

**AUS DEM KRANKENHAUS GROßHANDS DORF ZENTRUM FÜR
PNEUMOLOGIE UND THORAXCHIRURGIE**

EHEMALIGER DIREKTOR: PROF. DR. MED. HELGO MAGNUSSEN
UND DEM PNEUMOLOGISCHEN FORSCHUNGSI NSTITUT AM KRANKENHAUS
GROSSHANDS DORF

**Metabolisches Syndrom und chronisch obstruktive
Lungenerkrankung im zeitlichen Verlauf sowie die Rolle des
asymmetrischen Dimethylarginins (ADMA)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Anna-Lena Sack
aus Hamburg

Hamburg 2014

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 09.03.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Helgo Magnussen

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Karsten Sydow

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Rainer Böger

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Fragestellung der Arbeit	10
2. Material und Methoden.....	11
2.1 Studiendesign und –durchführung.....	11
2.2 Kollektiv	11
2.3 Visiten.....	11
2.4 Methoden zur Bestimmung der Lungenfunktion.....	13
2.5 Methoden zur Erfassung des Metabolischen Syndroms	14
2.6 Methoden zur Beurteilung der körperlichen Aktivität.....	16
2.7 Methoden zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit.....	17
2.8 Methoden zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos	18
2.9 Bestimmung von Adiponektin, Leptin und ADMA mittels ELISA-Verfahren	19
2.10 Statistische Methoden	26
3. Ergebnisse	28
3.1 Ermittlung der Häufigkeit des metabolischen Syndroms bei Patienten mit CB/ COPD nach 2,8 Jahren.....	30
3.2 Der Einfluss des metabolischen Syndroms auf das Voranschreiten der CB/ COPD in Bezug auf Lungenfunktion, körperliche Aktivität, systemische Inflammation und CVD-Risikofaktoren	31
3.2.1 Lungenfunktion	32
3.2.2 Körperliche Aktivität.....	35
3.2.3 Systemische Inflammation.....	39
3.2.4 CVD-Risikofaktoren	41
3.3 Die Entwicklung der CB/ COPD in Bezug auf die einzelnen GOLD-Stadien, betrachtet anhand von Lungenfunktion, körperlicher Aktivität, systemischer Inflammation und CVD-Risikofaktoren im Verlauf von 2,8 Jahren.....	47
3.3.1 Lungenfunktion	47
3.3.2 Körperliche Aktivität.....	50
3.3.3 Systemische Inflammation.....	52
3.3.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	54
3.4 Die Höhe der ADMA-Spiegel in Bezug auf die COPD und ihre Komorbiditäten	60

4. Diskussion.....	65
4.1 Die Häufigkeit des metabolischen Syndroms bei Patienten mit CB/ COPD nach 2,8 Jahren.....	65
4.2 Der Einfluss des metabolischen Syndroms auf das Voranschreiten der CB/ COPD in Bezug auf Lungenfunktion, körperliche Aktivität, systemische Inflammation und CVD-Risikofaktoren	65
4.3 Die Entwicklung der CB/ COPD in Bezug auf die einzelnen GOLD-Stadien, betrachtet anhand von Lungenfunktion, körperlicher Aktivität, systemischer Inflammation und CVD-Risikofaktoren im Verlauf von 2,8 Jahren	67
4.4 Die Bedeutung des kardiovaskulären Biomarkers ADMA in Bezug auf die COPD	68
5. Zusammenfassung	72
Abkürzungsverzeichnis	74
Literaturverzeichnis.....	76
Tabellenverzeichnis.....	83
Abbildungsverzeichnis	83
Danksagung	89
Lebenslauf.....	90
Eidesstattliche Erklärung.....	91

1. Einleitung

Die COPD (engl.: chronic obstructive pulmonary disease) weist weltweit eine zunehmende Morbidität und Mortalität auf (Vestbo et al. 2013). Aktuellen Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zufolge wird die COPD im Jahre 2020 weltweit die dritthäufigste zum Tode führende Krankheit sein (Lopez et al. 2006; WHO The global burden of disease: 2004 update published 2008 www.who.int). In den USA stellt die COPD laut WHO die vierthäufigste Todesursache dar und ist von den zehn häufigsten zum Tod führenden Krankheiten die einzige, deren Häufigkeit zunimmt (Lopez et al. 2006; WHO The global burden of disease: 2004 update published 2008 www.who.int). Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit sich mit dieser weiterhin nicht heilbaren Erkrankung detailliert zu befassen um sie in ihrer gesamten Komplexität zu begreifen.

Die COPD ist eine Erkrankung, die verhindert und behandelt werden kann. Sie ist charakterisiert durch eine Atemwegsobstruktion, die nicht vollständig reversibel ist. Die Atemwegsobstruktion ist typischerweise progredient. Sie ist assoziiert mit einer abnormen Entzündungsreaktion, die durch Partikel oder Gase ausgelöst und in erster Linie durch Zigarettenrauch verursacht wird (Burrows et al. 1977). Charakteristische Symptome sind chronischer Husten, Auswurf und progrediente Belastungsdyspnoe. Die COPD betrifft nicht nur die Lunge, sondern hat auch bedeutsame extrapulmonale Auswirkungen, die zum Schweregrad der Erkrankung beitragen können (Vogelmeier et al. 2007; Nussbaumer-Ochsner und Rabe 2011; GOLD www.goldcopd.org). Im Rahmen der „Towards a Revolution in COPD Health“-Studie (Abk.: TORCH-Studie) und der „Lung Health Study“ wurde ermittelt, dass rund ein Drittel der COPD-Patienten an kardiovaskulären Komorbiditäten (CVD, cardiovascular diseases) verstirbt (Anthonisen et al. 2005; Calverley et al. 2007). Neben einer neutrophilen Atemwegsentszündung kann bei der COPD eine systemische Inflammation beobachtet werden, welche den extrapulmonalen Auswirkungen der COPD zugeordnet werden kann (Fabbri und Rabe 2007). So lassen sich nicht nur bei Exazerbationen, sondern auch in stabilen Phasen der Erkrankung erhöhte Entzündungsmarker nachweisen (Gan et al. 2004). In diversen Studien konnten erhöhte Zahlen von Neutrophilen, Makrophagen, CD8+

Lymphozyten (Saetta et al. 1998) sowie erhöhte Konzentrationen von akute Phase Proteinen und proinflammatorischer Zytokine wie CRP, Leukotrien B₄, Interleukin 8 (IL-8) und 6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) nachgewiesen werden (Agusti et al. 2003; Broekhuizen et al. 2006). Bekannt ist ebenfalls, dass Patienten mit COPD Gewicht verlieren, wovon sich insbesondere ein Verlust an Fett-freier Masse verbirgt und dass dies als prognostisch ungünstiger Faktor zu werten ist (Schols et al. 1993; Schols et al. 1998; Agusti et al. 2003). Ein niedriger BMI ist ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität bei COPD, insbesondere in höheren Stadien der Erkrankung (Landbo 1999; Lainscak et al. 2011). Der negative Effekt eines niedrigen BMI ist auf einen niedrigen und damit gesundheitsschädlichen FFMI zurückzuführen. Schols und Mitarbeiter konnten eine verminderte Fett-freie Masse als unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei Patienten mit COPD identifizieren (Schols et al. 2005). Im Rahmen der Copenhagen City Heart Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl der BMI als auch der FFMI signifikante und unabhängige Prädiktoren für Mortalität sind (Vestbo et al. 2006). Neben dem Verlust an Muskelmasse ist auch ein Verlust an körperlicher Aktivität zu beobachten (Wüst und Degens 2007). Es ist nicht geklärt, ob die Muskelschwäche als Folge von oxidativem Stress oder im Rahmen der systemischen Inflammation zu betrachten ist und im Verlauf zur Inaktivität führt oder ob umgekehrt die Abnahme an körperlicher Aktivität auf Grund von Dyspnoe und verminderter Lungenfunktion zum Muskelabbau führt (Polkey et al. 2006; Wüst und Degens 2007). Bekannt ist, dass regelmäßige körperliche Aktivität bei Patienten mit COPD mit einem geringeren Risiko für Krankenhauseinweisungen sowie einer niedrigeren Mortalitätsrate korreliert (Garcia-Aymerich et al. 2003; Garcia-Aymerich et al. 2006; Waschki et al. 2011, Garcia-Rio et al. 2012). Zudem ist eine höhere körperliche Aktivität bei Rauchern mit einer geringeren COPD-Entwicklung assoziiert (Garcia-Aymerich et al. 2007).

Dies verdeutlicht, dass der Schweregrad der COPD durch extrapulmonale Komorbiditäten maßgeblich beeinflusst werden kann (Fabbri et al. 2008). Da eine in der Allgemeinbevölkerung häufig anzutreffende Komorbidität das metabolische Syndrom darstellt (Moebus et al. 2007) und das Risiko bei COPD-Patienten auf Grund der verminderten körperlichen Aktivität erhöht sein könnte (Pitta et al.

2005), wird in der vorliegenden Arbeit auch das metabolische Syndrom miteinbezogen und sein Einfluss auf den Progress der COPD genauer untersucht.

Das **metabolische Syndrom** betrifft einen hohen Anteil der in Industriestaaten lebenden Bevölkerung. Je nach zu Grunde liegender Definition kann es bei 40 - 50% der über 60-jährigen diagnostiziert werden (Ford et al. 2002). Das metabolische Syndrom fasst mehrere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) und Typ II Diabetes zusammen (Alberti et al. 2009):

- Hypertonus
- Zentrale Obesitas
- Glucoseintoleranz und
- atherogene Dyslipidämie.

Die Definition des metabolischen Syndroms wurde in den letzten Jahren wiederholt geändert und orientiert sich zumeist entweder an der Insulinresistenz (Insulinresistenzsyndrom, WHO-Klassifikation 1999), dem Lebensstil (NCEP-ATPIII) oder dem Taillenumfang als Ausdruck von Adipositas (IDF). Einen weltweit gültigen ICD-10-Code gibt es nicht.

Zusätzliche Parameter die im Rahmen der erweiterten Diagnostik des metabolischen Syndroms hinzugezogen werden können, sind in der „Platinum standard“ Definition der IDF aufgeführt. Diese umfasst unter anderem die Fettgewebs-Biomarker Leptin, Adiponektin und Leberfett (mittels Magnetresonanz-Spektroskopie), die proinflammatorischen Biomarker hs-CRP (engl.: high-sensitivity C-reactive protein) und IL-6 (Interleukin-6) sowie als prothrombotischen Biomarker Fibrinogen.

Im Jahre 2006 wurde von Watz und Mitarbeitern in Großhansdorf eine Kohortenuntersuchung begonnen, in die 170 Patienten mit COPD unterschiedlichen Schweregrades und 30 Patienten mit chronischer Bronchitis eingeschlossen wurden. Anhand der gewonnenen Querschnittsdaten konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit COPD die Häufigkeit des metabolischen Syndroms sich nicht von der Allgemeinbevölkerung unterscheidet (Watz et al. 2009a). Der Einfluss des metabolischen Syndroms auf die COPD wurde anhand von Parametern der körperlichen Aktivität und der systemischen Inflammation

erfasst. Patienten mit COPD, die ein metabolisches Syndrom aufwiesen, zeigten bei allen Schweregraden eine verminderte körperliche Aktivität und erhöhte Marker der systemischen Inflammation (Watz et al. 2009b). Das Auftreten des metabolischen Syndroms war assoziiert mit signifikant erhöhten Werten der proinflammatorischen Marker hs-CRP und IL-6. Metabolisches Syndrom und körperliche Inaktivität - die ihrerseits sowohl mit COPD als auch mit dem metabolischen Syndrom assoziiert ist - waren unabhängige Prädiktoren für systemische Inflammation (Watz et al. 2009b).

Es konnte ein progressiver Abfall der körperlichen Aktivität - gemessen anhand des "physical activity level" (PAL) und der „steps per day“ (Anzahl der Schritte pro Tag) - mit zunehmendem Schweregrad nach GOLD (Watz 2008) ermittelt werden. Ebenfalls konnte eine GOLD-Stadium-unabhängige Assoziation der körperlichen Aktivität mit der systemischen Inflammation - erfasst anhand von hs-CRP und Fibrinogen - und der kardialen Dysfunktion, gemessen anhand der diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels und der Höhe des kardialen Biomarkers NT-pro-BNP (engl.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) festgestellt werden (Watz et al. 2008; Watz et al. 2009b).

Zudem existieren Verlaufsdaten die zeigen, dass die körperliche Aktivität (gemessen anhand der Parameter „steps per day“, PAL und der Gesamtenergieumsatz pro Tag) von Patienten mit COPD über einen Zeitraum von 2,8 Jahren statistisch signifikant abnimmt, wobei dies über alle Schweregrade hinweg zu beobachten war und die relativen Veränderungen in den höheren Schweregraden die stärksten Ausprägungen zeigten. Bei inaktiven Patienten ließen sich die stärkste Zunahme der systemischen Inflammation (gemessen anhand des Fibrinogens), die stärkste Abnahme an Muskelmasse (gemessen anhand des FFMI) und die stärkste Abnahme der Leistungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtests (6MWD) beobachten (Schaper 2012).

Für die vorliegende Kohorte konnte bereits gezeigt werden, dass sich Lungenfunktion, körperliche Aktivität und systemische Inflammation bei Patienten mit COPD im Verlauf weiter verschlechtern (Waschki et al. 2010; Schaper 2012). In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob sich Unterschiede im Verlauf in Abhängigkeit eines metabolischen Syndroms innerhalb der verschiedenen Schweregrade nach GOLD feststellen lassen in Bezug auf die Lungenfunktions-

Parameter FEV1.0 (forcierte expiratorische Volumen in der ersten Sekunde), ITGV (intrathorakale Gasvolumen) und DLCO (Diffusionskapazität der Lunge für CO= Kohlenmonoxid), die Dauer der täglichen körperlichen Aktivität, die körperliche Belastbarkeit, gemessen anhand des 6MWD sowie in Bezug auf die CVD-Risikofaktoren ABI (engl.: ankle-brachial index), NT-pro-BNP, BMI, FFMI, Adiponektin und Leptin. Darüber hinaus befasst sich diese Arbeit mit der Frage, ob sich CB-/ COPD-Patienten mit begleitendem metabolischen Syndrom von solchen ohne im Verlauf unterscheiden, wobei zur Bewertung des Verlaufs Parameter der Lungenfunktion, der körperlichen Aktivität und des kardiovaskulären Status herangezogen werden.

Da bekannt ist, dass das metabolische Syndrom mit vermehrten kardiovaskulären Komplikationen einhergeht, wird in der vorliegenden Arbeit zudem ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin) als Marker des kardiovaskulären Risikos herangezogen. ADMA ist ein im menschlichen Blut und Urin nachweisbarer endogener Inhibitor der NO-Synthese. NO (Stickstoffmonoxid) ist einer der wichtigsten Mediatoren des Gefäßsystems und wurde als "Endothelium-Derived Relaxing Factor" von Robert Furchgott und Mitarbeitern entdeckt (Furchgott und Zawadzki 1980). Neben einer Vasodilatation bewirkt NO eine Hemmung der Thrombozytenaggregation und der Monozytenadhäsion. Es hemmt die Radikalbildung im Rahmen von inflammatorischen und zytotoxischen Prozessen und die Zellproliferation, insbesondere von glatten Gefäßmuskelzellen. Darüber hinaus vermindert NO die Oxidation von LDL-Partikeln. Aufgrund dieses breiten Wirkspektrums wird NO auch als "endogenes anti-atherosklerotisches Molekül" bezeichnet. Indem ADMA die endotheliale NO-Synthase kompetitiv hemmt und damit die NO-Bildungsrate senkt, bewirkt es eine Vasokonstriktion und begünstigt atherogene Prozesse. Dementsprechend kann ein erhöhter ADMA-Spiegel als Ausdruck einer endothelialen Dysfunktion verstanden werden, deren Nachweis wiederum als Anzeichen eines erhöhten Risikos schwerwiegender kardiovaskulärer Komplikationen gilt (Schächinger et al. 2000; Heitzer et al. 2001; Mittermayer et al. 2006). Erhöhte ADMA-Spiegel sind im Rahmen verschiedenster kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen anzutreffen (Palomo et al. 2011). So finden sich erhöhte ADMA-Werte u.a. bei Atherosklerose (Vallance et al. 1992), KHK (koronarer Herzkrankheit) (Valkonen et al. 2001), Hypertonie (Surdacki et al. 1999; Perticone et al. 2005), pAVK (Böger et al. 1997; Sydow et al.

2004), Hypercholesterinämie (Böger et al. 1998) und Diabetes mellitus (Abbasi et al. 2001; Lin et al. 2002). Bisher liegen keine Daten zur ADMA-Konzentration bei COPD-Patienten vor.

1.1 Fragestellung der Arbeit

Die Fragestellungen der hier vorgestellten Arbeit lauten wie folgt:

1. Wie verhält sich die Häufigkeit des metabolischen Syndroms bei Patienten mit CB/ COPD nach durchschnittlich 2,8 Jahren?
2. Welchen Einfluss hat das Vorhandensein des metabolischen Syndroms auf das Voranschreiten der CB/ COPD in Bezug auf Lungenfunktion, körperliche Aktivität, systemische Inflammation und CVD-Risikofaktoren im Verlauf von durchschnittlich 2,8 Jahren?
3. Wie verhalten sich die einzelnen Schweregrade nach GOLD im Verlauf von durchschnittlich 2,8 Jahren? Lassen sich Unterschiede im Voranschreiten der CB/ COPD, betrachtet anhand der Lungenfunktion (FEV1.0, ITGV und DLCO), Dauer der körperlichen Aktivität, körperlichen Belastbarkeit (6MWD), systemischen Inflammation (hs-CRP, Fibrinogen) und CVD-Risikofaktoren (ABI, NT-pro-BNP, BMI, FFMI, Adiponektin und Leptin) beobachten?
4. Ist der kardiovaskuläre Biomarker ADMA von Bedeutung in Bezug auf die CB/ COPD? Zeigt ADMA als Marker des kardiovaskulären Risikos einen erhöhten Spiegel bei Patienten mit oder ohne metabolisches Syndrom?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und –durchführung

Im Rahmen unserer prospektiven longitudinalen Studie zur Evaluation von Komorbiditäten bei Patienten mit CB/ COPD wurde zwischen Februar 2006 und November 2006 ein Kollektiv von 200 Patienten im Pneumologischen Forschungsinstitut am Krankenhaus Großhansdorf (PRI) untersucht und gemäß der GOLD Klassifikation eingeteilt. Dieses Kollektiv wurde zur Follow-up Untersuchung nach im Median 2,8 Jahren erneut einbestellt, Infekt- und Exazerbationsfreiheit innerhalb der letzten 2 Monate vorausgesetzt. Die Studie wurde 2006 und 2009 (Follow up) durch die Ethikkommission der Ärztekammer Schleswig-Holstein genehmigt. Alle Teilnehmer unterzeichneten nach umfangreicher Aufklärung und dem Lesen der Patienteninformation eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie (informed consent).

2.2 Kollektiv

Von den 200 Patienten des ursprünglichen Kollektivs konnten 163 Patienten zur Follow-up Untersuchung erneut einbestellt werden. 21 Patienten waren inzwischen verstorben, 6 lehnten die Follow-up Visite ab, 5 waren zu krank, 3 verzogen und 2 nicht kontaktierbar. Neben den 163 Patienten mit COPD der Schweregrade GOLD 0 – IV (121 Männer) dienten zusätzlich 30 Personen der gleichen Altersgruppe ohne Einschränkung der Lungenfunktion (davon 21 Männer) als Kontrollkollektiv (Waschki et al. 2010; Schaper 2012).

2.3 Visiten

Die Patienten wurden zur Terminierung der Follow-up Untersuchung telefonisch kontaktiert. Die Patienten wurden für 2 Visiten im Abstand von einer Woche ins

Pneumologische Forschungsinstitut am Krankenhaus Großhansdorf einbestellt. Die Patienten wurden bei Terminvergabe darum gebeten, am Morgen der ersten Visite V1 nüchtern zu bleiben und – sofern es ihr Gesundheitszustand erlaubt – keine Broncholyse vorzunehmen.

Bei der ersten Visite V1 wurden die Patienten zunächst ausführlich aufgeklärt und unterschrieben anschließend die Einwilligungserklärung. Nach einem umfassenden Anamnesegespräch mit dem Studienarzt, folgte die klinische Untersuchung. Begonnen wurde mit der nüchternen venösen Blutentnahme, gefolgt von der ebenfalls nüchternen Bioimpedanzmessung. Nach Einnahme des bereitgestellten Frühstücks wurde die Lungenfunktion gemessen. Während der 30-minütigen Wartezeit zwischen prä- und postbroncholytischer Messung wurde eine Blutgasanalyse (BGA) durchgeführt. Ferner wurden die Vitalparameter und der Ankle-Brachial-Index (ABI) bestimmt, ein EKG abgeleitet und der Taillen- und Hüftumfang gemessen. Zudem wurde die Gehstrecke im 6-Minuten Gehtest (6MWD) ermittelt. Während der sich zwischen den Untersuchungen ergebenden Wartezeiten hatten die Patienten Gelegenheit, Fragebögen zur Lebensqualität auszufüllen. Am Ende der ersten Visite wurde den Patienten ein SenseWear-Armband um den rechten Oberarm angelegt. Zur validen Erfassung des individuellen Energieumsatzes im häuslichen Alltag wurden die Patienten gebeten das Armband über eine Woche hinweg durchgehend zu tragen und nur kurzzeitig zum Duschen abzulegen. Die Patienten wurden gebeten, ihren üblichen Lebensstil in dieser Woche nicht zu ändern. Bei der Visite V2 wurde das Armband abgenommen und ausgelesen. Zudem wurde im Rahmen der Visite V2 spontanes oder induziertes Sputum gewonnen und aufgearbeitet. Zum Ende der zweiten Visite wurden den Patienten auf Wunsch Kopien der erhobenen Befunde ausgehändigt und erklärt.

Nicht alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten sind in die Auswertung in der vorliegenden Arbeit eingegangen (BGA, Fragebögen, Sputum). Die Auswertung der Fragebögen sowie die im Rahmen der Sputuminduktion erhobenen Daten erfolgt an anderer Stelle.

