen sein kann. In der Gruppe der Sklerodermie-Erkrankten fiel auf, dass die WNT-Gene im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht und DKK1 dementsprechend signifikant verringert war.

Auch in der vorliegenden PULMOHOM-Studie zeigt sich die DKK3-Expression zwischen den diversen Gruppen verändert. Die Biomarkerausprägung ist bei restriktiven Lungenerkrankungen im Vergleich zu obstruktiven Lungenerkrankungen erhöht. Die Lungenfibrose wird dabei als Teilmenge der ILD und somit restriktiven Ventilationsstörung verstanden. Nach Zusammenschau der o.g. Erkenntnisse ergibt sich ein hoffnungsvoller Forschungsansatz für nachfolgende Studien.

Die Untersuchung bezüglich der Übereinstimmung zwischen Art der Ventilationsstörung nach Diagnose bzw. Lungenfunktionskriterium ergibt eine statistisch signifikante Korrelation. Demnach korreliert der Tiffeneau-Index  $\leq 70\%$  auch innerhalb der PULMOHOM-Studie mit obstruktiven Lungenerkrankungen wie Lungenkarzinom und COPD.

Des Weiteren gilt für die vorliegende Studie, dass TLC  $\leq 80\%$  mit der restriktive Lungenerkrankungen Sarkoidose in statistisch signifikantem Zusammenhang steht. Dies gilt für ILD interessanterweise nicht.

Daraus ergibt sich, dass neben der Lungenfunktionsprüfung ergänzende Diagnostik durchgeführt werden sollte, um Ventilationsstörungen sicher bestimmen zu können. Hierzu eignen sich unter anderem die Bildgebung und diverse andere Funktionstests.

In der Forschungsarbeit korreliert die DKK3-Konzentration mit insgesamt sechs unterschiedlichen Lungenfunktionsparametern. Im Speziellen bedeutet das eine positive Korrelation für FEV<sub>1</sub>, FEV in % sowie FEV<sub>1</sub>/VC in % und DKK3. Bei RV, RV in % und TLC in % liegt dagegen eine negative Korrelation mit DKK3 vor. Hier ist das Verhalten invers.

Die o.g. Lungenfunktionsparameter können außerdem auch als Prädiktoren für DKK3 angesehen werden.

Eine Arbeit der Saarländischen Universitätsklinik von Schunk et al. [26] fand in einer multizentrischen follow-up Studie heraus, dass ein höherer DKK3-Ausgangswert im Urin mit einem signifikant höheren Risiko für die Abnahme von FEV<sub>1</sub> zusammenhängt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können in diesen Zusammenhang eingeordnet werden.

Die statistische Auswertung des PULMOHOM-Datensatzes bringt zudem hervor, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen DKK3 und der Anzahl an Raucherjahren (Pack-years) gibt. Dieser ist negativ und bedeutet, dass eine hohe Anzahl an Pack-years mit niedrigen DKK3-Werten korreliert und andersherum. Darüberhinaus stellt sich Pack-years als Einflussfaktor für die BAL-Konzentration von DKK3 heraus.

Eine Studie von Hussain et al. [17] untersuchte epigenetische Mechanismen zwischen dem Fortschreiten von Lungenkrebs und Zigarettenrauch. Die Experimente am Mausmodell zeigten, dass die Tumorigenität von Lungenkrebszellen nach Tabakexposition deutlich erhöht ist und mit verminderten DKK1-Proteinspiegeln zusammenfällt. Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden aus der vorliegenden Arbeit überein.

Rosenberger et al. [23] beschrieb 2022 eine Akkumulation mehrerer Biomarker bei Rauchern. So wurde unter anderem auch eine Assoziation von DKK3 beobachtet. Bemerkenswerter Weise war die Vorhersagekapazität der WNT-Modulatoren für das Auftreten eines Lungenkarzinoms durch den Raucherstatus beeinflusst.

Dieser Zusammenhang erscheint vor dem Hintergrund der weltweit hohen Prävalenz an Tabakrauch assoziierten Erkrankungen bedeutsam [31].

### 5.3 Einschränkungen der Studie

Im Rahmen der PULMOHOM-Studie konnte über einen Zeitraum von fünf Jahren ein umfassender Datensatz generiert werden. Dieser wurde als Grundlage für die vorliegende Forschungsarbeit herangezogen. Mögliche Einschränkungen werden im Folgenden betrachtet.