2.4 Methoden zur Bestimmung der Lungenfunktion

Alle COPD-Patienten wurden gemäß der internationalen Klassifikation der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD) eingeteilt in leichte (GOLD I), moderate (GOLD II), schwere (GOLDIII) und sehr schwere COPD (GOLD IV). Die leichtgradige COPD wird definiert durch $FEV_{1.0}/FVC < 0,7$ und $FEV_{1.0} \geq 80\%$ der Norm, eine moderate COPD durch $FEV_{1.0}/FVC < 0,7$ und $FEV_{1.0}$ zwischen 50 - 79% der Norm, eine schwere COPD durch $FEV_{1.0}/FVC < 0,7$ und $FEV_{1.0}$ zwischen 30 - 49% der Norm sowie eine sehr schwere COPD durch $FEV_{1.0}/FVC < 0,7$ und $FEV_{1.0} \leq 30\%$ der Norm (Vestbo et al. 2013).

Lungenfunktionsprüfung nach ATS-Leitlinien: Die Spirometrie und die Ganzkörperplethysmographie wurden am Spirometer und am geschlossenen System eines volumenkonstanten Bodyplethysmographen mit Messeinheit zur Bestimmung der Diffusionskapazität (Master Lab, Viasys, Würzburg, Deutschland) entsprechend der Leitlinie der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaft (ATS/ERS Guidelines, ATS: „American Thoracic Society“; ERS: „European Respiratory Society“) durchgeführt (Miller et al. 2005; Wanger et al. 2005). Die Sollwerte der Atemvolumina wurden anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte der European Community for Steel and Coal bestimmt (Quanjer et al. 1993). Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika durften zuletzt 12 Stunden vor der Messung, kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika 6 Stunden vorher angewendet werden.

Die prä-broncholytische Messung bestand aus 3 x Spirometrie, 3 x Bodyplethysmographie und 1 x Diffusion nach ATS, die post-broncholytische Messung aus jeweils 3 x Spirometrie und Bodyplethysmographie. Zwischen den Messungen wurde eine 30 minütige Wartezeit eingehalten.

Die spirometrische Messung erfolgte am ausgeruhten Patienten in aufrechter Sitzposition und in dreifacher Durchführung um die Reproduzierbarkeit zu überprüfen. Es wurden sowohl das forcierte expiratorische Volumen in der ersten Sekunde ($FEV_{1.0}$), als auch die forcierte Vitalkapazität (FVC) gemessen. Die

FEV1.0-Werte und FVC-Werte sollten gemäß Empfehlung reproduzierbar sein, d.h. der jeweils beste und zweitbeste Wert durften nicht mehr als 150 ml voneinander abweichen. Im Anschluss erhielten die Patienten 4 Hübe Sultanol (Salbutamol 400 µg) und führten nach 30 Minuten erneut drei reproduzierbare Messungen durch. Für die Auswertung wurde in der vorliegenden Arbeit der jeweils höchste FEV1.0 -Wert nach Broncholyse herangezogen.

Die Ganzkörperplethysmographie erfolgte am aufrecht sitzenden Patienten, der bei abgeklemmter Nase mit den Lippen das Mundstück des Pneumotachographen fest umschlossen hält. Wie bei der forcierten Spirometrie wurden auch hier 3 Wiederholungen durchgeführt. In der Ganzkörperplethysmographie wurden der spezifische effektive Atemwegswiderstand sR_{eff} , der Atemwegswiderstand R_{eff} , das intrathorakale Gasvolumen (ITGV), die totale Lungenkapazität (TLC) und das Residualvolumen (RV) gemessen. Für den in der vorliegenden Arbeit herangezogenen ITGV-Wert wurde der jeweilige Mittelwert aus 3 Messungen zur Auswertung errechnet.

Die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO) wurde vor der Broncholyse im Anschluss an die erste spirometrische Messung mit Hilfe der Single Breath Methode entsprechend den Empfehlungen der European Respiratory Society bestimmt. Bei der Single-Breath-Methode atmet der Patient ein Gasgemisch mit definiertem He- und CO-Gehalt ein (Macintyre et al. 2005). Bei dieser Methode atmet der Patient zunächst maximal aus, atmet dann das Gasgemisch ein und hält für 10 Sekunden den Atem an. Innerhalb dieses Zeitintervalls diffundiert das Kohlenmonoxid über die Kapillaren der Lunge ins Blut. Nach der anschließenden Expiration wird vom Messgerät nach Verwerfung des Totraumvolumens die Konzentration von He und CO bestimmt und die Diffusionskapazität errechnet.

2.5 Methoden zur Erfassung des Metabolischen Syndroms

Den folgenden Ausführungen liegt die Definition der "International Diabetes Foundation" (IDF, www.idf.org) von 2005 zugrunde: neben dem Leitfaktor zentrale, d.h. bauchbetonte Adipositas (bei Männern Taillenumfang ≥ 94 cm, bei Frauen $\geq$

80 cm; bei zu Grunde liegender kaukasischer Ethnie, für Asiaten gelten andere Werte) werden zwei weitere der Risikofaktoren gefordert:

- Hypertonus (ab ≥ 130 mmHg systolisch und ≥ 85 mmHg diastolisch) oder bereits behandelte Hypertonie,
- Nüchternblutzuckerwerte von ≥ 100 mg/dl oder diagnostizierter Diabetes mellitus,
- erhöhte Triglyceride ≥ 150 mg/dl oder bereits eingeleitete Therapie zur Senkung der Triglyceride und
- niedriges HDL-Cholesterin: < 40 mg/dl bei Männern und < 50 mg/dl bei Frauen oder bereits eingeleitete Therapie zur Erhöhung des HDL

Im Rahmen einer erweiterten Diagnostik wurde zusätzlich eine Bioimpedanz-Messung durchgeführt.

Taillenumfang: Die Messung des Taillenumfangs erfolgte im Stehen an der schmalsten Stelle der Taille zwischen Rippenbogen und Beckenkamm. Der Hüftumfang wurde an der weitesten Stelle um das Gesäß gemessen.

Vitalparameter: Die Bestimmung von Blutdruck und Puls erfolgte nach 10-minütiger Ruhephase. Die Messung des arteriellen Blutdrucks wurde nach der Methode nach Riva Rocci mit Hilfe einer am linken Oberarm angelegten Blutdruckmanschette (Welch Allyn Standard™ Welch Allyn GmbH & Co. KG, Jungingen, Deutschland) durchgeführt. Der Radialispuls wurde über 15 Sekunden ausgezählt und das Ergebnis vervierfacht. Zudem wurde, ebenfalls nach 10 Minuten ruhigem Liegen, ein 12-Kanal-EKG (ELI 150®, Mortara Instrument GmbH, Essen, Deutschland) angefertigt und durch einen Arzt des PRI ausgewertet.

BMI: Die Patienten wurden im Rahmen der Visite gewogen und gemessen. Der BMI (engl.: body mass index; Körpermasseindex) wurde dann als Masse in kg dividiert durch das Quadrat der Größe in m errechnet.

Bioimpedanz: Die Bioimpedanz dient der Analyse der Körperzusammensetzung und erlaubt eine Aussage über den Gesundheits- und Ernährungsstatus. Die Bioimpedanzmessung (Impedanzanalysegerät Nutriguard-M®, Firma Data Input GmbH, Darmstadt) erfolgte am nüchternen Patienten nach 10 Minuten ruhigem

Liegen in Rückenlage mit 45° gespreizten Beinen und leicht abduzierten Armen. Die Messung erfolgte über je 2 Gelelektroden, die im Abstand von mindestens 5 cm an Hand und Fuß einer Körperseite angebracht wurden. Über die tetrapolar angeordneten Gelelektroden wurden dann elektrische Widerstände gemessen und die Rohdaten (Resistanz, Reaktanz und Phasenwinkel) generiert. Aus diesen wiederum wurden nach dem 3-Kompartiment-Modell folgende Parameter ermittelt: Fettmasse (FM, in kg und %), Fettfreie Masse (FFM, auch Magermasse, in kg), stoffwechselaktive Körperzellmasse (BCM) und Extrazelluläre Masse (ECM) sowie das Körperwasser (ECW und ICW, extra- und intrazelluläres Wasser, l). Der **FFMI** errechnet sich aus der Formel: $(\text{FFM in kg}) : (\text{Größe in Metern})^2 + 6.3 \times (1.80 \text{ m} - \text{Größe in Metern})$. Anhand des FFMI lässt sich der Status bzw. die Entwicklung der Muskelmasse bewerten. Von Mangelernährung bei COPD spricht man bei FFMI-Werten unter 15 bei weiblichen Patienten bzw. unter 16 bei männlichen Patienten (Vermeeren et al. 2006).

2.6 Methoden zur Beurteilung der körperlichen Aktivität

Körperliche Aktivität ist definiert als jegliche körperliche Bewegung die durch Muskularbeit erzeugt wird und Energie verbraucht, die über den Grundumsatz hinausgeht (Thompson et al. 2003). Der Begriff „körperliche Aktivität“ ist nicht zu verwechseln mit körperlicher Fitness oder Ausdauer, die umschreiben, was eine Person zu leisten imstande wäre. Der Begriff steht für das tatsächlich Geleistete.

SenseWear® Pro3 Armband: Im Rahmen unserer Studie wurde die körperliche Aktivität an 6 aufeinanderfolgenden Tagen mit Hilfe eines Multisensor Armbands (SenseWear® Pro3 Armband; BodyMedia, Inc., Pittsburgh, PA, USA) nach der Methode von Watz und Mitarbeitern (Watz et al. 2009) gemessen. Das Armband wurde am Ende der Visite V1 im PRI angelegt und bis zur Visite V2 kontinuierlich am rechten Oberarm in Höhe des Trizeps getragen (>23 h/d). Die Patienten wurden über Funktion und Handhabung des Armbands aufgeklärt. Sie wurden angewiesen das Armband lediglich während des Duschens bzw. Badens abzulegen um eine ausreichende Aufzeichnungsdauer und damit valide Messung der körperlichen Aktivität im häuslichen Umfeld zu gewährleisten (Watz et al.

2009b). Die Grenze für die Gültigkeit der Tragedauer wurde auf 22,5 Stunden pro Tag gesetzt (94% Tragedauer pro Tag). Tage mit darunter liegender Tragedauer wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Entsprechend wurden die Visite-Tage V1 und V2 auch von der Auswertung ausgeschlossen. Das Armband beinhaltet verschiedene Sensoren zur Erfassung der Aktivität. Mittels eines biaxialen Accelerometer zur Messung der Beschleunigung in zwei Dimensionen werden vom Armband Bewegungsmuster erkannt und über einen Algorithmus als die tägliche **Anzahl an Schritten** (engl.: steps per day) aufgezeichnet. Daneben enthält das Armband Sensoren zur Messung der Hauttemperatur, der körpernahen Temperatur, des Wärmeflusses und der galvanischen Hautleitfähigkeit, über die der tägliche Energieumsatz, das Niveau und die **Dauer der körperlichen Aktivität** ermittelt werden. Als Maß für den Umfang der körperlichen Aktivität kann der **PAL** (engl.: physical activity level) herangezogen werden. Er errechnet sich, indem man den täglichen Energieumsatz durch den Grundumsatz dividiert (Hunter et al. 2006). Ein $PAL \geq 1.70$ definiert eine aktive Person, 1,40-1,69 eine vorwiegend sitzende Person und $PAL < 1,40$ eine sehr inaktive Person (Black et al. 1996; Manini et al. 2006).

2.7 Methoden zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit

Zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde der **6MWD** herangezogen. Dieser reflektiert die körperliche Aktivität des täglichen Lebens der Patienten. Der Gehtest wurde den aktuellen Richtlinien entsprechend in einem Flur mit 30 Meter Gehstrecke durchgeführt (ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories 2002). Der jeweilige Patient wurde hierbei – nach 10 minütiger Ruhephase im Sitzen - aufgefordert eine durch Markierungen definierte Strecke in moderatem Tempo zu gehen. Die nach 6 Minuten zurückgelegte Strecke wurde dann notiert. Mittels Pulsoxymeter (Nellcor® NPB-40, Handheld Pulse Oximeter, Mallinckrodt, Hazelwood, MO, USA) wurden direkt vor und nach dem Gehmanöver Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz bestimmt. Ebenso wurde der Patient gebeten, den Grad der Atemnot vor und nach Belastung anhand der Borg-Skala (Anhang) zu beziffern und muskuläre Erschöpfung oder ggf. aufgetretene Beinschmerzen (Claudicatio)

anzugeben. Die Borg-Skala ist eine 10-stufige Skala, wobei 0 keine Luftnot und 10 maximale Luftnot bedeutet. Sie wurde dem jeweiligen Patienten vor der Durchführung des Gehtests gezeigt und erläutert. Ihre Reproduzierbarkeit wurde in einigen Studien belegt (Mador und Kufel 1992; Wegner et al. 1994; Mador et al. 1995; Kirsten et al. 1998). Es liegen mehrere Studien vor, die belegen, dass die im 6-Minuten-Gehtest ermittelte körperliche Leistungsfähigkeit mit der körperlichen Aktivität korreliert (Steele et al. 2000; Belza et al. 2001; Pitta et al. 2005; Moy et al. 2009). Es ist bekannt, dass ein Verlust an Gehstrecke mit einem beschleunigten Voranschreiten der COPD assoziiert ist (Casanova et al. 2007).

2.8 Methoden zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos

ABI: Der Knöchel-Arm-Index ABI ist der Quotient aus den am Unterschenkel und am Oberarm gemessenen Verschlussdruck-Werten und wurde nicht-invasiv durch Blutdruckmessung und Dopplerstiftsonde (Minidop ES 100 VX, Hadeco®, Kawasaki, Japan). ermittelt. Er wurde erhoben um eine möglicherweise bestehende pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) zu detektieren. Ein Quotient von 0,9 gilt als normal. Je kleiner der Quotient, desto größer ist das Ausmaß der Durchblutungsstörung. Werte unter 0,9 weisen auf eine pAVK hin (McDermott et al. 2002). Werte unter 0,5 werden interpretiert als klinische Ischämie mit sehr hoher Nekrose- und Ulkusgefahr. Erhöhte ABI-Werte (>1,4) resultieren wahrscheinlich aus einer geminderten Komprimierbarkeit auf Grund von Gefäßverkalkung und gehen ebenso wie niedrige ABI-Werte mit CVD einher (Ankle Brachial Index Collaboration 2008; Criqui et al. 2010). Die Messung des ABI erfolgt am liegenden Patienten nach 10-minütiger Liegezeit in Ruhe. Gemessen wird der jeweilige Verschlussdruck der Aa. brachialis, tibialis posterior und dorsalis pedis beidseits. Hierzu wird mittels Blutdruckmanschette der systolische Druck gemessen und mittels Dopplersonde über einem Gefäß distal der Blutdruckmanschette bestimmt, ab wann beim Reduzieren des Drucks wieder ein Strömungsgeräusch wahrnehmbar ist. Da pro Bein an zwei verschiedenen Gefäßen gemessen wird, ist es derzeit üblich zur Bildung des Quotienten den niedrigeren der beiden Knöcheldrucke heranzuziehen und durch den Mittelwert

der an beiden Armen gemessenen Drücke zu dividieren. Bei systolischen Blutdrücken über 200 mmHg ist die Messung des ABI kontraindiziert.

Biomarker: Die Blutentnahme erfolgte am Morgen der Visite V1 nüchtern mittels Venenpunktionssystem (Safety-Multifly® Set und Monovetten® der Firma Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) im PRI.

Zur Erhebung des kardiovaskulären Risikos wurde der Herzinsuffizienz-Marker **NT-pro-BNP** herangezogen. **Fibrinogen** und **hs-CRP** dienten als Biomarker für systemische Inflammation. Die Bestimmung von NT-pro-BNP (Elektrochemilumineszenz-Immunoassay, Roche Inc; Mannheim, Deutschland), Fibrinogen (Methode nach Claus 1957) und hs-CRP (Latex assay, Roche Inc., Mannheim, Deutschland) erfolgte durch das Labor Lademannbogen, Hamburg, Deutschland.

2.9 Bestimmung von Adiponektin, Leptin und ADMA mittels ELISA-Verfahren

Für die Durchführung der ELISA-Tests (engl.: Enzyme Linked Immunosorbent Assay) wurden im Rahmen der morgendlichen Blutentnahme neben dem Routinelabor jeweils zwei Serum- und zwei EDTA-Röhrchen abgenommen.

Adiponektin: Zur quantitativen Bestimmung von Adiponektin aus Plasma bzw. Serum wurde der Quantikine® Human Total Adiponektin Immunoassay (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN 55413, USA) eingesetzt, der sich der quantitativen Sandwich Enzym Immunoassay Technik bedient. Hierbei wurde ein an die Mikrotiterplatte gebundener, monoklonaler Adiponektin-spezifischer coating-Antikörper verwendet. Die Standards und die Proben wurden in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte pipettiert und sämtliches in ihnen enthaltenes Adiponektin an die coating-Antikörper gebunden. Nach einem Waschvorgang wurde ein enzymgebundener monoklonaler Adiponektin -spezifischer detection-Antikörper hinzugefügt. In einem erneuten Waschvorgang wurden alle ungebundenen detection-Antikörper entfernt. Dann wurde eine chromogene Substratlösung hinzugefügt, die mit dem antikörpergebundenen Enzym unter Farbumschlag reagierte. Die Reaktion wurde durch eine Stop-Lösung terminiert und die

Farbintensität, die sich proportional zum Adiponektin-Gehalt verhält, wurde mittels Photometer gemessen. Durch Erstellen einer Standardkurve konnten die Probenwerte direkt abgelesen werden. Die minimal detektierbare Dosis (MDD) für Adiponektin liegt bei diesem Verfahren zwischen 0,079-0,891 ng/ml. Die mittlere MDD liegt bei 0,246 ng/ml.

Zusammenfassendes Protokoll zur Durchführung des Adiponektin-ELISA gemäß Hersteller:

- Alle Reagenzien wurden zunächst auf Raumtemperatur gebracht (18-25°C).
- Der Wasch-Puffer wurde vorbereitet indem 20 ml des Wasch-Puffer-Konzentrats mit destilliertem oder deionisiertem Wasser auf 500 ml Wasch-Puffer-Lösung verdünnt wurden.
- Die Substratlösung wurde erst kurz vor Gebrauch vorbereitet und innerhalb von 15 Minuten verwendet. Dazu wurde Farb-Reagenz A (12,5 ml/Ampulle stabilisiertes Hydrogen-Peroxid) mit Farb-Reagenz B (12,5 ml/Ampulle stabilisiertes Chromogen (Tetramethylbenzidin)) zu gleichen Teilen gemischt. Pro Vertiefung wurden 200 µl benötigt.
- Der Adiponektin-Standard wurde mit 2,0 ml Verdünnungsmedium „Calibrator Diluent RD6-39“ aufgefüllt und für 15 Minuten vorsichtig gemischt -> 250 ng/ml Standardlösung.
- Zur Anfertigung der Verdünnungsreihe wurden zunächst 200 µl Calibrator Diluent in alle 7 Polypropylene Röhrchen pipettiert. Für die Verdünnungsreihe wurden 200 µl Adiponektin-Standardlösung verwendet. Unter sorgfältigem Mischen wurden jeweils 200 µl von Röhrchen zu Röhrchen pipettiert (250 ng/ml dienten als High Standard und Calibrator Diluent als Null-Standard).
- Die Proben wurden 100-fach verdünnt, beispielsweise 10 µl Probe mit 990 µl Verdünnungsmedium (Calibraor Diluent).
- Je 100 µl „Assay Diluent RD1W“ wurden in alle Vertiefungen pipettiert.

- Je 50 µl Standard bzw. Kontrolle bzw. Probe wurden in die vorgesehenen Vertiefungen pipettiert, abgedeckt und für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert.
- Die Mikrotiterplatten wurden 4x mit Wasch-Puffer-Lösung gewaschen unter Verwendung von 400 µl pro Vertiefung (keine Flüssigkeitsreste).
- Je 200 µl Adiponektin Konjugat (monoklonaler Adiponektin-Antikörper + horseradish-peroxidase) wurden in alle Vertiefungen pipettiert, abgedeckt und für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert.
- Die Mikrotiterplatten wurden 4x mit Wasch-Puffer-Lösung gewaschen.
- Je 200 µl der erst kurz vor Einsatz vorbereiteten Substratlösung wurden in alle Vertiefungen pipettiert und für 30 Minuten bei Raumtemperatur lichtundurchlässig abgedeckt inkubiert.
- Abschließend wurden je 50 µl Stopp-Lösung in alle Vertiefungen pipettiert und innerhalb von 30 Minuten bei 450nm photometrisch gemessen, die Standardkurve ermittelt und der Adiponektin-Gehalt entsprechend abgelesen/ berechnet.

Zur photometrischen Messung wurde der ELISA-Reader Typ EL 800 (BioTek Instruments, Bad Friedrichshall, Deutschland) verwendet.

Leptin: Zur quantitativen Bestimmung von Leptin aus Plasma bzw. Serum wurde der Quantikine® Human Leptin Immunoassay (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN 55413, USA) eingesetzt, der sich der quantitativen Sandwich Enzym Immunoassay Technik bedient. Hierbei wurde ein an die Mikrotiterplatte gebundener, monoklonaler Leptin-spezifischer coating-Antikörper verwendet. Die Standards und die Proben wurden in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte pipettiert und sämtliches in ihnen enthaltenes Leptin an die coating-Antikörper gebunden. Nach einem Waschvorgang wurde ein enzymgebundener monoklonaler Leptin-spezifischer detection-Antikörper hinzugefügt. In einem erneuten Waschvorgang wurden alle ungebundenen detection-Antikörper entfernt. Dann wurde eine chromogene Substratlösung hinzugefügt, die mit dem antikörpergebundenen Enzym unter Farbumschlag reagierte. Die Reaktion wurde durch eine Stop-Lösung terminiert und die Farbintensität, die sich proportional zum Leptin-Gehalt

verhält, wurde mittels Photometer gemessen. Durch Erstellen einer Standardkurve konnten die Probenwerte direkt abgelesen werden. Die minimal detektierbare Leptin-Dosis liegt bei diesem Verfahren bei weniger als 7,8 pg/ml.

Zusammenfassendes Protokoll zur Durchführung des Leptin-ELISA gemäß Hersteller:

- Alle Reagenzien wurden zunächst auf Raumtemperatur gebracht (18-25°C).
- Der Wasch-Puffer wurde vorbereitet indem 20 ml des Wasch-Puffer-Konzentrats mit destilliertem oder deionisiertem Wasser auf 500 ml Wasch-Puffer-Lösung verdünnt wurden.
- Die Substratlösung wurde erst kurz vor Gebrauch vorbereitet und wie vorgeschrieben innerhalb von 15 Minuten verwendet. Dazu wurde Farb-Reagenz A (12,5 ml/Ampulle stabilisiertes Hydrogen-Peroxid) mit Farb-Reagenz B (12,5 ml/Ampulle stabilisiertes Chromogen (Tetramethylbenzidin)) zu gleichen Teilen vermischt. Pro Vertiefung wurden 200 µl der Substratlösung benötigt.
- Das Verdünnungsmedium wurde vorbereitet indem 20 ml „Calibrator Diluent RD5P“ Konzentrat mit 80 ml destilliertem oder deionisiertem Wasser verdünnt wurden.
- Der Leptin-Standard wurde mit 1,0 ml destilliertem oder deionisiertem Wasser aufgefüllt und für 15 Minuten vorsichtig gemischt -> 10 000 pg/ml Standardlösung.
- Die Verdünnungsreihe wurde angefertigt unter Verwendung von Polypropylene Röhrchen. In das erste Röhrchen wurden 900 µl Calibrator Diluent pipettiert, in die übrigen 6 Röhrchen jeweils 500 µl. Für die Verdünnungsreihe wurden dann 100 µl Leptin-Standardlösung verwendet: ausgehend vom ersten Röhrchen und unter sorgfältigem Mischen wurden jeweils 500 µl von Röhrchen zu Röhrchen pipettiert (1000 pg/ml dienten als High Standard und Calibrator Diluent als Null-Standard).

- Die Proben wurden 100-fach verdünnt, beispielsweise 10 µl Probe mit 990 µl Verdünnungsmedium (Calibrator Diluent).
- Je 100 µl „Assay Diluent RD1-19“ wurden in alle Vertiefungen pipettiert.
- Je 100 µl Standard bzw. Kontrolle bzw. Probe wurden in die vorgesehenen Vertiefungen pipettiert, abgedeckt und für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert.
- Die Mikrotiterplatten wurden 4x mit Wasch-Puffer-Lösung gewaschen: 400 µl pro Vertiefung (keine Flüssigkeitsreste).
- Je 200 µl Leptin Konjugat (monoklonaler Leptin-Antikörper + horseradish-peroxidase) wurden in alle Vertiefungen pipettiert, abgedeckt und für eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert.
- Die Mikrotiterplatten wurden 4x mit Wasch-Puffer-Lösung gewaschen.
- Je 200 µl der erst kurz vor Einsatz vorbereiteten Substratlösung wurden in alle Vertiefungen pipettiert und für 30 Minuten bei Raumtemperatur lichtundurchlässig abgedeckt inkubiert.
- Abschließend wurden je 50 µl Stopp-Lösung in alle Vertiefungen pipettiert und innerhalb von 30 Minuten bei 450nm photometrisch gemessen, die Standardkurve ermittelt und der Leptin-Gehalt entsprechend abgelesen/berechnet.

Zur photometrischen Messung wurde der ELISA-Reader Typ EL 800 (BioTek Instruments, Bad Friedrichshall, Deutschland) verwendet.

ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin) ist ein endogener Inhibitor der NO-Synthase. Zur quantitativen Bestimmung von ADMA in Plasma bzw. Serum wurde der ADMA-ELISA (DLD Diagnostika GmbH, Hamburg, Deutschland) eingesetzt. Bei dem ADMA-ELISA handelt es sich um einen kompetitiven Enzymimmunoassay: „An die Festphase gebundenes und freies, in Lösung befindliches Antigen (ADMA) konkurrieren um eine definierte Anzahl von Antikörper-Bindungsstellen. Wenn sich das System im Gleichgewicht befindet, wird der nicht-gebundene Antigen-Antikörper-Komplex in einem Waschschrift entfernt und der entsprechend gebundene Komplex mittels eines Peroxidase

(POD)-Konjugats nachgewiesen und über den Umsatz von Tetramethylbenzidin (TMB) bestimmt. Die TMB/POD-Reaktion wird gestoppt und bei 450 nm (photometrisch) gemessen. Die Konzentration des an die Festphase gebundenen Antigen-Antikörper-Komplexes ist umgekehrt proportional zur Konzentration des Antigens in der Probe“ (DLD Arbeitsanleitung). Die verwendeten Reagenzien wurden bei 2-8°C gelagert und vor ihrer Verwendung auf Raumtemperatur gebracht (und sofort nach Gebrauch wieder kühl gestellt).

Das Testbesteck umfasste:

- MT-Streifen (Mikrotiterstreifen mit je 8 Vertiefungen, beschichtet mit ADMA)
- Standards 1-6 (je 4 ml, gebrauchsfertig, Konzentrationen: 0/ 0,1/ 0,3/ 0,6/ 1,0/ 5,0 µmol/l)
- Kontrolle 1 & 2 (je 4 ml, gebrauchsfertig)
- Acylierungspuffer (3,5 ml, gebrauchsfertig)
- Acylierungsreagenz (lyophilisiert, unmittelbar vor Gebrauch frisch ansetzen: Inhalt eines Fläschchens mit 2,8 ml Solvent lösen und für 5 Minuten auf den Horizontal-Schüttler legen)
- Antiserum (5,5 ml, gebrauchsfertig, Kaninchen-anti-N-Acyl-ADMA)
- Enzymkonjugat (12 ml gebrauchsfertig, Anti-Kaninchen-IgG-Peroxidase)
- Waschpuffer (20 ml, Konzentrat mit destilliertem Wasser auf 500 ml auffüllen)
- Substrat (12 ml TMB-Lösung, gebrauchsfertig)
- Stopplösung (12 ml, gebrauchsfertig)
- Reaktionsplatte (für die Acylierung)
- Ausgleichsreagenz (lyophilisiert, mit 20,5 ml destilliertem Wasser lösen, kurz vorsichtig mischen (Vortex-Mischer) und für 30 Minuten auf den Rollenmischer oder Horizontal-Schüttler legen)
- Solvent (6 ml)

Proben: Die für den Test eingesetzten Proben wurden bis zu ihrer Verwendung bei -20°C gelagert. Während der Probenvorbereitung wurde ADMA derivatisiert, d.h. es wurde durch ein Acylierungsreagenz in N-Acyl-ADMA umgewandelt.

Vorbereitung der Reagenzien und der Proben: Zur Acylierung wurden je 20 µl Standard 1-6, je 20 µl Kontrolle 1 & 2 und je 20 µl Probe in die Vertiefungen der Reaktionsplatte pipettiert. Anschließend kamen je 25 µl Acylierungspuffer und je 200 µl Ausgleichsreagenz in alle Vertiefungen hinzu. Dann wurde 10 Sekunden lang gemischt. Vom frisch angesetzten Acylierungsreagenz wurden je 50 µl in alle Vertiefungen pipettiert und sofort vermischt.

Testdurchführung: Während einer 90-minütigen Inkubation auf einem Horizontal-Schüttler wurden die Reagenzien auf Raumtemperatur gebracht und unter Vermeidung von Schaumbildung sorgfältig gemischt. Von den so vorbereiteten Proben wurden je 50 µl in die Vertiefungen der Mikrotiterstreifen pipettiert und je 50 µl Antiserum hinzugefügt. Nach kurzem Mischen wurde die Platte abgedeckt und für 15-20 Stunden (über Nacht) bei 2-8°C inkubiert.

- Zum Waschen der Platten wurden die Vertiefungen dann entleert, mit 250 µl Waschpuffer gefüllt und kurz auf dem Horizontal-Schüttler gemischt, wieder entleert und umgedreht auf einer saugfähigen Unterlage ausgeklopft. Dieser Vorgang wurde 4-mal durchgeführt.
- Anschließend wurden jeweils 100 µl Enzymkonjugat in die Vertiefungen pipettiert und 60 Minuten bei Raumtemperatur unter Schütteln inkubiert. Dann wurde erneut wie oben beschrieben gewaschen.
- Zur Substratinkubation wurden jeweils 100 µl Substrat in die Vertiefungen pipettiert und 20-30 Minuten auf den Horizontal-Schüttler gelegt.
- Zum Stoppen der Substrat-Inkubation wurden dann jeweils 100 µl Stopplösung in gleicher Reihenfolge und Geschwindigkeit wie bei Zugabe der Substratlösung hinzugefügt.
- Die Streifen konnten dann im Mikrotiterphotometer bei einer Messwellenlänge von 450 nm (Referenzwellenlänge zwischen 570 nm und 650 nm) gegen Luft gemessen werden.

Zur photometrischen Messung wurde der ELISA-Reader Typ EL 800 (BioTek Instruments, Bad Friedrichshall, Germany) verwendet.

Auswertung und Beurteilung: Die OD-Werte der Standards (linear) wurden gegen die entsprechenden Konzentrationen der Standards (logarithmisch) aufgetragen. Die Konzentrationen der Kontrollen und der Patientenproben konnten dann direkt aus der so erstellten Eichkurve in $\mu\text{mol/l}$ abgelesen werden.

Testcharakteristika: Referenzbereiche: 0,4-0,75 $\mu\text{mol/l}$ (80-150 ng/ml);
Sensitivität: 0,05 $\mu\text{mol/l}$.

2.10 Statistische Methoden

Die im Folgenden beschriebenen Analysen wurden mit SPSS 21 durchgeführt. Vorab hat eine Datenbereinigung stattgefunden zwecks Eliminierung unplausibler Werte. Entsprechend den Fragestellungen dieser Arbeit und in Abhängigkeit von der Qualität der vorliegenden Daten sind verschiedene statistische Methoden zur Anwendung gekommen. Die Methodik der Wahl wäre, da alle Parameter der Lungenfunktion, der körperlichen Aktivität, der systemischen Inflammation, des kardiovaskulären Risikos und des metabolischen Status metrisches Skalenniveau aufweisen, eine Varianzanalyse mit Messwiederholung. Unterschiede im Zeitverlauf lassen sich mit diesem Verfahren sehr differenziert analysieren. Eine Grundvoraussetzung der Varianzanalyse ist jedoch, dass die vorliegenden Daten einer Normalverteilung folgen. Aus diesem Grund sind die genannten Parameter mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Z-Tests darauf entsprechend geprüft worden. Für die Parameter, deren Daten normalverteilt sind, ist in den nachfolgenden Abbildungen jeweils der Mittelwert (inkl. Standardabweichung) verwendet worden. Um zu prüfen, ob sich bei einzelnen Gruppen – z.B. bei denen mit metabolischem Syndrom – im Zeitverlauf eine statistisch bedeutsame Veränderung im Zeitverlauf ergab, ist ein T-Test für verbundene Stichproben gerechnet worden. Um darüber hinausgehend eine Aussage treffen zu können, ob die Veränderungen im Zeitverlauf bei den Untersuchungsgruppen unterschiedlich stark ausfallen, kam die oben bereits erwähnte (zweifaktorielle) Varianzanalyse mit Messwiederholung zur Anwendung. Als Faktoren sind das metabolische Syndrom (ja vs. nein) und die GOLD-Stadien der COPD (CB, GOLD I – IV) in die Analyse aufgenommen worden.

Für Parameter, deren Daten entsprechend den Ergebnissen des Kolmogorov-Smirnov-Tests nicht normalverteilt sind – dies betrifft die systemische Inflammation, das kardiovaskuläre Risiko und den metabolischen Status – wird im Folgenden der Median mit Angabe der Quartile 25 und 75 verwendet. Zeitliche Veränderungen innerhalb der Untersuchungsgruppen sind mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests auf statistische Signifikanz geprüft worden. Die Prüfung, ob die Veränderungen der einzelnen Untersuchungsgruppen unterschiedlich ausfallen, ist mit nonparametrischen Verfahren nicht möglich.

Für den Parameter ADMA werden im Ergebnisteil für das Jahr 2009 die Ergebnisse einer Vielzahl von Gruppenvergleichen berichtet. Da die entsprechenden Daten nicht normalverteilt sind, kamen hinsichtlich der Prüfung auf statistische Signifikanz der Gruppenunterschiede wiederum nonparametrische Tests zur Anwendung. Hierbei handelt es sich entweder um den Mann-Whitney-U-Test (für 2 Gruppen) oder den Kruskal-Wallis-Test (bei drei oder mehr Gruppen).

Abschließend sei noch angemerkt, dass die in den Abbildungen dargestellten Mittelwerte bzw. Mediane jeweils die Werte der Querschnittserhebungen darstellen. Dies hat zur Folge, dass die Anzahl der einbezogenen Patienten zwischen den Erhebungsjahren 2006 und 2009 variieren kann. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass die Tests auf Unterschiede im Zeitverlauf hingegen nur die Fälle einbeziehen, bei denen zu beiden Erhebungsjahren ein entsprechender Eintrag vorliegt.

3. Ergebnisse

In unsere Studie wurden 163 Patienten mit CB/ COPD (Tabelle 1) und 30 Lungengesunde Kontrollpersonen eingeschlossen. Davon 121 Männer auf der Seite der Patienten und 21 Männer bei der Kontrollgruppe. Für die Kontrollgruppe wurden ausschließlich im Jahre 2009 Daten erhoben. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden in die Auswertung alle Patienten die an der Ausgangsuntersuchung UND der Follow-up Untersuchung teilgenommen haben einbezogen. Da 47 Patienten im Verlauf einen GOLD-Wechsel vollzogen hatten, wurde die GOLD-Klassifizierung aus dem Jahre 2006 beibehalten. Gleiches gilt für die Zuordnung zum metabolischen Syndrom. Dies ist möglich, da eine Änderung des Gesundheitsstatus sich in den Werten der im Verlauf erfassten Parameter der Lungenfunktion und des metabolischen Syndroms widerspiegelt und somit in der Auswertung berücksichtigt wird. Die Entwicklung der einzelnen Parameter wurde zum einen in Bezug auf die verschiedenen GOLD-Stadien und zum anderen in Hinblick auf das Vorhandensein des metabolischen Syndroms betrachtet. Eine Ausnahme stellt die Auswertung von ADMA dar, in die lediglich Werte aus 2009 einbezogen wurden. Da es hier nicht um die Erfassung von Veränderungen im Verlauf ging, wurde in diesem Fall der Status des metabolischen Syndroms von 2009 den ADMA-Werten gegenübergestellt. Zudem wurden die Daten der Kontrollgruppe für die ADMA-Analyse miteinbezogen.

Tabelle 1: Patienten-Charakteristika bei der Ausgangsuntersuchung – Aufteilung nach Schweregrad der COPD

Baseline Charakteristika	Total	CB	GOLD I	GOLD II	GOLD III	GOLD IV
Patienten	163	26	30	51	29	27
Männer	121	20	21	37	23	20
Alter [Jahre]	63,6 (6,3)	62,7 (6,1)	66,0 (5,5)	63,3 (6,9)	62,2 (6,1)	63,8 (5,9)
Gewicht [kg]	79,4 (17,8)	82,2 (12,3)	80,1 (15,2)	83,7 (17,9)	74,5 (22,3)	73,2 (17,7)
pack years	52,8	53,1	48,2	50,6	57,4	56,8

Lungenfunktion	Total	CB	GOLD I	GOLD II	GOLD III	GOLD IV
FEV1.0 [l]	1,923 (0,838)	3,028 (0,613)	2,615 (0,478)	1,852 (0,401)	1,228 (0,287)	0,970 (0,310)
ITGV [l]	4,648 (1,301)	3,501 (0,744)	4,193 (0,890)	4,470 (0,997)	5,135 (0,812)	6,073 (1,589)
DLCO [mmol/min/kPa] (n= 155)	5,409 (2,044)	7,010 (1,360)	6,363 (1,535)	5,569 (2,010)	4,082 (1,686)	3,451 (1,198)

Körperliche Aktivität	Total	CB	GOLD I	GOLD II	GOLD III	GOLD IV
6 MWD [m]	457 (110)	514 (71)	519 (81)	469 (91)	443 (82)	330 (126)
Schritte pro Tag	6822 (3786)	9435 (3642)	7942 (3042)	7289 (3388)	5992 (3924)	3073 (1874)
Körperl. Aktivität [min/d]	135,0 (85,1)	175,2 (71,6)	146,2 (64,1)	144,5 (93,3)	135,3 (87,1)	65,3 (61,5)
PAL	1,57 (0,28)	1,73 (0,27)	1,62 (0,21)	1,63 (0,27)	1,50 (0,26)	1,31 (0,17)

Systemische Inflammation	Total	CB	GOLD I	GOLD II	GOLD III	GOLD IV
hs-CRP [mg/l]	2,6 (1,2-5,2)	1,6 (1,3-3,3)	2,0 (0,7-4,3)	3,0 (1,5-5,2)	3,7 (1,4-7,4)	2,8 (1,1-5,5)
Fibrinogen [mg/dl] (n= 162)	410,5 (362-460)	418,0 (343-468)	396,5 (342-433)	412,0 (363-446)	421,0 (362-473)	424,0 (386-505)

CVD-Risikofaktoren	Total	CB	GOLD I	GOLD II	GOLD III	GOLD IV
ABI	1,02 (0,92-1,11)	1,02 (0,91-1,09)	1,07 (0,94-1,14)	1,04 (0,96-1,13)	1,02 (0,92-1,07)	0,97 (0,79-1,03)
NT-pro-BNP [pg/ml] (n=162)	67,0 (39,2-113,5)	64,9 (36,4-110,5)	67,9 (47,0-101,8)	62,1 (37,9-120,7)	69,3 (36,4-113,5)	72,1 (42,8-134,5)
BMI [kg/m ²]	26,6 (4,9)	27,2 (3,1)	26,5 (4,0)	28,1 (5,3)	25,1 (5,6)	25,0 (4,9)
FFMI (n= 158)	18,8 (2,4)	19,0 (1,6)	18,6 (2,3)	19,2 (2,5)	18,5 (2,9)	18,2 (2,3)
Adiponektin [ng/ml] (n= 162)	5639 (3925-8689)	5251 (3260-6843)	5256 (4229-7137)	4723 (3432-7193)	6843 (4505-10084)	6369 (4283-10567)
Leptin [ng/ml] (n= 156)	7169 (2924-14277)	5012 (1821-13134)	7291 (4112-11275)	9210 (3264-19012)	7348 (2475-11629)	6758 (2606-10125)

Für die normalverteilten Parameter der Lungenfunktion und der körperlichen Aktivität sind die jeweiligen Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) angegeben. Für die nicht-normalverteilten Parameter der systemischen Inflammation und die Parameter des metabolischen Status (bis auf BMI und FFMI bei vorliegender Normalverteilung) ist der jeweilige Median mit Interquartilbereich angegeben. Bei Abweichung von n=163 wurde die Anzahl der jeweils ausgewerteten Patienten (n= x) angegeben.

3.1 Ermittlung der Häufigkeit des metabolischen Syndroms bei Patienten mit CB/ COPD nach 2,8 Jahren

Die Häufigkeit des metabolischen Syndroms wurde 2006 von Watz und Mitarbeitern im Rahmen der Baseline-Untersuchung ermittelt und lag bezogen auf das ursprüngliche Kollektiv (n=200) bei insgesamt 47% (Watz et al. 2009a). In Tabelle 2 sind die Charakteristika des metabolischen Syndroms zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung 2006 angepasst an das im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgewertete Kollektiv dargestellt (n=163) mit einer Häufigkeit des metabolischen Syndroms von rund 47%, aufgeschlüsselt nach CB und GOLD-Stadien I, II, III und IV von 50%, 50%, 53%, 31% und 44%. Bei der Follow-up-Untersuchung lag die Häufigkeit bei insgesamt rund 48% und aufgeschlüsselt nach CB und GOLD-Stadien I-IV bei 58%, 63%, 49%, 31% und 37% (Tabelle 3).

Tabelle 2: Charakteristika des metabolischen Syndroms bei der Baseline-Untersuchung– Aufteilung nach Schweregrad der COPD

Charakteristika des metabolischen Syndroms	CB	GOLD I	GOLD II	GOLD III	GOLD IV
Taillenumfang, [cm]*	98	98	102	96	98
Taillenumfang ≥ 94 cm (♂) oder ≥ 80 cm (♀)	21 (81%)	25 (83%)	43 (84%)	20 (69%)	19 (70%)
Triglyceride, [mg/dl]*	139	130	128	106	144
Triglyceride ≥ 150 mg/dl oder Therapie	12 (46%)	9 (30%)	14 (27%)	6 (21%)	8 (30%)
HDL (= high-density lipoprotein) Cholesterin, [mg/dl]*	50	51	51	56	63
HDL Cholesterin < 40 mg/dl (♂) oder < 50 mg/dl (♀) oder Therapie	10 (38%)	14 (47%)	19 (37%)	7 (25%)	4 (15%)
Hypertonus ≥ 130 mmHg systol oder ≥ 85 mmHg diastol oder Therapie	18 (69%)	22 (73%)	40 (78%)	22 (76%)	21 (78%)
Nüchtern-Glucose, [mg/dl]*	94	98	99	95	112
Nüchtern-Glucose ≥ 100 mg/dl oder Therapie	6 (23%)	8 (27%)	18 (35%)	10 (34%)	13 (48%)
Metabolisches Syndrom	13 (50%)	15 (50%)	27 (53%)	9 (31%)	12 (44%)

Aufgeführt sind die im Rahmen Baseline-Untersuchung erhobenen Werte (n=163). Die angegebenen Werte entsprechen der Anzahl an Patienten auf die das jeweilige Charakteristikum zutrifft, gefolgt von der entsprechenden Prozentangabe in Klammern (bezogen auf die Patientenzahl der jeweiligen Untergruppe).

*Angaben sind die jeweiligen Mittelwerte.