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit besteht in der Ungleichverteilung der Stichprobengrößen der pulmologischen Diagnosen. Diese ist auf den frühen Zeitpunkt des Studieneinschlusses zurückzuführen. Hier war eine endgültige Diagnose oft noch ausstehend.

Des Weiteren handelt es sich bei PULMOHOM um eine Querschnittsstudie, weshalb keine Informationen zu den Krankheitsverläufen vorliegen. Auch individuelle Schwankungen der Biomarker können aus diesem Grund unerkannt bleiben und finden bei der Auswertung und Beurteilung keine Berücksichtigung.

Im Gegensatz dazu besteht eine Stärke der Arbeit in der Erfassung von Real-Life-Daten. Hieraus ergibt sich ein umfassendes, praxisnahes Studienkollektiv, welches sich durch seine Diversität auszeichnet. Der Vergleich mehrerer pulmologischer Krankheitsbilder hinsichtlich deren DKK3-Ausprägung ist bisher einmalig.

Zudem sei erwähnt, dass die Teilnehmendenrekrutierung im Rahmen eines routinemäßigen Klinikbesuches stattgefunden hat. Die Probenentnahme war somit an die Routineuntersuchungen gekoppelt und mit keinem zusätzlichen Eingriff und Risiko für die Patientinnen und Patienten verbunden.

## 5.4 Schlussfolgerung

Dickkopfproteine spielen eine entscheidende Rolle in der Entstehung und Ausprägung von pulmologischen Erkrankungen. Die vorliegende Arbeit hat Unterschiede in der endobronchialen Konzentration von DKK3 zwischen Lungenkarzinom, COPD, ILD und Sarkoidose ausgemacht. Insbesondere die Betrachtung mehrerer Lungenerkrankungen bringt neue Erkenntnisse hervor, die bisher noch nicht erforscht worden sind.

DKK3 wurde außerdem in signifikanten Zusammenhang mit diversen Lungenfunktionsparametern gebracht. Vergleichbare Forschungsarbeiten liegen bisher nicht vor.

Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass eine Wechselwirkung zwischen DKK3 und Raucherjahren existiert. Dies erscheint vor dem Hintergrund aktueller Trends in der Entwicklung des Rauchverhaltens besonders interessant.

Resümierend lässt sich festhalten, dass DKK3 als Biomarker für eine Vielzahl von Lungenerkrankungen bedeutsam ist. Die vorliegende Analyse könnte deshalb als Grundlage für weiterführende Fragestellungen und medizinische Forschungsansätze dienen.

## 6 Verzeichnis

### 6.1 Literaturverzeichnis

1. Becker A, Vella G, Galata V, Rentz K, Beisswenger C, Herr C, Walter J, Tierling S, Slevogt H, Keller A, Bals R (2019) The composition of the pulmonary microbiota in sarcoidosis – an observational study. *Respir Res* 20:46
2. Behr J, Günther A, Bonella F, Dinkel J, Fink L, Geiser T, Geißler K, Gläser S, Handzhiev S, Jonigk D, Koschel D, Kreuter M, Leuschner G, Markart P, Prasse A, Schönfeld N, Schupp JC, Sitter H, Müller-Quernheim J, Costabel U (2020) S2K-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie* 74:263–293
3. Califf RM (2018) Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med* 243:213–221
4. Criée C-P, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Jörres R, Kabitz H-J, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Merget R, Mitfessel H, Nowak D, Ochmann U, Schürmann W, Smith H-J, Sorichter S, Voshaar T, Worth H (2015) Leitlinie zur Spirometrie. *Pneumologie* 69:147–164
5. Dai L, Xu D, Wan C, Liu L, Wen F (2022) DKK1 Positively Correlates with Lung Function in COPD Patients and Reduces Airway Inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 17:93–100
6. Dong L, Qu L, Chu L, Zhang X-H, Liu Y (2014) Serum level of DKK-1 and its prognostic potential in non-small cell lung cancer. *Diagn Pathol* 9:52
7. Fähndrich S, Guttman C, Bals R (2011) Chronische obstruktive Lungenerkrankung: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 136:1847–1860
8. Fernandez IE, Greiffo FR, Frankenberger M, Bandres J, Heinzelmann K, Neurohr C, Hatz R, Hartl D, Behr J, Eickelberg O (2016) Peripheral blood myeloid-derived