Tabelle 3: Charakteristika des metabolischen Syndroms bei der Follow-up-Untersuchung– Aufteilung nach Schweregrad der COPD

Charakteristika des metabolischen Syndroms	CB	GOLD I	GOLD II	GOLD III	GOLD IV
Taillenumfang, [cm]*	100	101	104	99	99
Taillenumfang ≥ 94 cm (♂) oder ≥ 80 cm (♀)	23 (88%)	26 (87%)	44 (86%)	19 (66%)	19 (70%)
Triglyceride, [mg/dl]*	142	127	132	113	121
Triglyceride ≥ 150 mg/dl oder Therapie	10 (38%)	9 (30%)	14 (27%)	5 (17%)	6 (22%)
HDL (= high-density lipoprotein) Cholesterin, [mg/dl]*	58	60	61	69	75
HDL Cholesterin < 40 mg/dl (♂) oder < 50 mg/dl (♀) oder Therapie	9 (35%)	8 (27%)	16 (31%)	5 (17%)	5 (19%)
Hypertonus ≥ 130 mmHg systol oder ≥ 85 mmHg diastol oder Therapie	17 (65%)	26 (87%)	44 (86%)	24 (83%)	22 (81%)
Nüchtern-Glucose, [mg/dl]*	100	101	99	98	110
Nüchtern-Glucose ≥ 100 mg/dl oder Therapie	11 (42%)	12 (40%)	16 (31%)	10 (34%)	11 (41%)
Metabolisches Syndrom	15 (58%)	19 (63%)	25 (49%)	9 (31%)	10 (37%)

Aufgeführt sind die im Rahmen der Follow-up-Untersuchung erhobenen Werte (n=163). Die angegebenen Werte entsprechen der Anzahl an Patienten auf die das jeweilige Charakteristikum zutrifft, gefolgt von der entsprechenden Prozentangabe in Klammern (bezogen auf die Patientenzahl der jeweiligen Untergruppe).

*Angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte.

Innerhalb der einzelnen Stadien ist eine Umverteilung der Häufigkeiten des metabolischen Syndroms zu erkennen: es zeigt sich ein deutlicher Zuwachs in den niedrigen Schweregraden CB (+8%) und GOLD I (+13%), eine Abnahme der Häufigkeit in den Schweregraden GOLD II (-4%) und GOLD IV (-7%) sowie eine gleich bleibende Häufigkeit im GOLD-Stadium III.

3.2 Der Einfluss des metabolischen Syndroms auf das Voranschreiten der CB/ COPD in Bezug auf Lungenfunktion, körperliche Aktivität, systemische Inflammation und CVD-Risikofaktoren

Es erfolgte die Aufteilung der CB- bzw. COPD-Patienten in 2 Subgruppen: Patienten mit vs. ohne metabolisches Syndrom.

3.2.1 Lungenfunktion

Die Entwicklung der Lungenfunktion wurde anhand der Werte für FEV1.0, ITGV und DLCO untersucht. In Abbildung 1 sind die FEV1.0-Werte für Patienten ohne metabolisches Syndrom den Werten für Patienten mit metabolischem Syndrom bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später gegenübergestellt. Sowohl Patienten ohne als auch Patienten mit metabolischem Syndrom zeigten einen statistisch signifikanten Abfall des mittleren FEV1.0-Wertes im Verlauf (jeweils $p < 0,001$). Die Veränderungen des mittleren FEV1.0-Wertes unterscheiden sich zwischen den beiden Subgruppen signifikant voneinander ($p = 0,014$). Der FEV1.0-Ausgangswert für Patienten ohne metabolisches Syndrom lag bei 1,828 l und sank im Verlauf um durchschnittlich 0,199 l. Für Patienten mit metabolischem Syndrom lag der FEV1.0-Ausgangswert bei 2,032 l und sank um 0,121 l.

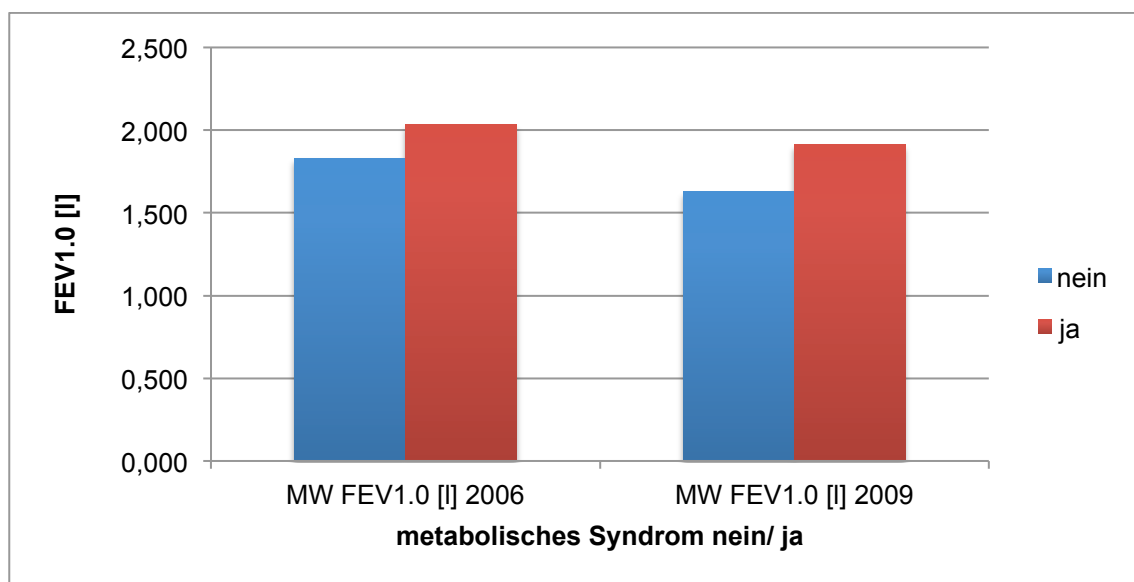


Abbildung 1: FEV1.0= Forciertes Einsekunden-Volumen [l] bei CB-/ COPD-Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statistische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: t-Test: 8,460 ($p < 0,001$) und mit metabolischem Syndrom: t-Test: 4,843 ($p < 0,001$). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit signifikant voneinander: F-Wert: 6,217 ($p = 0,014$).

In Abbildung 2 sind die ITGV-Werte für Patienten ohne metabolisches Syndrom den Werten für Patienten mit metabolischem Syndrom bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später gegenübergestellt. Sowohl Patienten ohne als auch Patienten mit metabolischem Syndrom zeigten eine statistisch signifikante Zunahme des mittleren ITGV-Wertes im Verlauf (jeweils $p < 0,001$). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Entwicklung des ITGV-Wertes zwischen den beiden Subgruppen. Der ITGV-Ausgangswert lag für Patienten ohne metabolisches Syndrom bei 4,772 l und nahm im Verlauf um 0,230 l zu. Der ITGV-Ausgangswert für Patienten mit metabolischem Syndrom lag bei 4,506 l und stieg um 0,238 l an.

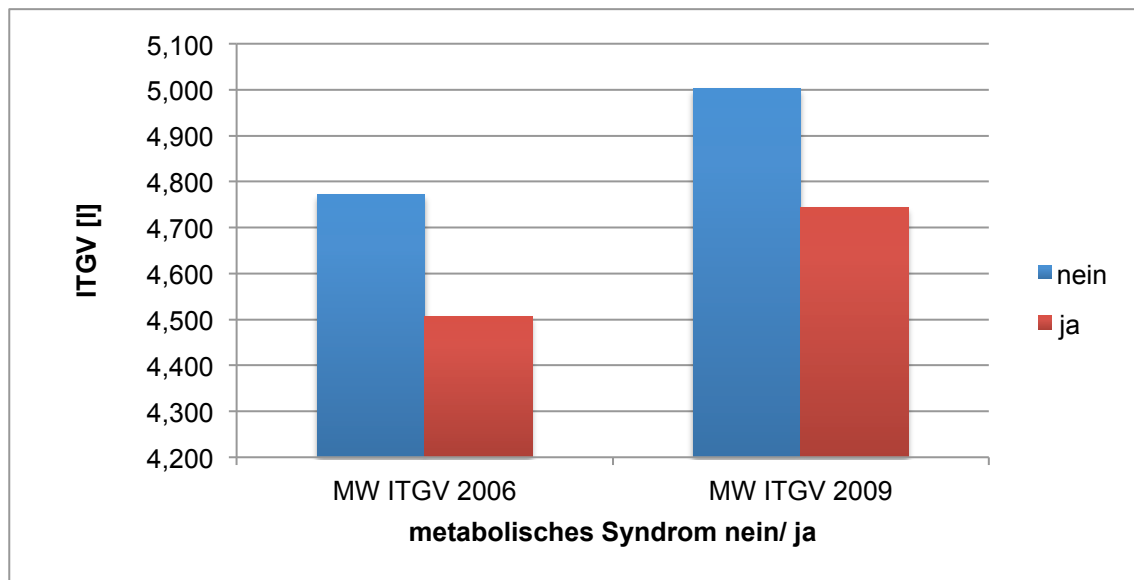


Abbildung 2: ITGV= Intrathorakales Gas-Volumen [l] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up- Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: t-Test: -5,753 ($p < 0,001$) und mit metabolischem Syndrom: t-Test: -4,581 ($p < 0,001$). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit nicht signifikant voneinander: F-Wert: 0,635 ($p = 0,427$).

In Abbildung 3 sind die DLCO-Werte für Patienten ohne metabolisches Syndrom den Werten für Patienten mit metabolischem Syndrom bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später gegenübergestellt. Sowohl Patienten ohne als auch Patienten mit metabolischem Syndrom zeigten einen statistisch signifikanten Abfall des mittleren DLCO-Wertes im Verlauf (jeweils $p < 0,001$). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Entwicklung des DLCO-Wertes zwischen den beiden Subgruppen ($p = 0,125$). Der DLCO-Ausgangswert für Patienten ohne metabolisches Syndrom lag bei 5,309 mmol/min/kPa und fiel im Verlauf um 0,846 mmol/min/kPa. Für Patienten mit metabolischem Syndrom lag der Ausgangswert bei 5,521 mmol/min/kPa und fiel um 0,533 mmol/min/kPa.

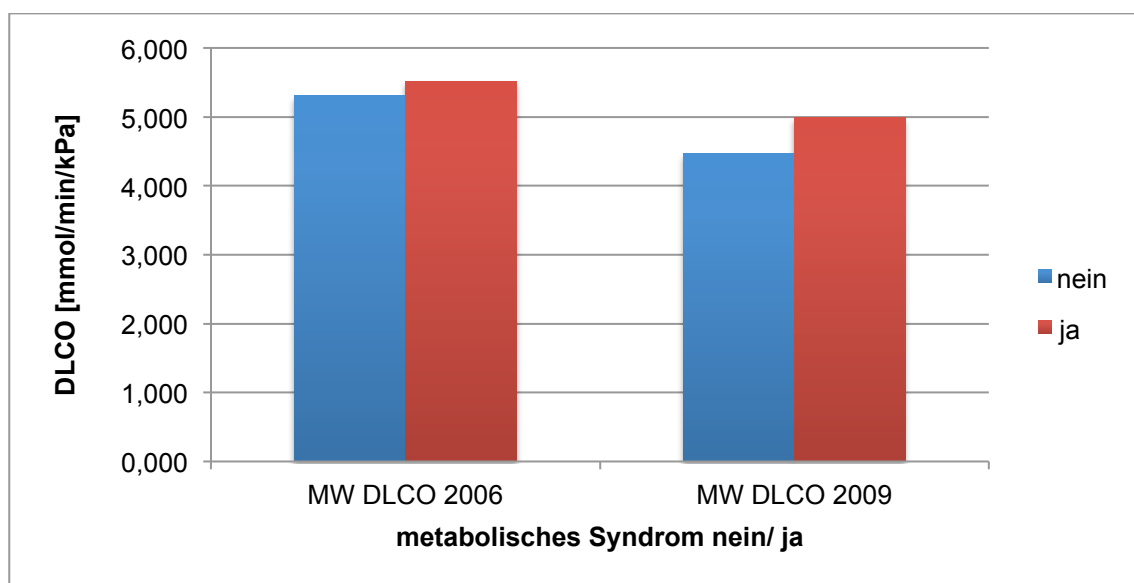


Abbildung 3: DLCO= CO-Diffusionskapazität [mmol/min/kPa] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: t-Test: 8,758 ($p < 0,001$) und mit metabolischem Syndrom: t-Test: 4,459 ($p < 0,001$). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit nicht signifikant voneinander: F-Wert: 2,381 ($p = 0,125$).

3.2.2 Körperliche Aktivität

Die Entwicklung der körperlichen Aktivität wurde anhand der Dauer der körperlichen Aktivität pro Tag, der Anzahl der Schritte pro Tag, des PAL und der körperlichen Belastbarkeit im 6MWD untersucht. In Abbildung 4 ist die Dauer der körperlichen Aktivität für Patienten ohne metabolisches Syndrom der Dauer für Patienten mit metabolischem Syndrom bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später gegenübergestellt. Nur für Patienten ohne metabolisches Syndrom zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme der mittleren Dauer der körperlichen Aktivität im Verlauf ($p < 0,001$). Die Veränderungen der Dauer der körperlichen Aktivität unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und denen mit signifikant voneinander ($p = 0,019$). Bei Patienten ohne metabolisches Syndrom betrug die Dauer der körperlichen Aktivität durchschnittlich 157,9 min/d und sank im Verlauf um 50,3 min/d. Bei Patienten mit metabolischem Syndrom betrug die Dauer durchschnittlich 108,8 min/d und nahm im Verlauf um 11,7 min/d ab.

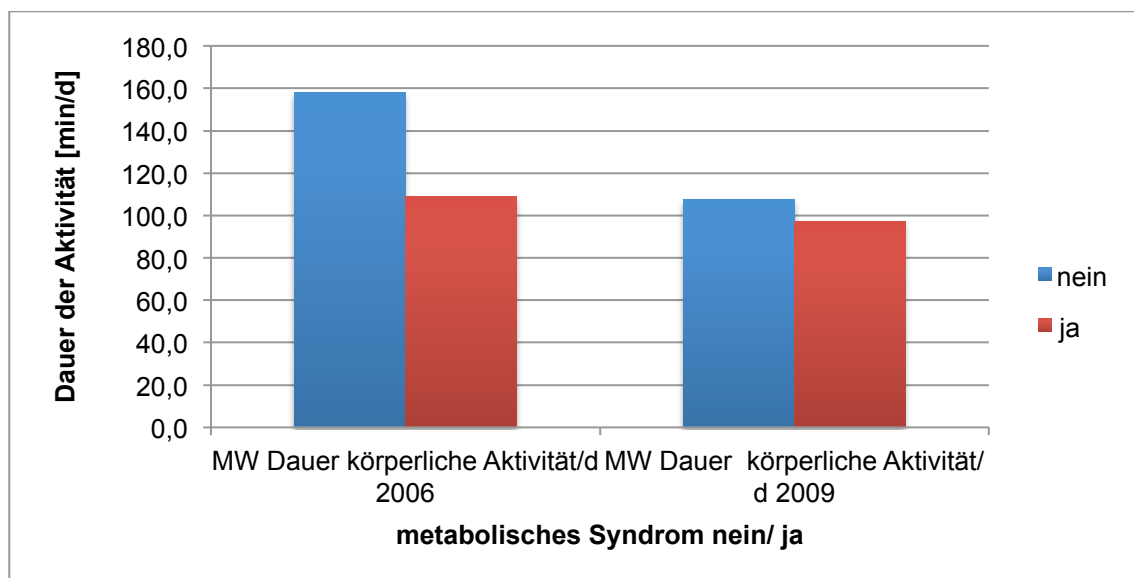


Abbildung 4: Dauer der körperlichen Aktivität [min/d] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: t-Test: 5,124 ($p < 0,001$), keine Signifikanz für Patienten mit metabolischem Syndrom: t-Test: 1,380 ($p = 0,172$). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit signifikant voneinander: F-Wert: 5,673 ($p = 0,019$).

In Abbildung 5 ist die Anzahl der Schritte pro Tag für Patienten ohne metabolisches Syndrom der Anzahl für Patienten mit metabolischem Syndrom bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später gegenübergestellt. Sowohl Patienten ohne als auch Patienten mit metabolischem Syndrom zeigten einen statistisch signifikanten Abfall der mittleren Anzahl der Schritte im Verlauf ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,003$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Entwicklung der Anzahl der Schritte zwischen den Subgruppen. Die mittlere Anzahl der Schritte lag für Patienten ohne metabolisches Syndrom bei 7424 und nahm im Verlauf um 2304 Schritte pro Tag ab. Bei Patienten mit metabolischem Syndrom betrug die mittlere Anzahl der Schritte pro Tag 6134 und nahm im Verlauf um 982 Schritte ab.

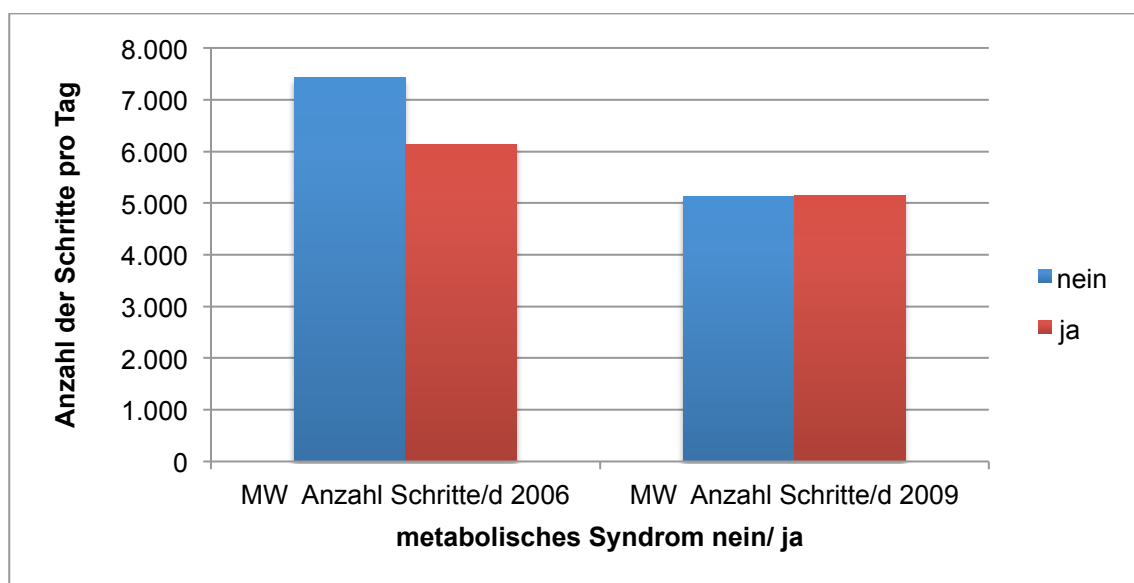


Abbildung 5: Anzahl der Schritte pro Tag bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statistische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: t-Test: 7,102 ($p < 0,001$) und mit metabolischem Syndrom: t-Test: 3,119 ($p = 0,003$). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit nicht signifikant voneinander: F-Wert: 1,794 ($p = 0,183$).

In Abbildung 6 ist der PAL für Patienten ohne metabolisches Syndrom dem PAL für Patienten mit metabolischem Syndrom bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später gegenübergestellt. Sowohl Patienten ohne als auch Patienten mit metabolischem Syndrom zeigten einen statistisch signifikanten Abfall des PAL im Verlauf (jeweils $p=0,001$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Entwicklung des PAL-Wertes zwischen den Subgruppen. Der durchschnittliche PAL lag für Patienten ohne metabolisches Syndrom bei 1,60 und für Patienten mit bei 1,54. Im Verlauf reduzierte sich der PAL um 0,09 bei Patienten ohne bzw. um 0,08 bei Patienten mit metabolischem Syndrom.

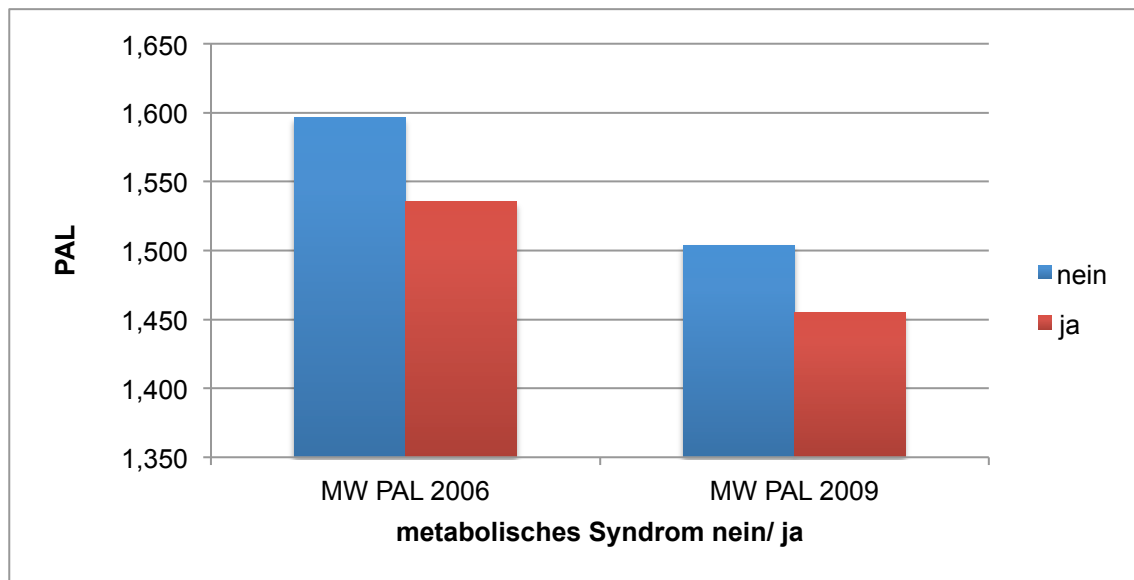


Abbildung 6: PAL= physical activity level bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statistische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: t-Test: 3,497 ($p=0,001$) und mit metabolischem Syndrom: t-Test: 3,426 ($p=0,001$). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit nicht signifikant voneinander: F-Wert: 0,075 ($p=0,785$).

In Abbildung 7 ist der 6MWD für Patienten ohne metabolisches Syndrom dem 6MWD für Patienten mit metabolischem Syndrom bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später gegenübergestellt. Sowohl Patienten ohne als auch Patienten mit metabolischem Syndrom zeigten einen statistisch signifikanten Abfall der zurückgelegten Gehstrecke im Verlauf (jeweils $p < 0,001$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Entwicklung des 6MWD zwischen den Subgruppen. Der Ausgangswert des 6MWD sank bei Patienten ohne metabolisches Syndrom von durchschnittlich 476 m um 78 m ab, bei Patienten mit metabolischem Syndrom von 436 m um 71 m.

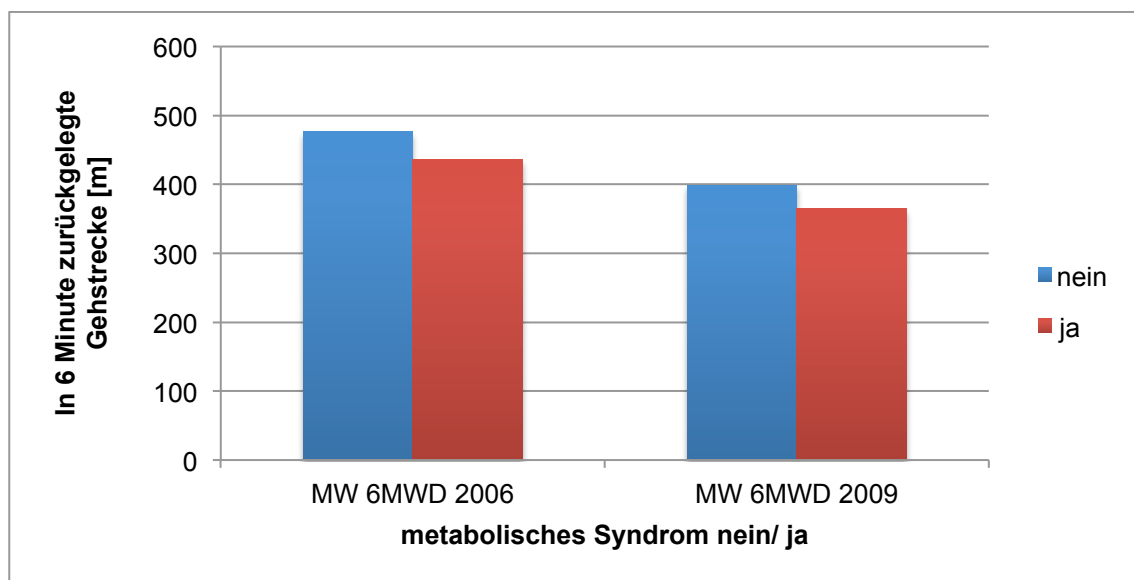


Abbildung 7: 6MWD= im 6-Minuten-Gehtest zurückgelegte Gehteststrecke [m] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statistische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: Z-Wert: -7,515 ($p < 0,001$) und mit metabolischem Syndrom: Z-Wert: -5,621 ($p < 0,001$). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit nicht signifikant voneinander: F-Wert: 0,131 ($p = 0,718$).

3.2.3 Systemische Inflammation

Die Entwicklung der systemischen Inflammation wurde anhand der Werte für hs-CRP und Fibrinogen untersucht. In Abbildung 8 ist der hs-CRP-Wert für Patienten ohne metabolisches Syndrom dem hs-CRP-Wert für Patienten mit metabolischem Syndrom bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später gegenübergestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen, weder bei Patienten ohne, noch bei Patienten mit metabolischem Syndrom. Der Median des hs-CRP lag zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung für Patienten ohne metabolisches Syndrom bei durchschnittlich 1,8 mg/l und stieg im Verlauf um 0,5 mg/l an, d.h. es kam bei gleich vielen Patienten zu einem Anstieg wie zu einer Erhöhung des Wertes. Für Patienten mit metabolischem Syndrom lag der Ausgangswert bei 3,4 mg/l und stieg um 0,3 mg/l an.

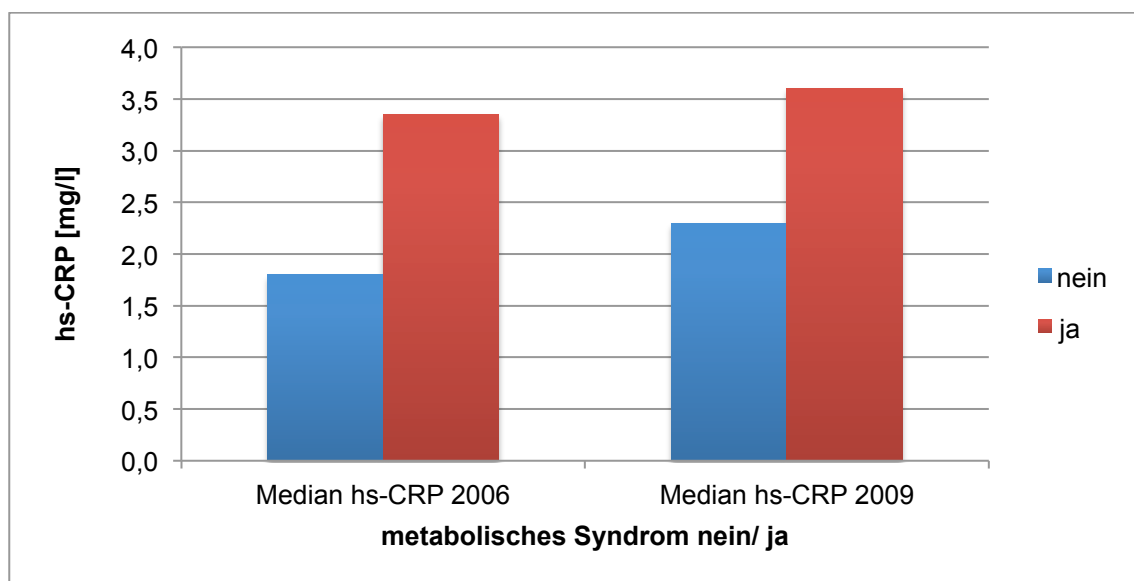


Abbildung 8: hs-CRP [mg/l] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Keine statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: Z-Wert: -0,536 ($p=0,592$) oder mit metabolischem Syndrom: Z-Wert: -0,582 ($p=0,561$).

In Abbildung 9 ist der Fibrinogen-Wert für Patienten ohne metabolisches Syndrom dem Fibrinogen-Wert für Patienten mit metabolischem Syndrom bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später gegenübergestellt. Sowohl Patienten ohne als auch Patienten mit metabolischem Syndrom zeigten einen statistisch signifikanten Anstieg der Fibrinogen-Werte im Verlauf (jeweils $p < 0,001$). Der Fibrinogen-Ausgangswert lag für Patienten ohne metabolisches Syndrom bei durchschnittlich 405 mg/dl und stieg im Verlauf um 45 mg/dl an. Für Patienten mit metabolischem Syndrom lag der Ausgangswert bei 420 mg/dl und stieg um 27 mg/dl an.

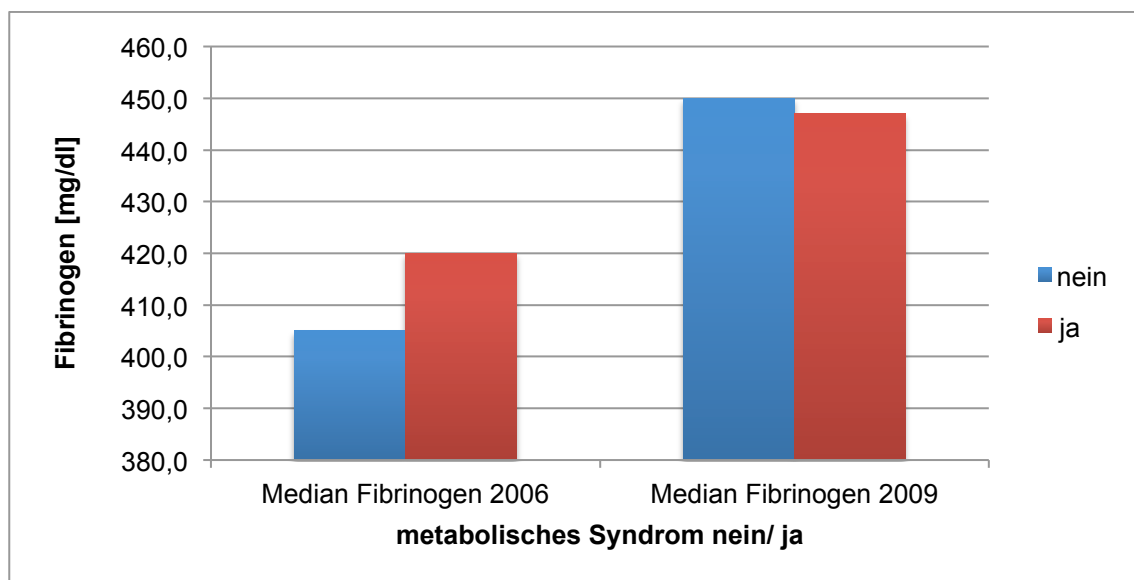


Abbildung 9: Fibrinogen [mg/dl] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: Z-Wert: -3,630 ($p < 0,001$) und mit metabolischem Syndrom: Z-Wert: -4,190 ($p < 0,001$).

3.2.4 CVD-Risikofaktoren

Die Entwicklung des kardiovaskulären Risikos wurde anhand der Werte für ABI, NT-pro-BNP, BMI, FFMI, Adiponektin und Leptin untersucht. In Abbildung 10 ist der ABI für Patienten ohne metabolisches Syndrom dem ABI für Patienten mit metabolischem Syndrom bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später gegenübergestellt. Sowohl Patienten ohne als auch Patienten mit metabolischem Syndrom zeigten einen statistisch signifikanten Abfall des ABI im Verlauf (jeweils $p=0,043$ bzw. $p=0,003$). Bei Patienten ohne metabolisches Syndrom lag der ABI-Ausgangswert bei 1,02 und sank im Verlauf um 0,06 Index-Punkte. Für Patienten mit metabolischem Syndrom lag der ABI-Ausgangswert ebenfalls bei 1,02 und sank im Verlauf um 0,07 Indexpunkte.

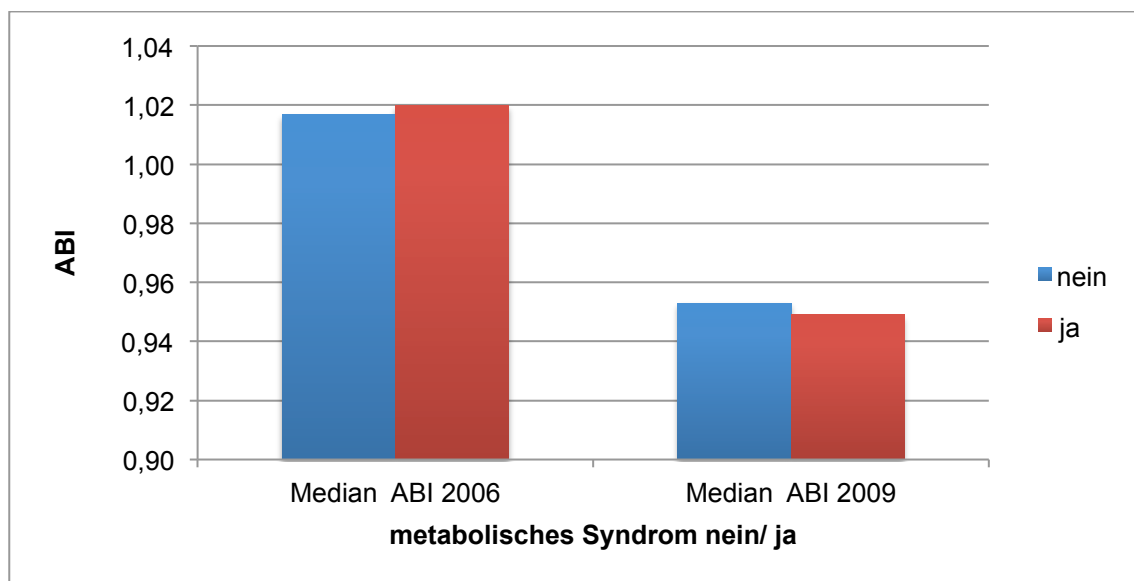


Abbildung 10: ABI= Ankle-Brachial-Index bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der Median; blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statistische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: Z-Wert: -2,028 ($p=0,043$) und mit metabolischem Syndrom: Z-Wert: -2,969 ($p=0,003$).

In Abbildung 11 ist der NT-pro-BNP-Wert für Patienten ohne metabolisches Syndrom dem Wert für Patienten mit metabolischem Syndrom bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später gegenübergestellt. Sowohl Patienten ohne als auch Patienten mit metabolischem Syndrom zeigten einen statistisch signifikanten Anstieg des NT-pro-BNP-Wertes im Verlauf (jeweils $p < 0,001$). Bei Patienten ohne metabolisches Syndrom lag der NT-pro-BNP-Ausgangswert bei 67,4 pg/ml und stieg im Verlauf um 28,8 pg/ml an. Patienten mit metabolischem Syndrom hatten einen fast identischen Ausgangswert von 67,3 pg/ml, welcher im Verlauf um 19,4 pg/ml anstieg.

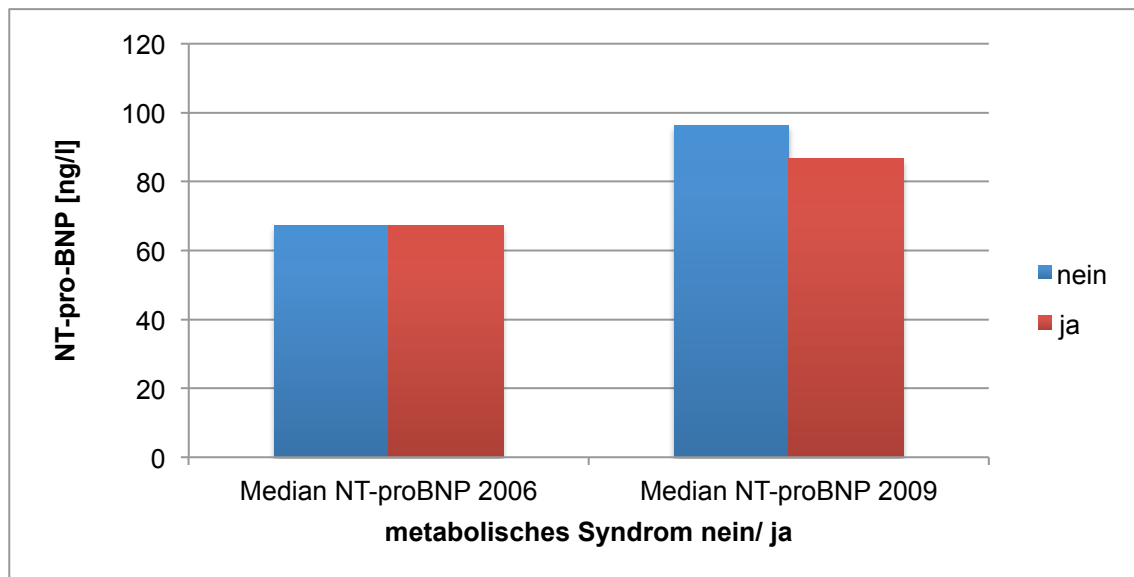


Abbildung 11: NT-pro-BNP [pg/ml] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statistische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: Z-Wert: -3,677 ($p < 0,001$), mit metabolischem Syndrom: Z-Wert: -4,161 ($p < 0,001$).

In Abbildung 12 ist der BMI-Wert für Patienten ohne metabolisches Syndrom dem BMI-Wert für Patienten mit metabolischem Syndrom bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später gegenübergestellt. Nur Patienten ohne metabolisches Syndrom zeigten eine statistisch signifikante Veränderung des BMI-Wertes im Verlauf ($p=0,012$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Entwicklung des BMI-Wertes zwischen Patienten mit metabolischem Syndrom und denen ohne metabolisches Syndrom. Patienten ohne metabolisches Syndrom hatten einen durchschnittlichen BMI von 24,2 und verloren im Verlauf 0,4 Indexpunkte. Patienten mit metabolischem Syndrom wiesen dagegen einen höheren BMI-Ausgangswert von durchschnittlich 29,3 auf und verloren im Verlauf ebenfalls 0,4 Indexpunkte.

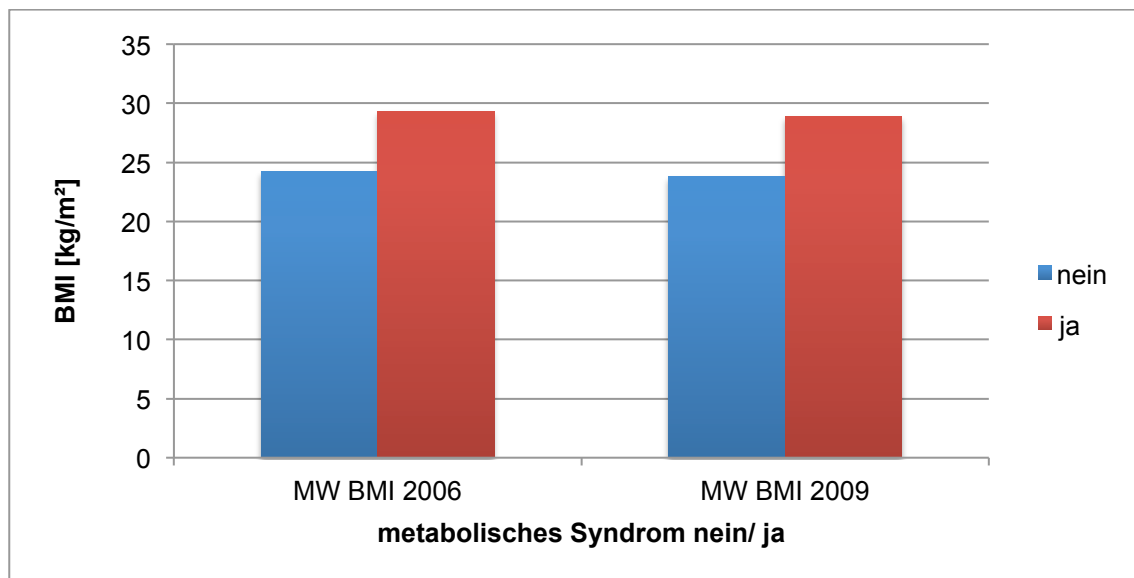


Abbildung 12: BMI= Body-Mass-Index [kg/m^2] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statistische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: t-Test: 2,553 ($p=0,012$), keine Signifikanz bei Patienten mit metabolischem Syndrom: t-Test: 1,662 ($p=0,101$). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit nicht signifikant voneinander: F-Wert: 0,693 ($p=0,407$).

In Abbildung 13 ist der FFMI-Wert für Patienten ohne metabolisches Syndrom dem FFMI-Wert für Patienten mit metabolischem Syndrom bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später gegenübergestellt. Sowohl Patienten ohne als auch Patienten mit metabolischem Syndrom zeigten einen statistisch signifikanten Abfall des FFMI-Wertes im Verlauf ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,001$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Entwicklung des FFMI-Wertes zwischen Patienten mit metabolischem Syndrom und denen ohne metabolisches Syndrom. Der Ausgangswert des FFMI lag für Patienten ohne metabolisches Syndrom bei durchschnittlich 17,8 und sank im Verlauf um 0,4 Indexpunkte. Patienten mit metabolischem Syndrom hatten einen Ausgangswert von 19,8 und verloren im Verlauf ebenfalls 0,4 Index-Punkte.

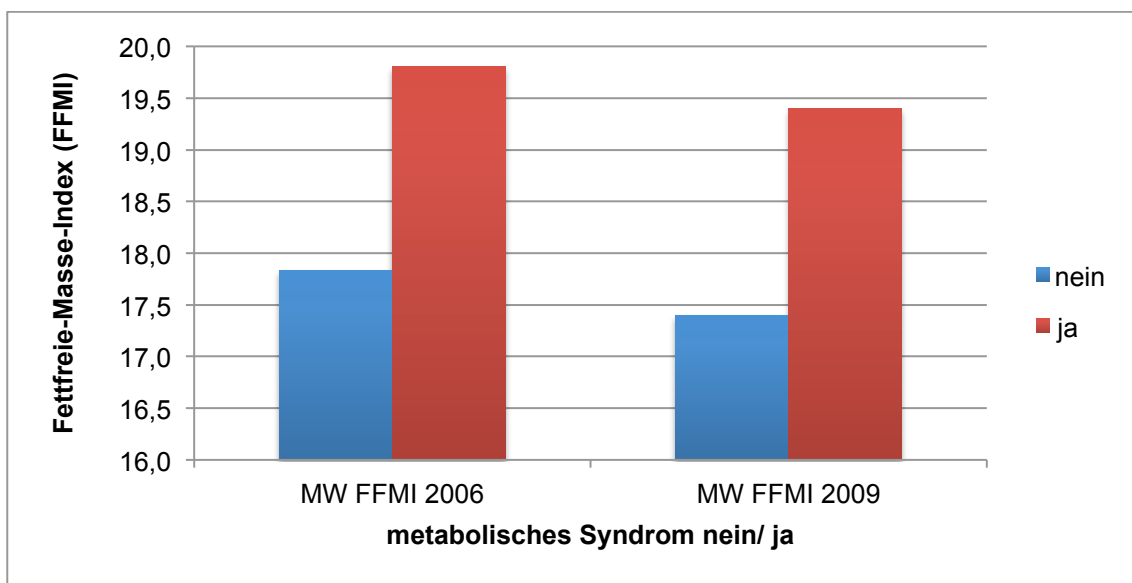


Abbildung 13: FFMI= Fettfreie-Masse-Index bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statistische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: t-Test: 5,208 ($p < 0,001$) und mit metabolischem Syndrom: t-Test: 3,460 ($p = 0,001$). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit nicht signifikant voneinander: F-Wert: 0,143 ($p = 0,706$).

In Abbildung 14 ist der Adiponektin-Wert für Patienten ohne metabolisches Syndrom dem Adiponektin-Wert für Patienten mit metabolischem Syndrom bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später gegenübergestellt. Sowohl Patienten ohne als auch Patienten mit metabolischem Syndrom zeigten einen statistisch signifikanten Anstieg des Adiponektin-Wertes im Verlauf (jeweils $p < 0,001$). Der Adiponektin-Ausgangswert lag für Patienten ohne metabolisches Syndrom bei 6368,9 ng/ml und stieg im Verlauf um 2293,5 ng/ml an. Für Patienten mit metabolischem Syndrom betrug er 4699,3 ng/ml und stieg um 1586,4 ng/ml an.