- suppressor cells reflect disease status in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 48:1171–1183
9. Gillissen A, Pietrzak S (2012) Moderne Therapie der Sarkoidose. *Pneumologie* 66:539–546
  10. Giralt I, Gallo-Oller G, Navarro N, Zarzosa P, Pons G, Magdaleno A, Segura MF, Sánchez de Toledo J, Moreno L, Gallego S, Roma J (2021) Dickkopf Proteins and Their Role in Cancer: A Family of Wnt Antagonists with a Dual Role. *Pharm Basel Switz* 14:810
  11. Guideline program oncology (German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF) S (2018) Interdisciplinary S3-guideline: prevention, diagnostics, therapy and aftercare of lung cancer. *Guidel Program Oncol long vers.:*1–417
  12. Guiot J, Moermans C, Henket M, Corhay J-L, Louis R (2017) Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung* 195:273–280
  13. HELGA PETER TP, JORG HERMANN PETER J (2019) ENZYKLOPADIE DER SCHLAFMEDIZIN. SPRINGER, CHAM
  14. Hemmerich WA Pearson Produkt-Moment Korrelation: Ergebnisse interpretieren | StatistikGuru.de. URL: <https://statistikguru.de/spss/produkt-moment-korrelation/ergebnisse-interpretieren.html>
  15. Hemmerich WA Poweranalyse für Korrelationen | StatistikGuru.de. URL: <https://statistikguru.de/rechner/poweranalyse-korrelation.html>
  16. Hemmerich WA Multiple lineare Regression: Modellanpassung bestimmen | StatistikGuru.de. URL: <https://statistikguru.de/spss/multiple-lineare-regression/modellanpassung-bestimmen.html>
  17. Hussain M, Rao M, Humphries AE, Hong JA, Liu F, Yang M, Caragacianu D, Schrupp DS (2009) Tobacco Smoke Induces Polycomb-Mediated Repression of Dickkopf-1 in Lung Cancer Cells. *Cancer Res* 69:3570–3578
  18. Koçak A, Harmancı D, Güner Akdoğan G, Birlik M (2020) Relationship of Wnt pathway activity and organ involvement in scleroderma types. *Int J Rheum Dis* 23:1558–1567

19. Lorenz J, Bals R, Ewert R, Heussel C, Kauczor H, Randerath W, Steinkamp G, Watz H, Worth H (2015) Expertentreffen obstruktive Atemwegserkrankungen: Messen und Bewerten der COPD. *Pneumologie* 69:521–533
20. Miao C, Yang Y, He X, Huang C, Huang Y, Zhang L, Lv X-W, Jin Y, Li J (2013) Wnt signaling in liver fibrosis: Progress, challenges and potential directions. *Biochimie* 95:2326–2335
21. Pfaff E-M, Becker S, Gunther A, Königshoff M (2011) Dickkopf proteins influence lung epithelial cell proliferation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 37:79–87
22. Pfaff E-M Dickkopf proteins and their receptors in the adult lung and in idiopathic pulmonary fibrosis. 90
23. Rosenberger A, Muttray N, Hung RJ, Christiani DC, Caporaso NE, Liu G, Bojesen SE, Le Marchand L, Albanes D, Aldrich MC, Tardon A, Fernández-Tardón G, Rennert G, Field JK, Davies MPA, Liloglou T, Kiemeny LA, Lazarus P, Wendel B, Haugen A, Zienolddiny S, Lam S, Schabath MB, Andrew AS, Duell EJ, Arnold SM, Goodman GE, Chen C, Doherty JA, Taylor F, Cox A, Woll PJ, Risch A, Muley TR, Johansson M, Brennan P, Landi MT, Shete SS, Amos CI, Bickeböller H, INTEGRAL-ILCCO Consortium (2022) Gene-gene interaction of AhR with and within the Wnt cascade affects susceptibility to lung cancer. *Eur J Med Res* 27:14
24. Schmidt H, Hörmann K, Stasche N (2010) HNO-leitlinie tracheo-bronchoskopie. *Laryngorhinootologie* 89:473–476
25. Schunk SJ, Zarbock A, Meersch M, Küllmar M, Kellum JA, Schmit D, Wagner M, Triem S, Wagenpfeil S, Gröne H-J, Schäfers H-J, Fliser D, Speer T, Zewinger S (2019) Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. *The Lancet* 394:488–496
26. Schunk SJ, Beisswenger C, Ritzmann F, Herr C, Wagner M, Triem S, Hütter G, Schmit D, Zewinger S, Sarakpi T, Honecker A, Mahadevan P, Boor P, Wagenpfeil S, Jörres R, Watz H, Welte T, Vogelmeier CF, Gröne H-J, Fliser D, Speer T, Bals R (2021) Measurement of urinary Dickkopf-3 uncovered silent progressive kidney