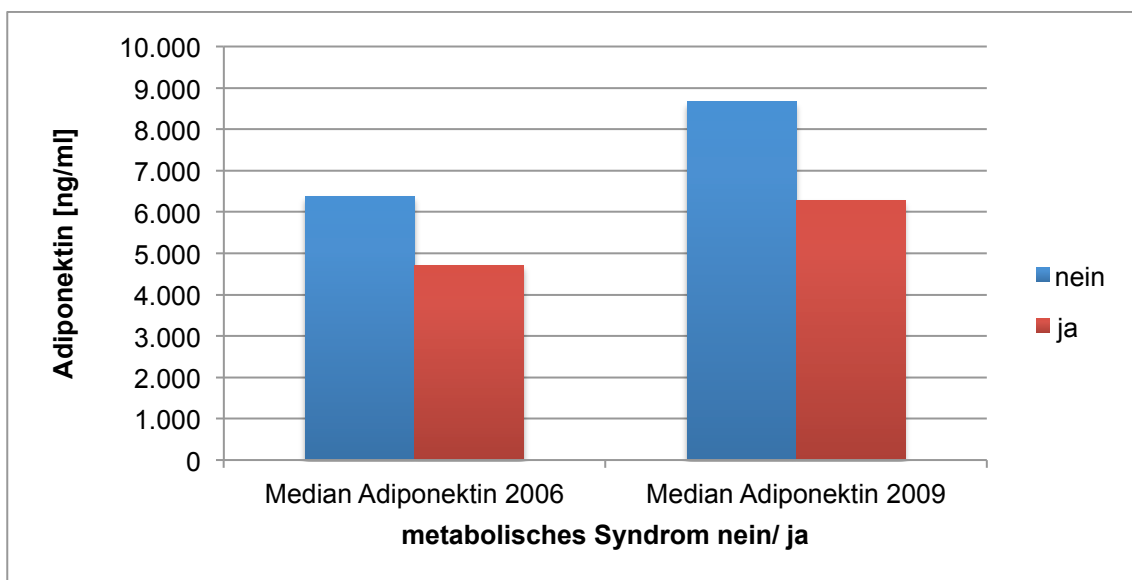


Abbildung 14: Adiponektin [ng/ml] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: Z-Wert: -5,108 ($p < 0,001$) und mit metabolischem Syndrom: Z-Wert: -4,119 ($p < 0,001$).

In Abbildung 15 ist der Leptin-Wert für Patienten ohne metabolisches Syndrom dem Leptin-Wert für Patienten mit metabolischem Syndrom bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später gegenübergestellt. Nur Patienten ohne metabolisches Syndrom zeigten einen statistisch signifikanten Anstieg des Leptin-Wertes im Verlauf ($p=0,046$). Patienten ohne metabolisches Syndrom hatten einen Leptin-Ausgangswert von 3642,4 ng/ml, welcher im Verlauf um 545,5 ng/ml anstieg. Patienten mit metabolischem Syndrom wiesen einen deutlich höheren Leptin-Ausgangswert von 10.068,2 ng/ml auf und zeigten im Verlauf einen Anstieg um 964,0 ng/ml.

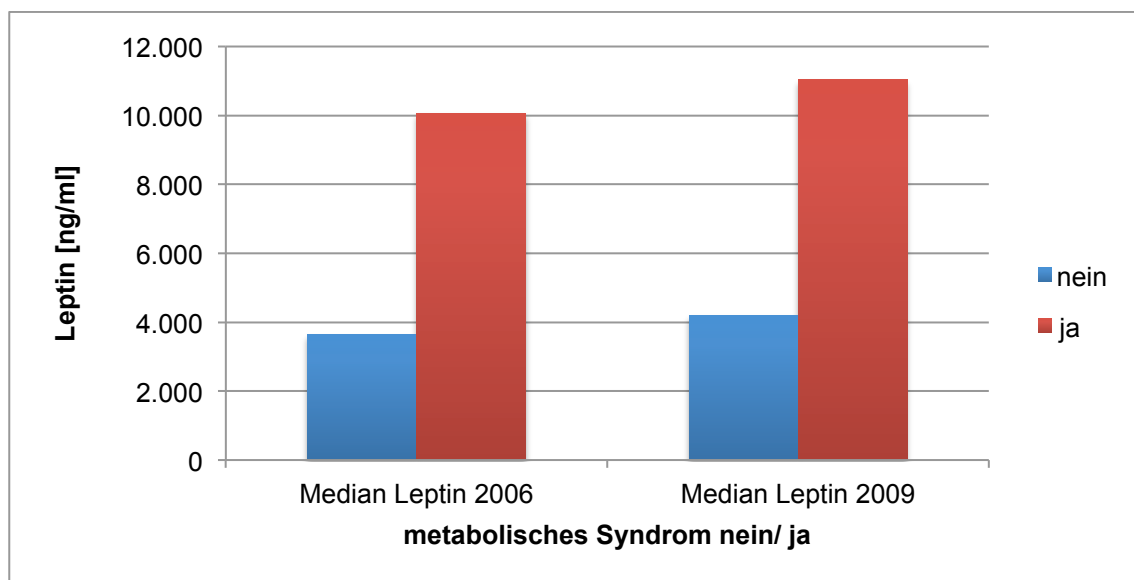


Abbildung 15: Leptin [ng/ml] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statistische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: Z-Wert: -1,999 ($p=0,046$), keine Signifikanz für Patienten mit metabolischem Syndrom Z-Wert: -1,053 ($p=0,292$).

3.3 Die Entwicklung der CB/ COPD in Bezug auf die einzelnen GOLD-Stadien, betrachtet anhand von Lungenfunktion, körperlicher Aktivität, systemischer Inflammation und CVD-Risikofaktoren im Verlauf von 2,8 Jahren

3.3.1 Lungenfunktion

In den Abbildungen 16 bis 18 sind die Parameter der Lungenfunktion in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung dargestellt. Im Verlauf kam es in allen GOLD-Stadien zu einem signifikanten Abfall der FEV1.0-Werte (jeweils $p < 0,001$ bzw. $p = 0,004$ für GOLD I). Der Mittelwert des FEV1.0 fiel bei Patienten mit CB um 0,164 l, bei Patienten im GOLD-Stadium I um 0,182 l, im GOLD-Stadium II um 0,157 l, im GOLD-Stadium III um 0,146 l und im GOLD-Stadium IV um 0,166 l ab. Zwischen den GOLD-Stadien fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Veränderungen der Mittelwerte im Verlauf (Abbildung 16).

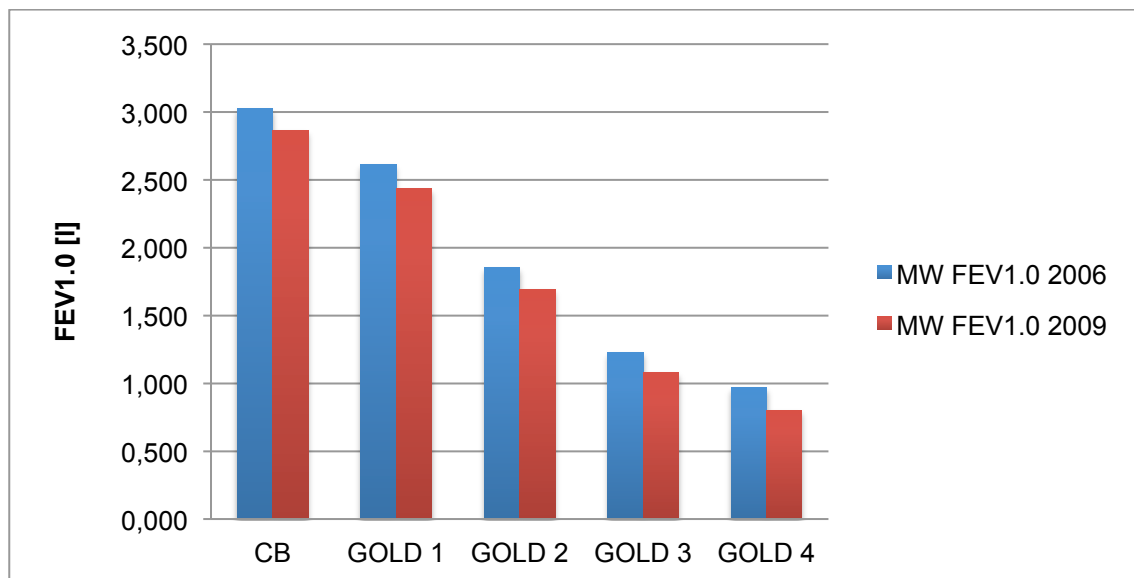


Abbildung 16: FEV1.0= Forciertes Einsekunden-Volumen [l] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: t-Test: 3,723 ($p = 0,001$), GOLD I: t-Test: 3,122 ($p = 0,004$), GOLD II: t-Test 5,273 ($p < 0,001$), GOLD III: t-Test: 6,638 ($p < 0,001$) und GOLD IV: t-Test: 4,366 ($p < 0,001$). Zwischen den GOLD-Stadien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede: F-Wert: 0,097 ($p = 0,983$).

Aus Abbildung 17 ist ersichtlich, dass es im Verlauf in allen GOLD-Stadien zu einem signifikanten Anstieg der ITGV-Werte kam (jeweils $p < 0,001$ bzw. $p = 0,04$ für GOLD I und IV). Zwischen den GOLD-Stadien fanden sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Veränderungen der Mittelwerte im Verlauf ($p = 0,032$). Der Mittelwert des ITGV zeigte im GOLD-Stadium III die stärkste Zunahme um 0,534 l, gefolgt von GOLD IV mit 0,192 l, GOLD II mit 0,290 l, CB mit 0,216 l und zuletzt GOLD I mit 0,180 l (Abbildung 17).

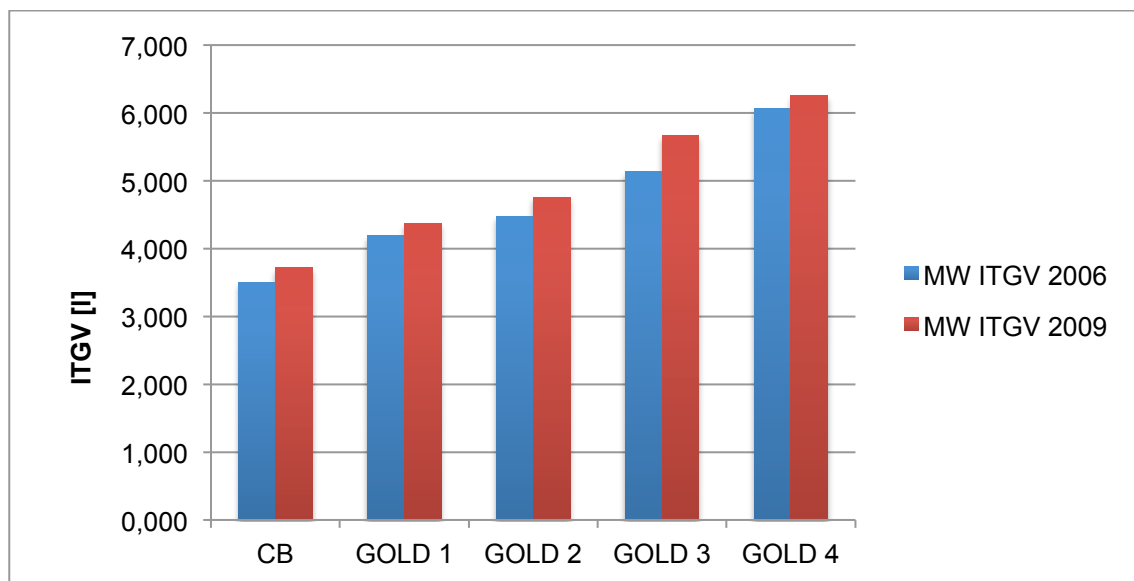


Abbildung 17: ITGV= Intrathorakales Gas-Volumen [l] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: t-Test: -5,219 ($p < 0,001$), GOLD I: t-Test: -2,140 ($p = 0,041$), GOLD II: t-Test: -3,508 ($p = 0,001$), GOLD III: t-Test: -5,659 ($p < 0,001$) und GOLD IV: t-Test: -2,215 ($p = 0,039$). Zwischen den GOLD-Stadien zeigten sich signifikante Unterschiede: F-Wert: 2,713 ($p = 0,032$).

Aus Abbildung 18 geht hervor, dass es im Verlauf in allen GOLD-Stadien zu einem signifikanten Abfall der DLCO-Werte kam (jeweils $p < 0,001$ bzw. $p = 0,04$ für CB). Der Mittelwert der DLCO fiel bei Patienten mit CB um 0,465 mmol/min/kPa, bei Patienten im GOLD-Stadium I um 0,556 mmol/min/kPa, im GOLD-Stadium II um 0,839 mmol/min/kPa, im GOLD-Stadium III um 0,865 mmol/min/kPa und im GOLD-Stadium IV um 1,062 mmol/min/kPa ab. Zwischen den GOLD-Stadien fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Veränderungen der Mittelwerte im Verlauf (Abbildung 18).

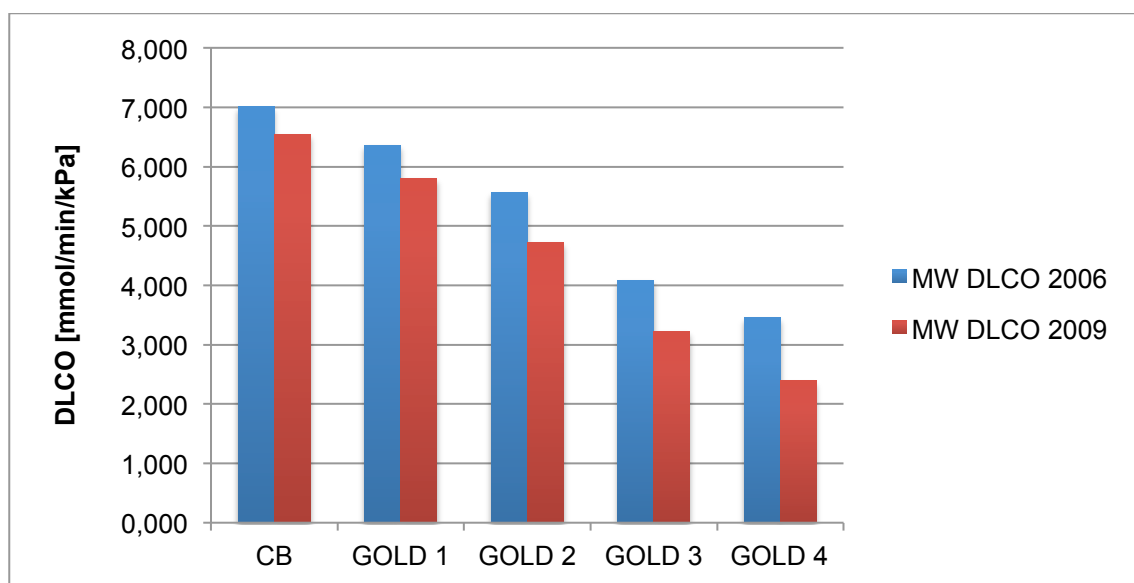


Abbildung 18: DLCO= CO-Diffusionskapazität [mmol/min/kPa] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: t-Test: 2,221 ($p = 0,036$), GOLD I: t-Test: 4,030 ($p < 0,001$), GOLD II: t-Test: 5,160 ($p < 0,001$), GOLD III: t-Test: 5,253 ($p < 0,001$) und GOLD IV: t-Test: 4,804 ($p < 0,001$). Zwischen den GOLD-Stadien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede: F-Wert: 1,540 ($p = 0,194$).

3.3.2 Körperliche Aktivität

In den Abbildungen 19 und 20 sind die Parameter der körperlichen Aktivität in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung dargestellt. Aus Abbildung 19 ist ersichtlich, dass die Dauer der körperlichen Aktivität pro Tag im Verlauf in allen GOLD-Stadien abnahm mit einem signifikanten Abfall in den GOLD-Stadien I ($p=0,026$), II ($p=0,032$), III ($p=0,008$) und IV ($p=0,018$). Der Mittelwert der Dauer der körperlichen Aktivität fiel im GOLD-Stadium I um 38,3 min/d, im GOLD-Stadium II um 28,3 min/d, im GOLD-Stadium III um 38,7 min/d und im GOLD-Stadium IV um 33,2 min/d. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den GOLD-Stadien (Abbildung 19).

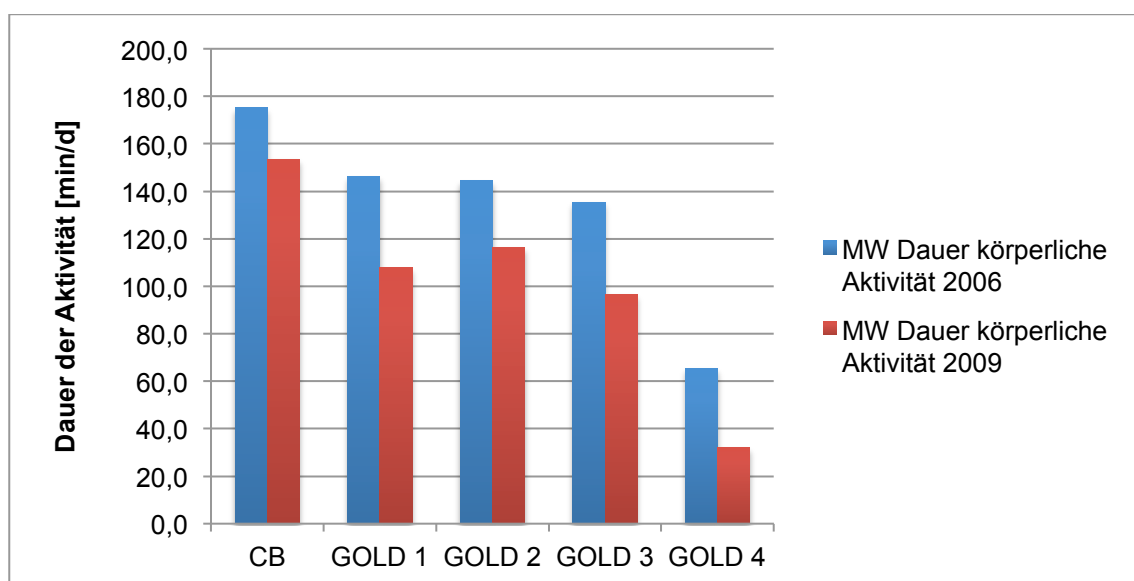


Abbildung 19: Dauer der körperlichen Aktivität [min/d] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: t-Test: 1,088 ($p=0,292$), GOLD I: t-Test: 2,383 ($p=0,026$), GOLD II: t-Test: 2,223 ($p=0,032$), GOLD III: t-Test: 2,876 ($p=0,008$) und GOLD IV: t-Test: 2,579 ($p=0,018$). Zwischen den GOLD-Stadien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede: F-Wert: 0,386 ($p=0,818$).

Aus Abbildung 20 geht hervor, dass es beim 6MWD im Verlauf in allen GOLD-Stadien zu einer signifikanten Abnahme kam (jeweils $p < 0,001$). Es zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den GOLD-Stadien ($p < 0,001$). Der stärkste Abfall zeigte sich im GOLD-Stadium IV um 159 m, gefolgt von GOLD III mit einem Abfall um 99 m, GOLD I um 55 m, GOLD II um 46 m und zuletzt CB um 32 m (Abbildung 20).

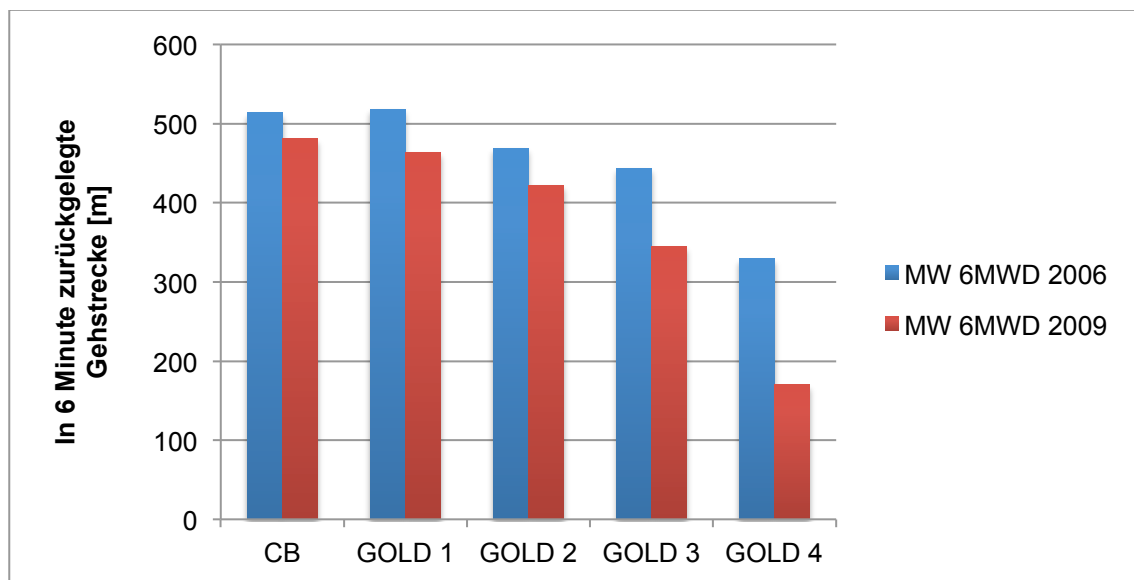


Abbildung 20: 6MWD= im 6-Minuten-Gehtest zurückgelegte Gehstrecke [m] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: Z-Wert: -3,189 ($p=0,001$), GOLD I: Z-Wert: -4,217 ($p < 0,001$), GOLD II: Z-Wert: -4,940 ($p < 0,001$), GOLD III: Z-Wert: -4,379 ($p < 0,001$) und GOLD IV: Z-Wert: -4,132 ($p < 0,001$). Zwischen den GOLD-Stadien zeigten sich signifikante Unterschiede: F-Wert: 13,048 ($p < 0,001$).

3.3.3 Systemische Inflammation

In Abbildung 21 ist der Verlauf der hs-CRP-Werte in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung dargestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im Verlauf.