- injury in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kidney Int* 100:1081–1091
27. Shang S, Hua F, Hu Z-W (2017) The regulation of  $\beta$ -catenin activity and function in cancer: therapeutic opportunities. *Oncotarget* 8:33972–33989
28. Veeck J, Bektas N, Hartmann A, Kristiansen G, Heindrichs U, Knüchel R, Dahl E (2008) Wnt signalling in human breast cancer: expression of the putative Wnt inhibitor Dickkopf-3 (DKK3) is frequently suppressed by promoter hypermethylation in mammary tumours. *Breast Cancer Res BCR* 10:R82
29. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criée CP, Ewig S, Godnic-Cvar J, Hartl S, Herth F, Kardos P, Kenn K, Nowak D, Rabe KF, Studnicka M, Watz H, Welte T, Windisch W, Worth H (2018) Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients: Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology. *Pneumologie* 72:253–308
30. Yue W, Sun Q, Dacic S, Landreneau RJ, Siegfried JM, Yu J, Zhang L (2008) Downregulation of Dkk3 activates  $\beta$ -catenin/TCF-4 signaling in lung cancer. *Carcinogenesis* 29:84–92
31. Zeiher J, Finger JD, Kuntz B, Hoebel J, Lampert T, Starker A (2018) Zeitliche Trends beim Rauchverhalten Erwachsener in Deutschland: Ergebnisse sieben bundesweiter Gesundheitssurveys 1991–2015. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 61:1365–1376
32. Zhan T, Rindtorff N, Boutros M (2017) Wnt signaling in cancer. *Oncogene* 36:1461–1473
33. Zhang J, Zhang X, Zhao X, Jiang M, Gu M, Wang Z, Yue W (2017) DKK1 promotes migration and invasion of non-small cell lung cancer via  $\beta$ -catenin signaling pathway. *Tumor Biol* 39:101042831770382
34. UZH - Methodenberatung - Kruskal-Wallis-Test.pdf.

## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersichtstabelle Messwerte.....	22
Tabelle 2 Vergleich Messwerte zwischen den Diagnosegruppen.....	24
Tabelle 3 Kreuztabelle für Chi-Quadrat-Test für Tiffeneau-Index.....	32
Tabelle 4 Kreuztabelle für Chi-Quadrat-Test für TLC .....	33
Tabelle 5 Übersicht Pearson-Korrelation für DKK1 und Lungenfunktionsparameter .....	34
Tabelle 6 Übersicht Pearson-Korrelation für DKK3 und Lungenfunktionsparameter .....	34
Tabelle 7 Übersicht Pearson-Korrelation für DKK3 und Lungenfunktionsparameter .....	35
Tabelle 8 Ergebnisübersicht Pearson-Produkt-Moment-Korrelation.....	35
Tabelle 9 Ergebnisübersicht Pearson-Produkt-Moment-Korrelation.....	36
Tabelle 10 Ergebnisse Pearson-Produkt-Moment-Korrelation für DKK1/3 und Laborparameter.....	37
Tabelle 11 Ergebnisübersicht der univariaten linearen Regressionsanalysen für DKK1 .	38
Tabelle 12 Ergebnisübersicht der univariaten linearen Regressionsanalyse für DKK3 ...	39
Tabelle 13 Ergebnisübersicht der univariaten linearen Regressionsanalyse für DKK1 ...	40
Tabelle 14 Ergebnisübersicht der univariaten linearen Regressionsanalyse für DKK3 ...	40
Tabelle 15 Ergebnisübersicht der univariaten linearen Regressionsanalysen für DKK1 .	40
Tabelle 16 Ergebnisübersicht der univariaten linearen Regressionsanalysen für DKK3 .	41

### 6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Fluss-Volumen-Kurve bei obstruktiver Lungenerkrankung [4] .....	7
Abbildung 2 schematische Darstellung GOLD-Klassifikation [4] .....	8
Abbildung 3 Fluss-Volumen-Kurve bei restriktiver Lungenerkrankung [nach 4].....	11
Abbildung 4 Histogramm zu den Häufigkeiten der Diagnosen .....	20
Abbildung 5 Histogramm der Altersverteilung.....	21
Abbildung 6 Histogramm zur Ausprägung von DKK1 .....	22
Abbildung 7 Histogramm zur Ausprägung von DKK3 .....	23
Abbildung 8 Boxplot zur Ausprägung von DKK1 und Diagnosen .....	25
Abbildung 9 Boxplot zur Ausprägung DKK3 und Diagnosen .....	25
Abbildung 10 Balkendiagramm zur Ausprägung DKK1 und Ventilationsstörung .....	27
Abbildung 11 Balkendiagramm zur Ausprägung DKK3 und Ventilationsstörung .....	27
Abbildung 12 Balkendiagramm zur Ausprägung von DKK1 und Obstruktion.....	28
Abbildung 13 Balkendiagramm zur Ausprägung von DKK1 und Restriktion.....	29
Abbildung 14 Balkendiagramm zur Ausprägung von DKK3 und Obstruktion.....	30
Abbildung 15 Balkendiagramm zur Ausprägung von DKK3 und Restiktion .....	30

## 7 Danksagung

### 7.1 Danksagung

Die vorliegende Dissertation ist in der Klinik für Innere Medizin V des Universitätsklinikums des Saarlandes unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. R. Bals entstanden.

Hiermit möchte ich mich bei allen Beteiligten bedanken, die mich bei der Entstehung und Verwirklichung der Promotionsarbeit unterstützt haben.

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater und Leiter der pneumologischen Abteilung Herrn Prof. Dr. Dr. R. Bals, der die Forschungsarbeit an dem Studienthema ermöglicht hat und bei dessen Umsetzung fordernd, konstruktiv und unterstützend zur Seite stand.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei der Oberärztin Frau Dr. K. Rentz und Ihrem Team, die die Teilnehmenden aufgeklärt und im Rahmen der Bronchoskopie Proben für PULMOHOM gewonnen hat. Die Betreuung und Zusammenarbeit habe ich als sehr besonders und wertschätzend empfunden.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Dr. C. Herr und seiner gesamten Forschungsgruppe bedanken, ohne den die laborchemische Auswertung der Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Auch er stand für Rückfragen stets zuverlässig zur Verfügung.

Mein weiterer Dank richtet sich an Frau M. Seibert, die mich als study nurse bei der Datenerhebung verlässlich unterstützt hat.

Ein besonderer Dank gilt außerdem Frau Dipl. Stat. G. Wagenpfeil aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik für Ihre sehr hilfreiche und geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir stets mit Rat und Tat beiseite stehen, Liebe schenken und an mich glauben.

## 8 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

## 9 Anhang

### 9.1 Datenerfassungsbögen

<b>Pulmohom CRF</b>	<b>Aufnahme</b>	Seite 1 von 33
	V2-2013	Studien ID _____

	Item	Erklärung	Wert	Kommentar
A1	Datum	Heute		
A2	Geschlecht	1=Weiblich,2=Männlich		
A3	GebDat	Geburtsdatum		
A4	Zentrum	1=HOM		
A5	Ethnische Zugehörigkeit	1 Kaukasisch, 2 Türkisch, 3 Asiatisch, 4 Afrikanisch, 5 Andere, 6 keine Angabe		
A6	Größe	in Meter		
A7	Gewicht	in kg		
A8	Schwangerschaft	Sind Sie zur Zeit schwanger? ja = 1, nein = 0		
A11	Atemfrequenz	/min		
A12	Tailenumfang	cm		
A13	Hüftumfang	cm		
A14	Zur LTX gelistet	ja = 1, nein = 0		
A15	Wenn ja, wann erstmals	Datum		
A16	Aktueller LAS	Zahl		

A18	Exazerbationen	Wie oft haben Sie in den letzten 12 Monaten eine akute Verschlechterung Ihrer Lungenerkrankung erfahren ?		
A19	Exazerbationen Arzt	Wie oft mussten Sie deswegen die Notaufnahme aufsuchen oder Ihren Arzt um einen Hausbesuch bitten?		
A20	Exazerbationen KH	Wie oft wurden Sie deswegen ins Krankenhaus aufgenommen?		