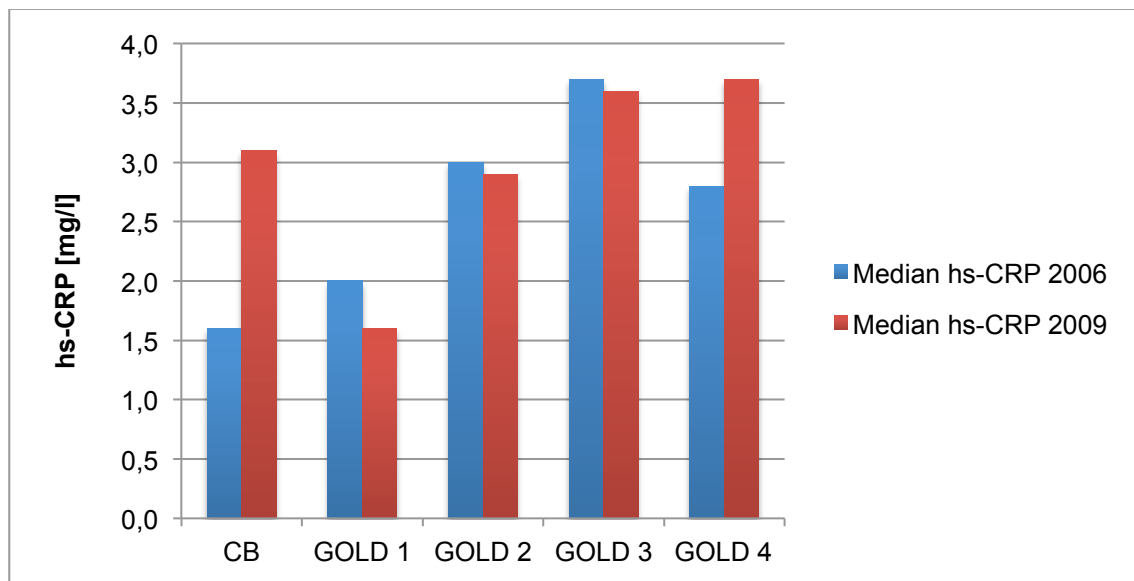


Abbildung 21: hs-CRP [mg/l] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilig Median; blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: Z-Wert: -1,415 ($p=0,157$), GOLD I: Z-Wert: -0,671 ($p=0,502$), GOLD II: Z-Wert: -0,133 ($p=0,894$), GOLD III: Z-Wert: -0,011 ($p=0,991$) und GOLD IV: Z-Wert: -1,054 ($p=0,292$).

In Abbildung 22 ist der Verlauf der Fibrinogen-Werte in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung dargestellt. Es ist zu erkennen, dass der Fibrinogen-Wert sowohl bei CB ($p=0,016$) als auch in den GOLD-Stadien II und IV (jeweils $p=0,002$) einen signifikanten Anstieg zeigte. Der Median des Fibrinogen-Wertes stieg bei Patienten mit CB um 30,0 mg/dl, bei Patienten im GOLD-Stadium II um 41,0 mg/dl und im GOLD-Stadium IV um 62,0 mg/dl an (Abbildung 22).

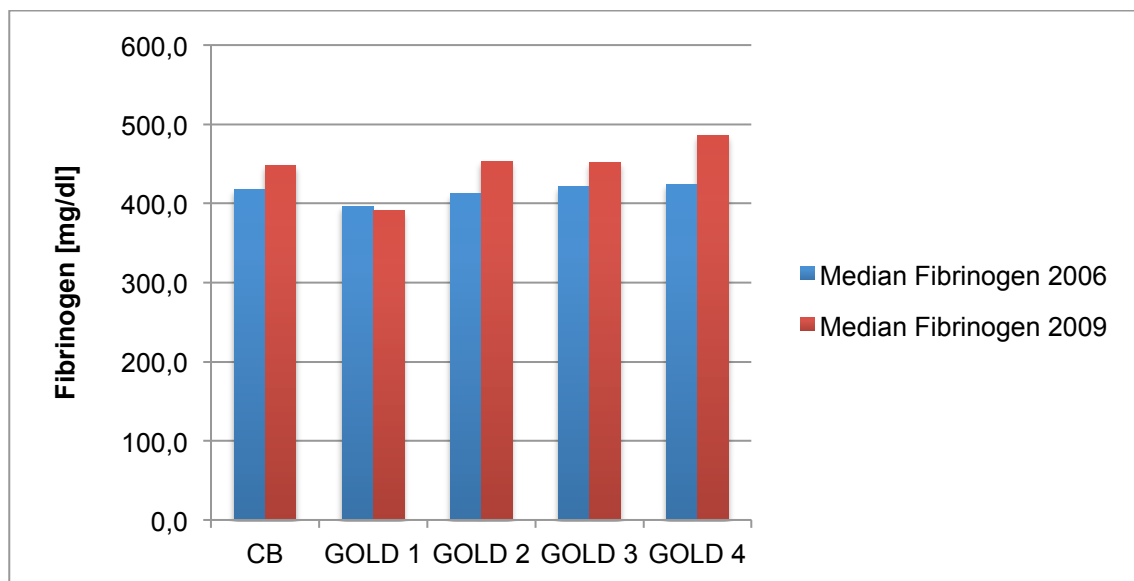


Abbildung 22: Fibrinogen [mg/dl] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: Z-Wert: -2,415 ($p=0,016$), GOLD I: Z-Wert: -1,604 ($p=0,109$), GOLD II: Z-Wert: -3,094 ($p=0,002$), GOLD III: Z-Wert: -1,687 ($p=0,092$) und GOLD IV: Z-Wert: -3,048 ($p=0,002$).

3.3.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In Abbildung 23 ist der ABI in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung dargestellt. Es kam nur in den GOLD-Stadien II und III zu einer signifikanten Abnahme der ABI-Werte ($p=0,014$ bzw. $p=0,048$). Der Median des ABI-Wertes nahm im GOLD-Stadium II um 0,08 und im GOLD-Stadium III um 0,07 ab (Abbildung 23).

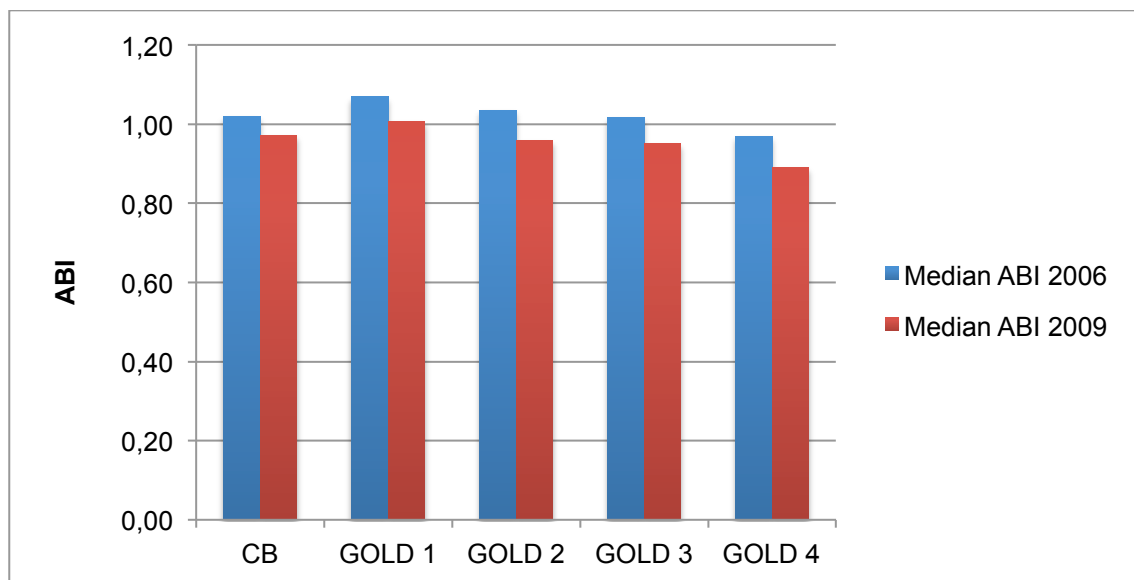


Abbildung 23: ABI= Ankle-Brachial-Index in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der Median; blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: Z-Wert: -0,241 ($p=0,809$), GOLD I: Z-Wert: -1,532 ($p=0,125$), GOLD II: Z-Wert: -2,446 ($p=0,014$), GOLD III: Z-Wert: -1,979 ($p=0,048$) und GOLD IV: Z-Wert: -1,460 ($p=0,144$).

In Abbildung 24 ist der NT-pro-BNP-Wert in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung dargestellt. Es kam zu einem signifikanten Anstieg des NT-pro-BNP-Wertes in allen GOLD-Stadien (jeweils $p < 0,05$): eine Zunahme um 54 pg/ml in GOLD-Stadium IV, um 36 pg/ml bei CB und in GOLD I, um 2 pg/ml in GOLD III und um 31 pg/ml in GOLD II (Abbildung 24).

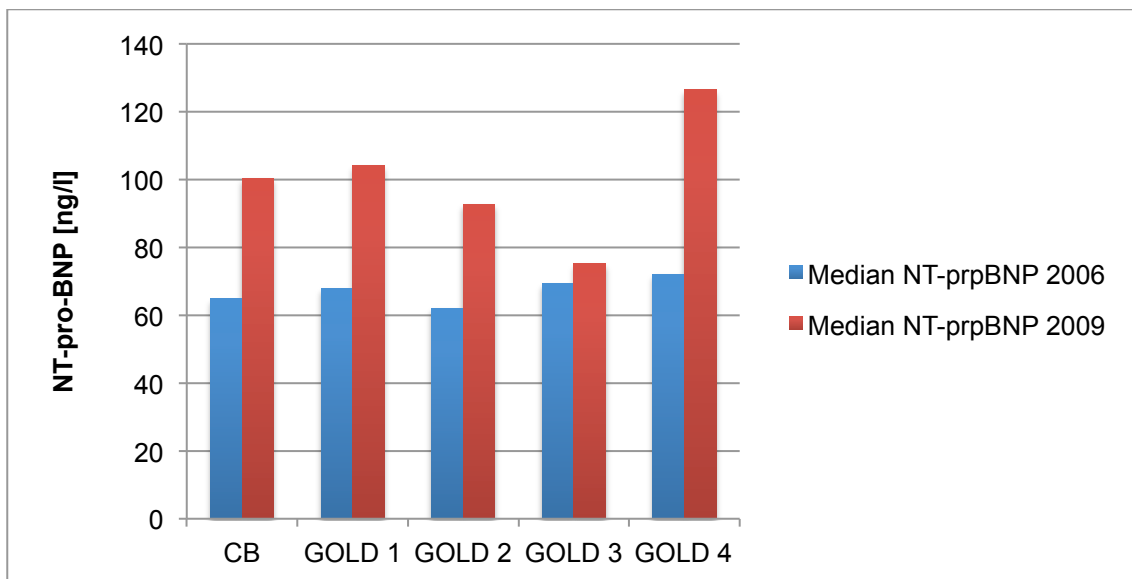


Abbildung 24: NT-pro-BNP [pg/ml] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: Z-Wert: -2,100 ($p=0,036$), GOLD I: Z-Wert: -2,726 ($p=0,006$), GOLD II: Z-Wert: -2,540 ($p=0,011$), GOLD III: Z-Wert: -2,065 ($p=0,039$) und GOLD IV: Z-Wert: -3,075 ($p=0,002$).

In Abbildungen 25 ist der BMI in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung dargestellt. Es kam nur im GOLD-Stadium II zu einer signifikanten Abnahme der BMI-Wertes ($p=0,008$). Der Mittelwert des BMI-Wertes fiel im GOLD-Stadium II um $0,6 \text{ kg/m}^2$ ab. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den GOLD-Stadien (Abbildung 25).

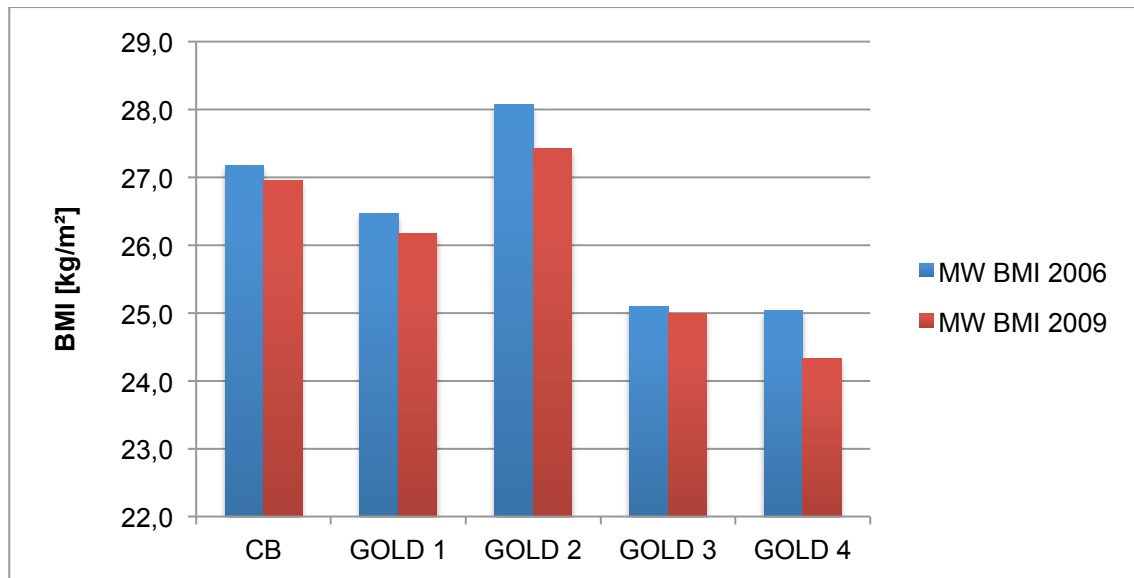


Abbildung 25: BMI= Body-Mass-Index [kg/m^2] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: t-Test: 0,749 ($p=0,461$), GOLD I: t-Test: 0,878 ($p=0,387$), GOLD II: t-Test: 2,766 ($p=0,008$), GOLD III: t-Test: 0,253 ($p=0,802$) und GOLD IV: t-Test: 1,467 ($p=0,154$). Zwischen den GOLD-Stadien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede: F-Wert: 0,734 ($p=0,570$).

In Abbildung 26 ist der FFMI in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung dargestellt. Es kam zu einer signifikanten Abnahme des FFMI in den GOLD-Stadien II ($p=0,004$), III ($p=0,020$) und IV ($p=0,004$). Der Mittelwert des FFMI fiel im GOLD-Stadium II um 0,4 im GOLD-Stadium III um 0,4 und im GOLD-Stadium IV um 0,9 ab. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den GOLD-Stadien (Abbildung 26).

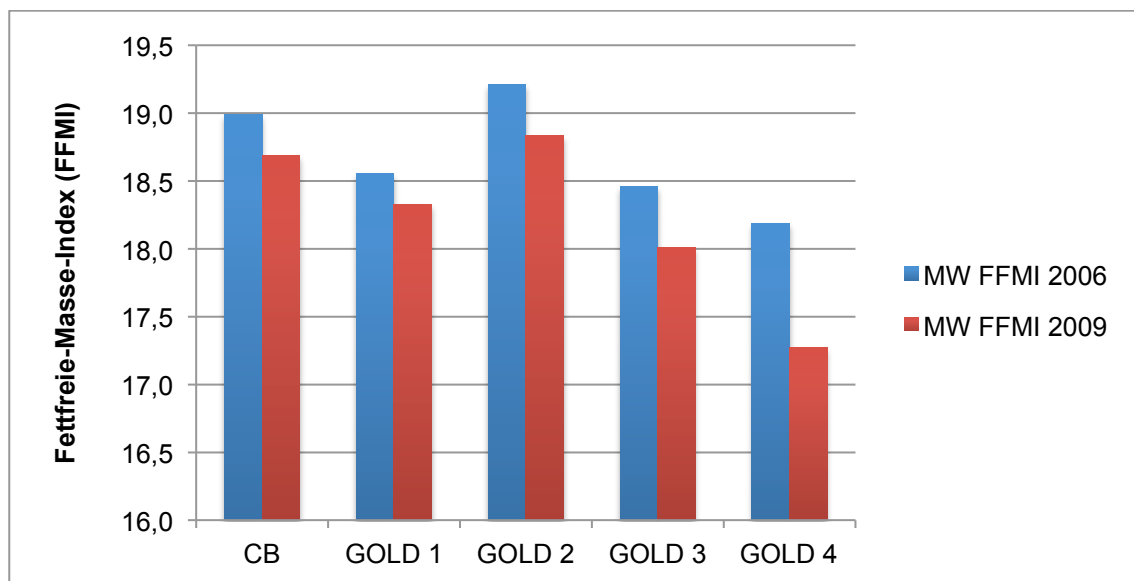


Abbildung 26: FFMI= Fettfreie-Masse-Index in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: t-Test: 1,968 ($p=0,060$), GOLD I: t-Test: 1,977 ($p=0,058$), GOLD II: t-Test: 3,030 ($p=0,004$), GOLD III: t-Test: 2,468 ($p=0,020$) und GOLD IV: t-Test: 3,189 ($p=0,004$). Zwischen den GOLD-Stadien zeigten sich keine signifikante Unterschiede: F-Wert: 1,434 ($p=0,226$).

In Abbildung 27 ist der Adiponektin-Wert in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung dargestellt. Es kam zu einem signifikanten Anstieg des Adiponektins in den GOLD-Stadien I, II (jeweils $p < 0,001$), III ($p = 0,003$) und IV ($p = 0,020$). Der Median des Adiponektins stieg im GOLD-Stadium I um 2547 ng/ml, im GOLD-Stadium II um 2191 ng/ml, im GOLD-Stadium III um 3170 ng/ml und im GOLD-Stadium IV um 2012 ng/ml an (Abbildung 27).

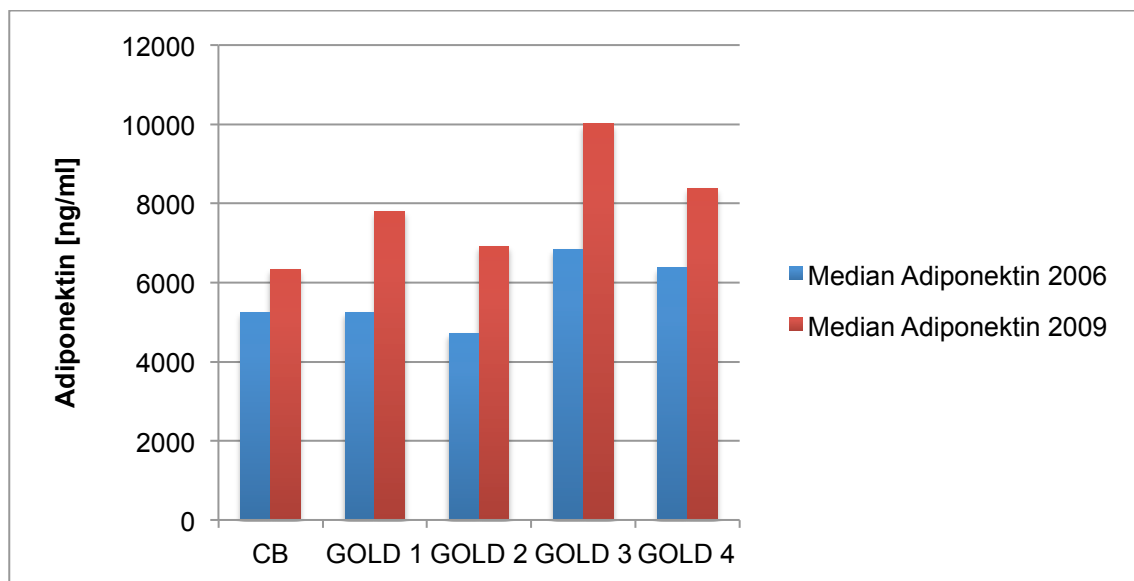


Abbildung 27: Adiponektin [ng/ml] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: Z-Wert: -1,305 ($p = 0,192$), GOLD I: Z-Wert: -4,165 ($p < 0,001$), GOLD II: Z-Wert: -3,515 ($p < 0,001$), GOLD III: Z-Wert: -3,016 ($p = 0,003$) und GOLD IV: Z-Wert: -2,330 ($p = 0,020$).

In Abbildung 28 ist der Leptin-Wert in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung dargestellt. Es ließen sich keine signifikanten Veränderungen im Verlauf des Leptin-Wertes in den einzelnen GOLD-Stadien ermitteln (Abbildung 28).

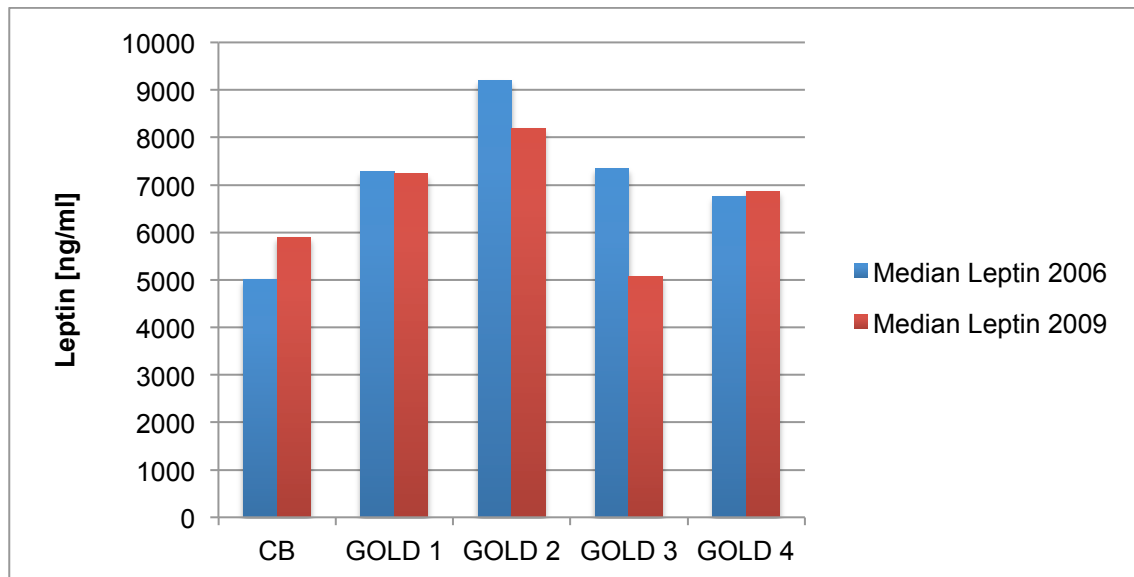


Abbildung 28: Leptin [ng/ml] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: Z-Wert: -0,121 ($p=0,904$), GOLD I: Z-Wert: -1,806 ($p=0,071$), GOLD II: Z-Wert: -1,179 ($p=0,238$), GOLD III: Z-Wert: -0,288 ($p=0,773$) und GOLD IV: Z-Wert: -1,156 ($p=0,248$).