Anhang

	Komorbiditäten	Hat ein <b>Arzt</b> jemals eine der folgenden Krankheiten oder Gesundheitsstörungen bei Ihnen festgestellt?		
A22	Bluthochdruck (Hypertonie)	ja = 1, nein = 0		
A23	Durchblutungsstörungen am Herzen, Verengung der Herzkranzgefäße, Angina Pectoris	ja = 1, nein = 0		
A24	Herzinfarkt	ja = 1, nein = 0		
A25	Schlaganfall	ja = 1, nein = 0		
A26	Krampfadern	ja = 1, nein = 0		
A27	Durchblutungsstörungen an den Beine	ja = 1, nein = 0		
A28	Venenthrombose	ja = 1, nein = 0		
A29	Magenschleimhautentzündung	ja = 1, nein = 0		
A30	Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür, Ulkuskrankheit	ja = 1, nein = 0		
A31	Gallenblasenentzündung oder Gallensteine:	ja = 1, nein = 0		
A32	Leberzirrhose	ja = 1, nein = 0		
A33	Leberentzündung, Hepatitis	ja = 1, nein = 0		
A34	Überfunktion der Schilddrüse	ja = 1, nein = 0		
A35	Unterfunktion der Schilddrüse	ja = 1, nein = 0		
A36	Diabetes ohne Insulinbehandlung	ja = 1, nein = 0		
A37	Diabetes mit Insulinbehandlung	ja = 1, nein = 0		



Anhang

A38	Erhöhung der Blutfette, Cholesterin	ja = 1, nein = 0		
A39	Gicht oder Harnsäureerhöhung	ja = 1, nein = 0		
A40	Blutarmut, Eisenmangel	ja = 1, nein = 0		
A41	Nierenbeckenentzündung	ja = 1, nein = 0		
A42	Nierenkolik	ja = 1, nein = 0		
A43	Krebserkrankung	ja = 1, nein = 0		
A44	Wenn Ja, welche	Text		
A45	Gelenkverschleiß, Arthrose	ja = 1, nein = 0		
A46	Entzündliche Gelenkserkrankung	ja = 1, nein = 0		
A47	Osteoporose	ja = 1, nein = 0		
A48	Migräne	ja = 1, nein = 0		
A49	Epilepsie	ja = 1, nein = 0		
A50	Parkinson	ja = 1, nein = 0		
A51	Multiple Sklerose	ja = 1, nein = 0		
A52	Hirnhautentzündung	ja = 1, nein = 0		
A53	Psychische Erkrankungen	ja = 1, nein = 0		
A54	Hirnleistungsstörungen	ja = 1, nein = 0		
A55	Periphere Polyneuropathie	ja = 1, nein = 0		
A56	Essstörungen	ja = 1, nein = 0		
A57	Alkoholsucht	ja = 1, nein = 0		
A58	Drogensucht	ja = 1, nein = 0		
A59	Allergien	ja = 1, nein = 0		
A60	wenn ja, Heuschnupfen	ja = 1, nein = 0		
A61	Nahrungsmittelallergie	ja = 1, nein = 0		

Anhang

A62	Tierhaare	ja = 1, nein = 0		
A63	Metalle	ja = 1, nein = 0		
A64	Hausstaub	ja = 1, nein = 0		
A65	Andere	ja = 1, nein = 0		
A66	Welche Andere	ja = 1, nein = 0		
A67	Neurodermitis	ja = 1, nein = 0		
A68	Andere Krankheiten	ja = 1, nein = 0		
A69	Welche	Text		

Anhang

	Rauchen			
A70	Haben Sie in den letzten vier Wochen Zigaretten geraucht ?	ja = 1, nein = 0		
A71	<u>wenn ja</u> , Wie alt waren Sie, als Sie mit dem Rauchen begonnen haben?	Alter in Jahren		
A72	Rauchen Sie regelmäßig oder gelegentlich?	1 = regelmäßig 2 = gelegentlich (wöchentlich weniger als 1 Zigarette pro Tag)		
A73	Wie viele Zigaretten rauchen Sie durchschnittlich pro Tag?	Zahl		
A74	Wann haben Sie Ihre letzte Zigarette geraucht?	Datum		
A75	<u>wenn nein</u> , Haben Sie jemals Zigaretten geraucht?	1 = Ja 0 = Nein		
A76	<u>wenn ja</u> , Wie alt waren Sie, als Sie mit dem Rauchen begonnen haben?	[Jahre]		
A77	Haben Sie regelmäßig oder gelegentlich geraucht?	1 = regelmäßig 2 = gelegentlich (wöchentlich weniger als 1 Zigarette pro Tag)		

Anhang

		88 = weiß nicht		
A78	Wann haben Sie mit dem Rauchen aufgehört?	Datum		
A79	Was war die größte Anzahl an Zigaretten, die Sie täglich über ein Jahr geraucht haben?	Zahl		
A80	Haben Sie jemals Zigarren, Zigarillos oder Pfeifen geraucht?	ja = 1, nein = 0		
A81	Raucht jemand in Ihrem Haushalt, Sie selbst nicht eingeschlossen?	ja = 1, nein = 0		
A82	<u>wenn ja</u> , Wie viele Zigaretten werden durchschnittlich pro Tag in Ihrem Haushalt geraucht?	Zahl		
A83	Hat früher jemand an Ihrem Arbeitsplatz in Ihrer unmittelbaren Umgebung geraucht, Sie selbst nicht eingeschlossen?	ja = 1, nein = 0		
A84	Haben Ihre Eltern in Ihrer Kindheit geraucht?	2 = Ja, beide 1 = Ja, ein Elternteil 0 = Nein		

Anhang

	Biobank			
A900	Probe abgenommen			
A901	LabID			
A902	Blutprobe 1	1 = Ja 0 = Nein		
A903	Blutprobe 1 Wann	Datum		
A904	Blutprobe 2	1 = Ja 0 = Nein		
A905	Blutprobe 2 Wann	Datum		
A906	Blutprobe 3	1 = Ja 0 = Nein		
A907	Blutprobe 3 Wann	Datum		
A908	Gewebe asserviert	1 = Ja 0 = Nein		
A909	Gewebe 1	1 = Ja 0 = Nein		
A910	Gewebe 1 Wann	Datum		
A911	Gewebe 1 Art	1=Lungenresektat, 2=Biopsie, 3=Sektion,4= Sontstiges		
A912	Gewebe 1 Sonstige Art	Text		
A913	Gewebe 2	1 = Ja 0 = Nein		
A914	Gewebe 2 Wann	Datum		

Anhang

A915	Gewebe 2 Art	1=Lungenresektat, 2=Biopsie, 3=Sektion,4= Sontstiges		
A916	Gewebe 2 Sonstige Art	Text		
A917	BAL asserviert	1 = Ja 0 = Nein		
A918	BAL 1	1 = Ja 0 = Nein		
A919	BAL 1 Wann	Datum		
A920	BAL 2	1 = Ja 0 = Nein		
A921	BAL 2 Wann	Datum		

Anhang

	Lungenfunktion			
A204	Datum Messung	Messung		
A205	Uhrzeit Messung	Uhrzeit		
A206	FEV1	l		
A207	FEV1 %	%		
A208	FEV1/VC			
A209	sRaw total			
A210	sRaw effektiv			
A211	ITGV			
A212	ERV			
A213	IVC			
A214	TLC			
A215	RV			
A216	IC			
A217	TLCO	[mmol*min- 1*kPa-1]		
A218	TLCO	%		
A219	KC			
A220	KC	%		
A221	Bronchodilatation durchgeführt ?	ja = 1, nein = 0		
A222	FEV1 post			
A223	FEV1 % post			
A224	FEV1/VC post			
A225	sRaw total post			

## Anhang

A226	sRaw effektiv post			
A227	TLC post			
A228	RV post			
A229	pO2	mmHg		
A230	pCO2	mmHg		
A231	pH			
A232	BE			
A233	O2-Gabe unter BGA	1 = Ja 0 = Nein		
A234	Wenn ja, wieviel l/min	l/min		

	Daten aus dem aktuellen Labor		
A800	Lab Datum	Datum der lokalen Laborwertabnahme	
A801	Lab Leuko	Leukozyten /nl	
A802	Lab Ery	Erythrozyten /pl	
A803	Lab Throm	Thrombozyten /nl	
A804	Lab Hb	Haemoglobin g/dl	
A805	Lab Hkt	Haematokrit %	
A806	Lab Krea	Kreatinin mg/dl	
A807	Lab HS	Harnstoff mg/dl	
A808	Lab CRP	CRP mg/dl	
A809	Lab Gluc	Glucose mg/dl	
A810			
A811			
A812			



Anhang

Krankheitsspezifische Daten	COPD		
A270	Liegt eine COPD vor ?	ja = 1, nein = 0	
A271	GOLD Stadium	1-4	
A272	CAT	Zahl	
A273	mMRC	Zahl	
A274	Exazerbationen in letzten 12 Monaten	Zahl	
A275	Therapiestufe	0-4	
A276	Akuter Exazerbation	ja = 1, nein = 0	
A277	Dauer BIPAP		
A278	Z.n. chir. LVR	1 = Ja 0 = Nein	
A279	wenn ja, wann	Datum	
A280	Z.n. end. LVR	1 = Ja 0 = Nein	
A281	wenn ja, wann	Datum	
A282	Aktuelle end. LVR	1 = Ja 0 = Nein	
A283	Antitrypsin-Spiegel bekannt		
A284	Antitrypsin-Spiegel	mg/l	
A285	AATD bekannt	1 = Ja 0 = Nein	
A286	AATD Genotyp	1=PiZZ 2=PISZ	

Krankheitsspezifische Daten	Sarkoidose		
A340	Liegt eine Sarkoidose vor ?	ja = 1, nein = 0	
A341	Datum der Diagnose	Datum	
A342	Histologische Sicherung	1=delta508 2=andere 3=unbekannt	
A343	Typ (Stadium) *	1-4	
A344	Therapie	1=keine 2=Steroide 3=andere	
A345	Welche andere Therapie	Text	
A346	Aktueller Aufnahmegrund	1=Diagnose 2=Exazerbation 3=anderer Grund	
A347	Welcher andere Grund ?	Text	

## Stadien / Typen der Sarkoidose \*

- Stadium I: biläre Lymphadenopathie
- Stadium II: biläre Lymphadenopathie und Parenchybedeteiligung (retikuläres Muster)
- Stadium III: Parenchybedeteiligung (retikuläres Muster)
- Stadium IV: Fibrose, Destruktion, Bronchiektasen

Anhang

Krankheitsspezifische Daten	Interstitielle Lungenerkrankung (außer Sarkoidose)		
A350	Liegt eine Interstitielle Lungenerkrankung vor ?	ja = 1, nein = 0	
A351	Datum der Diagnose	Datum	
A352	Artdiagnose	xxx	
A353	Aktuelle Therapie	1=keine 2=Steroide 3=Pirfinidon 4=andere	
A354	Welche andere Therapie	Text	
A355	Aktueller Aufnahmegrund	1=Diagnose 2=Exazerbation 3=LTX Abklärung 4=anderer Grund	
A356	Welcher andere Grund ?	Text	

Anhang

Krankheitsspezifische Daten	Lungenkarzinom		
A410	Liegt ein Lungenkarzinom vor ?		
A411	Datum der Erstdiagnose	Datum	
A412	Histologie	1=SCLC, 2=Adeno,3=PlattenE C, 4=Großzelliges CA,5=Alveolarzellkar zinom,6=Sonstiges	
A413	Sonstige Histologie	Text	
A414	T (C) bei ED	1-4	
A415	N (C) bei ED	0-3	
A416	M (C) bei ED	0=0, 1=M1a,2=M1b	
A417	Mutationsanalyse durchgeführt ?	1 = Ja 0 = Nein	
A418	EGFR Mutation	1 = Ja, liegt vor 0 = Nein	
A419	ELM4-Alk	1 = Ja 0 = Nein	
A420	k-ras	1 = Ja 0 = Nein	
A421	BRAF	1 = Ja 0 = Nein	
A422	Her2/neu	1 = Ja 0 = Nein	
A423	Ersttherapie Operativ	1 = Ja	

Anhang

		0 = Nein	
A424	Datum OP	Datum	
A425	Strahlentherapie	1 = Ja 0 = Nein	
A426	Chemotherapie	1 = Ja 0 = Nein	
A427	Welche Art der Chemotherapie	1=kurativ/adjuvant,2 =neoadjuvant,3=palli ativ	
A428	Targeted Therapie	1=nein,2=Antikörper, 3=TKI	
A429	Welche Targeted Therapie ?	Text	
A430	Therapieansprechen der Ersttherapie	1=CR,2=PR,3=SD,4 =PD	
A431	Rezidiv	1 = Ja 0 = Nein	
A432	Art des Rezidivs	1=lokal, 2=Metastasen	
A435	Postoperatives Tumorstadium verfügbar	1 = Ja 0 = Nein	
A436	T (C) bei ED	1-4	
A437	N (C) bei ED	0-3	
A438	M (C) bei ED	0=0, 1=M1a,2=M1b	

Ihr Name:

Heutiges Datum:



[Redacted Name and Address]

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

Das CAT Logo ist eine eingetragene Marke der GlaxoSmithKline-Unternehmensgruppe.  
©2009 GlaxoSmithKline-Unternehmensgruppe. Alle Rechte vorbehalten.

**Klicken Sie, um die Gesamtpunktzahl zu erhalten**