3.4 Die Höhe der ADMA-Spiegel in Bezug auf die COPD und ihre Komorbiditäten

In die Auswertung von ADMA wurden die Werte aus 2009 einbezogen. Es wurden die ADMA-Werte der Kontrollen den Werten der COPD-Patienten gegenübergestellt. Es erfolgte eine weitere Aufteilung hinsichtlich des ABI > 0,9, des metabolischen Syndroms, des Raucherstatus und der Anzahl an pack years.

In Abbildung 29 sind die ADMA-Werte der Kontrollen den Werten der COPD-Patienten gegenübergestellt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,001$). In der Kontrollgruppe ließ sich ein Mittelwert von $0,478 \mu\text{mol/l}$ feststellen. Bei CB-/ COPD-Patienten ließ sich ein Wert von $0,697$ ermitteln (Abbildung 29).

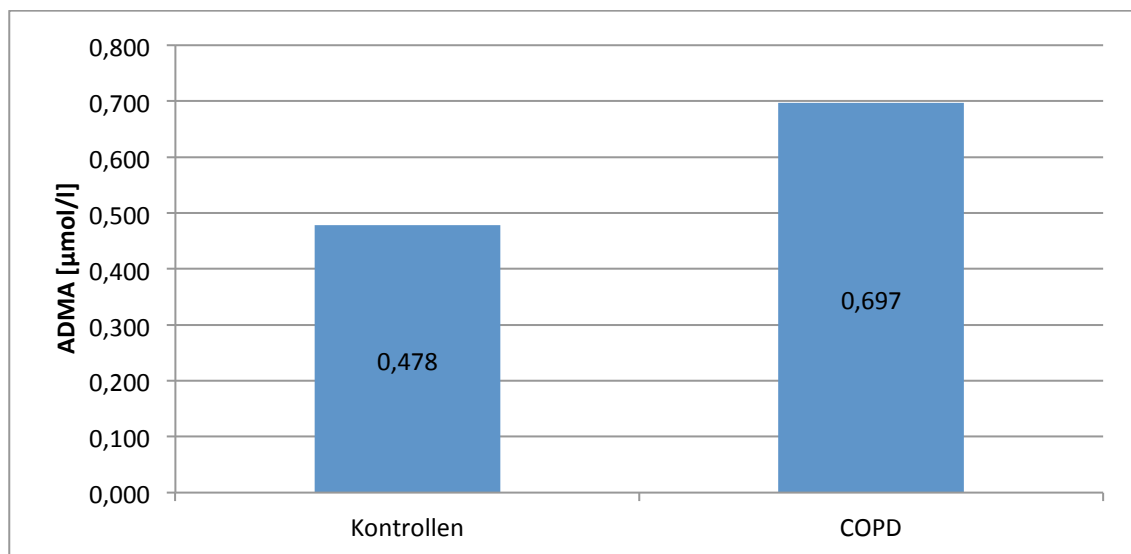


Abbildung 29: ADMA bei Kontrollen vs. COPD-Patienten 2009; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte. Mann-Whitney-U-Test: 3354,5 ($p=0,00$).

In Abbildung 30 sind die ADMA-Werte der Kontrollen mit $ABI > 0,9$ den ADMA-Werten der COPD-Patienten mit $ABI > 0,9$ gegenübergestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Kriteriums $ABI > 0,9$ ($p=0,58$).

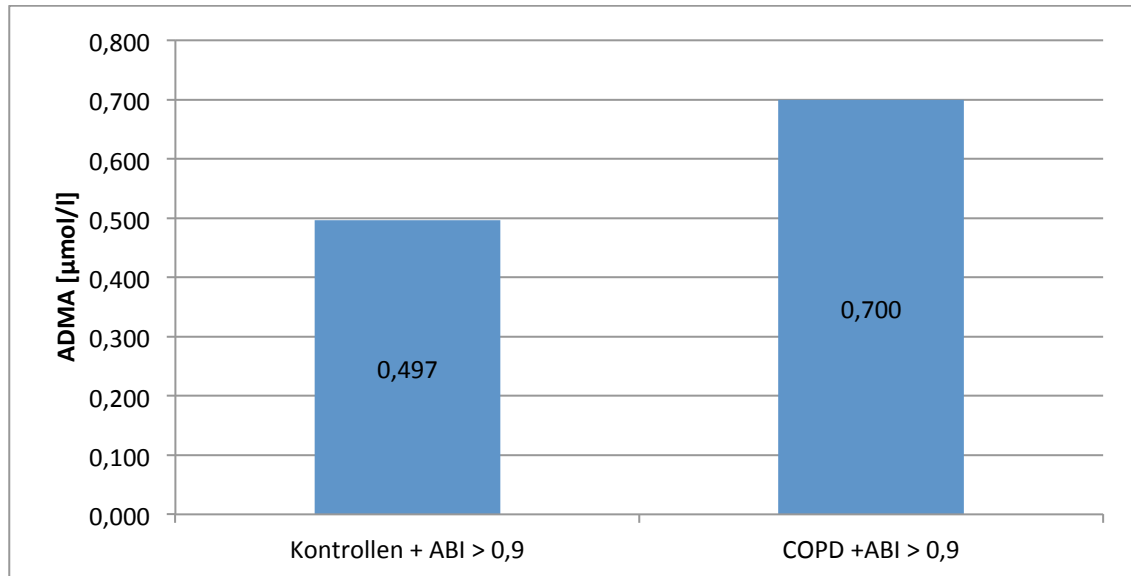


Abbildung 30: ADMA und COPD + $ABI > 0,9$; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte. Mann-Whitney-U-Test für ABI : 3483,0 ($p=0,58$). Mann-Whitney-U-Test für Kontrollen vs. COPD: 2045,5 ($p=0,002$).

In Abbildung 31 sind die ADMA-Werte von Personen ohne metabolisches Syndrom den Werten von Personen mit metabolischem Syndrom gegenübergestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p=0,426$).

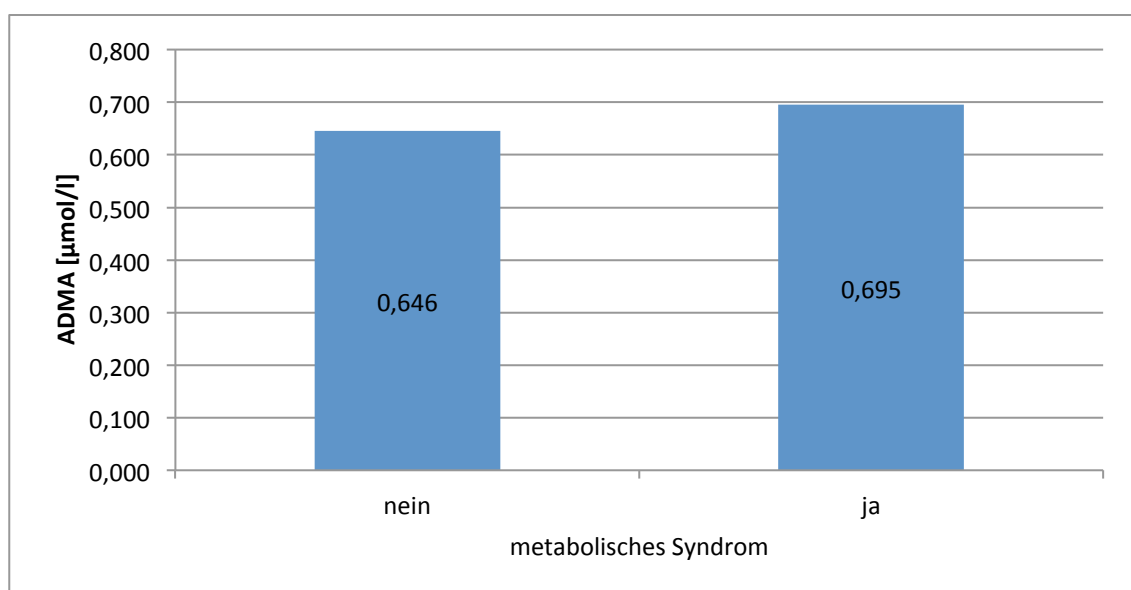


Abbildung 31: ADMA bei Patienten ohne vs. Mit metabolischem Syndrom; angegeben sind die Mediane. Mann-Whitney-U-Test: 4835,0 ($p=0,426$).

In Abbildung 32 sind die ADMA-Werte der Kontrollen den Werten von COPD-Patienten gegenübergestellt mit Aufteilung nach Vorhandensein des metabolischen Syndroms. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,003$). Die höchsten Werte wiesen CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom auf, mit einem Median von $0,730 \mu\text{mol/l}$, gefolgt von CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom mit einem Median von $0,647 \mu\text{mol/l}$. Kontrollen mit metabolischem Syndrom verzeichneten einen Median von $0,430 \mu\text{mol/l}$. Die niedrigsten Werte fanden sich bei Kontrollen ohne metabolisches Syndrom mit einem Median von $0,296 \mu\text{mol/l}$ (Abbildung 32).

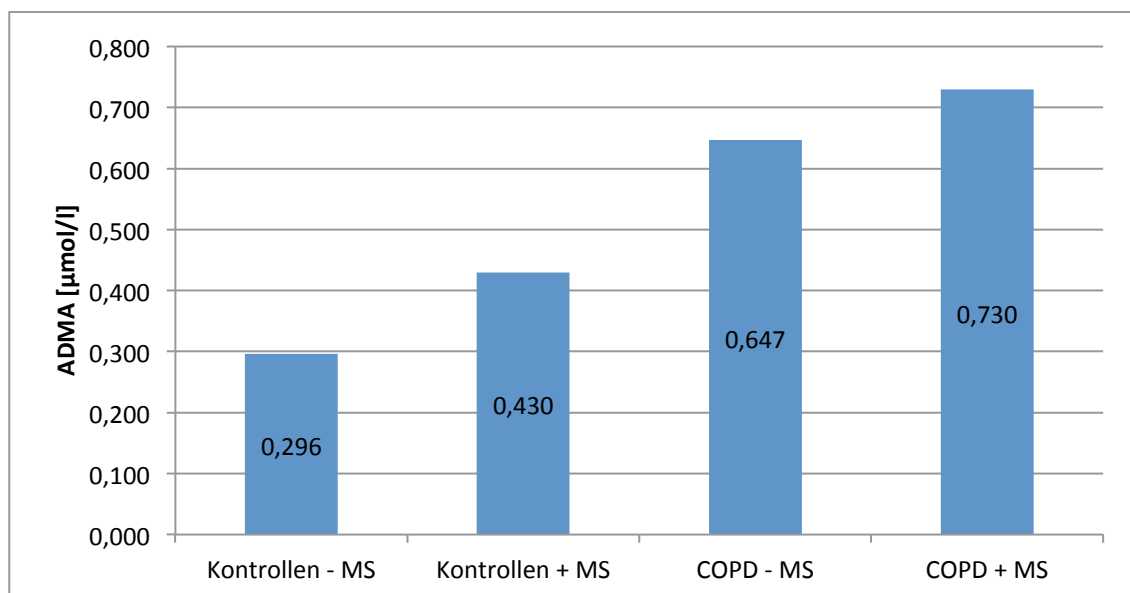


Abbildung 32: ADMA bei Kontrollen und COPD-Patienten ohne vs. mit metabolischem Syndrom; angegeben sind die jeweiligen Mediane. Kruskal-Wallis-Test: 13,761 ($p=0,003$).

In Abbildung 33 sind die ADMA-Werte nach Raucherstatus dargestellt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,017$). Die höchsten ADMA-Werte verzeichneten Ex-Raucher mit einem durchschnittlichen Wert von $0,725 \mu\text{mol/l}$, gefolgt von Rauchern mit einem Median von $0,573 \mu\text{mol/l}$. Personen, die nie geraucht hatten wiesen einen Median von $0,302 \mu\text{mol/l}$ auf (Abbildung 33).

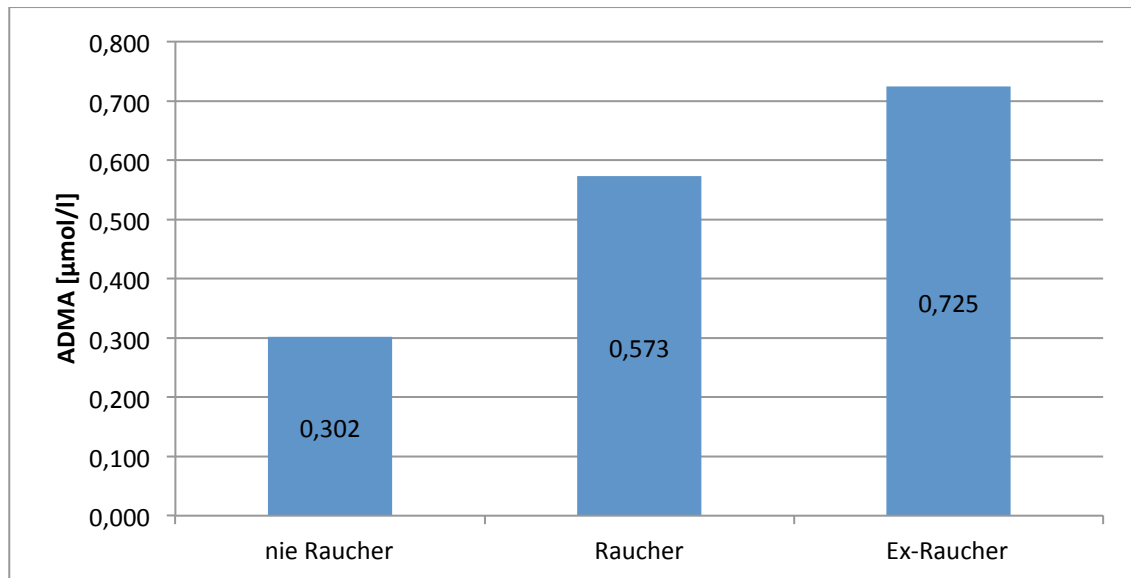


Abbildung 33: ADMA und Raucherstatus; angegeben ist der Median. Kruskal-Wallis-Test: 8,176 ($p=0,017$).

In Abbildung 34 sind die ADMA-Werte aufgeteilt nach pack years dargestellt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,001$). Die höchsten ADMA-Werte fanden sich in der Gruppe mit 51-141 pack years, hier ließ sich ein Median von $0,735 \mu\text{mol/l}$ ermitteln. In der Gruppe mit 6-50 pack years zeigte sich ein Median von $0,646 \mu\text{mol/l}$. Die niedrigsten ADMA-Werte hatte die Gruppe mit 0-5 pack years. Hier lag der Median von ADMA bei $0,299 \mu\text{mol/l}$ (Abbildung 34).

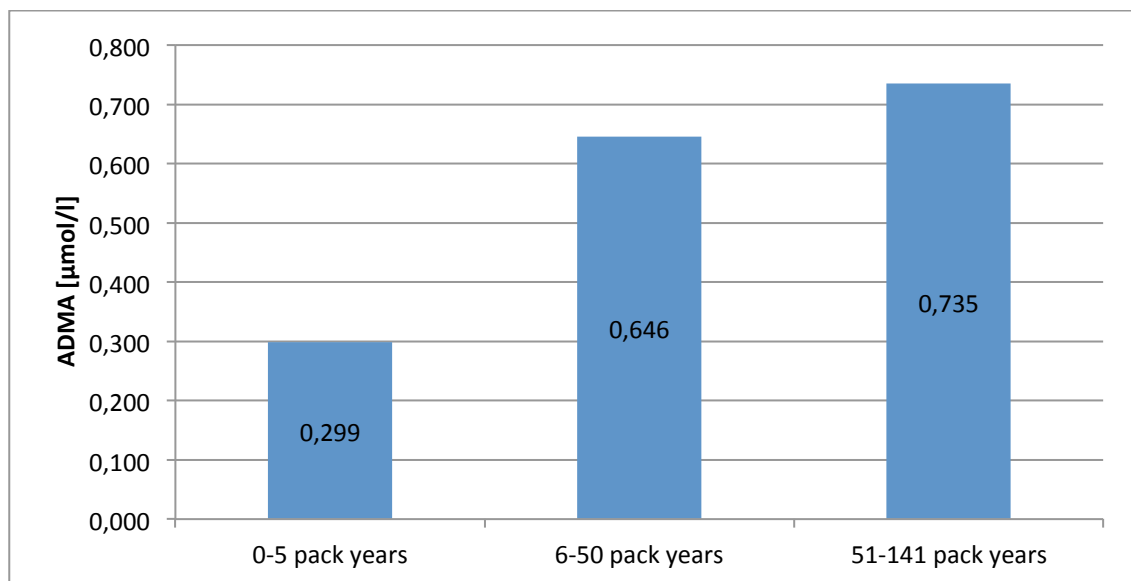


Abbildung 34: ADMA und Packungsjahre (pack years); angegeben ist der Median. Kruskal-Wallis-Test: 13,578 ($p=0,001$).

4. Diskussion

4.1 Die Häufigkeit des metabolischen Syndroms bei Patienten mit CB/ COPD nach 2,8 Jahren

In der vorliegenden Untersuchung beträgt die Häufigkeit des metabolischen Syndroms bezogen auf das Gesamtkollektiv im Durchschnitt rund 48%. Damit ergibt sich keine wesentliche Änderung im Vergleich zu der im Rahmen der im Jahre 2006 durch Watz und Mitarbeiter in Großhansdorf am gleichen Kollektiv ermittelten Häufigkeit des metabolischen Syndroms von im Durchschnitt 47%. Abzüglich der Lost-to-Follow-up-Patienten (n=163) ergibt sich ebenfalls eine Häufigkeit von 47% in der Baseline-Untersuchung. Betrachtet man die einzelnen Stadien, so ist eine Umverteilung der Häufigkeiten zu erkennen: 2009 sind Patienten mit CB und in den GOLD-Stadien I, II, III und IV zu (in gleicher Reihenfolge) 58%, 63%, 49%, 31% und 37% betroffen (n=163). Im Jahr 2006 betrug die Häufigkeit bei Patienten mit CB und in den GOLD-Stadien I-IV (in gleicher Reihenfolge) 50%, 50%, 53%, 31% und 44% (n=163). Damit zeigt sich ein deutlicher Zuwachs in den niedrigen Schweregraden CB (+8%) und GOLD I (+13%), eine Abnahme der Häufigkeit in den Schweregraden GOLD II (-4%) und GOLD IV (-7%) sowie eine gleich bleibende Häufigkeit im GOLD-Stadium III.

4.2 Der Einfluss des metabolischen Syndroms auf das Voranschreiten der CB/ COPD in Bezug auf Lungenfunktion, körperliche Aktivität, systemische Inflammation und CVD-Risikofaktoren

In der vorliegenden Untersuchung kann eine signifikante Verschlechterung der Lungenfunktion und der körperlichen Aktivität sowie ein Anstieg der systemischen Inflammation gesehen werden. Ein begleitendes metabolisches Syndrom ist mit weniger Verlust von Lungenfunktion bezogen auf FEV1.0 und weniger Abnahme an Dauer der körperlichen Aktivität assoziiert.

Lungenfunktion: Die Lungenfunktion von Patienten mit CB/ COPD sowohl ohne als auch mit metabolischem Syndrom hat sich über einen Beobachtungszeitraum von im Median 2,8 Jahren weiter verschlechtert. Es können signifikante Veränderungen sowohl des mittleren FEV1.0-Wertes, als auch des ITGV- und DLCO-Wertes im Sinne einer verstärkten Einschränkung der Lungenfunktion in beiden Subgruppen festgestellt werden.

Die Veränderungen in den Mittelwerten des FEV1.0-Wertes unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und denen mit signifikant voneinander: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom zeigen eine weniger starke Verschlechterung der Lungenfunktion, was als protektiver Effekt des metabolischen Syndroms auf die Lungenfunktion interpretiert werden kann. Dies muss noch in anderen Kohorten bestätigt werden. In Hinblick auf die Zunahme der Überblähung und Abnahme der Diffusionskapazität kann kein Einfluss des metabolischen Syndroms beobachtet werden.

Körperliche Aktivität: Neben der Verschlechterung der Lungenfunktion kann eine signifikante Verminderung der körperlichen Aktivität sowohl bei Patienten ohne als auch mit metabolischem Syndrom beobachtet werden. Es zeigt sich sowohl eine signifikante Abnahme der Anzahl der Schritte, des PAL als auch des mittleren 6MWD-Wertes im Sinne einer verminderten Belastungsfähigkeit in beiden Subgruppen. Hinsichtlich der Dauer der körperlichen Aktivität kam es nur bei Patienten ohne metabolisches Syndrom zu einer signifikanten Abnahme.

Die Veränderungen in den Mittelwerten der Dauer der körperlichen Aktivität unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und denen mit metabolischem Syndrom signifikant voneinander: Bei CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom kann ein stärkerer Abfall dieses Wertes verzeichnet werden, d.h. in Bezug auf die mittlere Dauer der körperlichen Aktivität hat das metabolische Syndrom einen protektiven Effekt. Bezüglich der übrigen Parameter der körperlichen Aktivität kann ein solcher Einfluss nicht nachgewiesen werden.

Systemische Inflammation: In der vorliegenden Untersuchung kann darüber hinaus gezeigt werden, dass sich die gegenüber der Normalbevölkerung bereits erhöhten Parameter der systemischen Inflammation bei Patienten mit CB/ COPD sowohl ohne als auch mit metabolischem Syndrom über den

Beobachtungszeitraum von 2,8 Jahren weiter verschlechtern. So kann ein signifikanter Anstieg des Fibrinogen-Wertes in beiden Subgruppen erfasst werden. Hinsichtlich des hs-CRP-Wertes lassen sich keine signifikanten Veränderungen feststellen.

CVD-Risikofaktoren: Während des Beobachtungszeitraumes kam es zu einem signifikanten Abfall von ABI und FFMI sowie einem signifikanten Anstieg von NT-pro-BNP und Adiponektin sowohl bei Patienten ohne als auch mit metabolischem Syndrom. Nur bei Patienten ohne metabolisches Syndrom kam es zu einer signifikanten Abnahme des BMI-Wertes und einem signifikanten Anstieg des Leptins.

Die Veränderungen des BMI und des FFMI unterscheiden sich zwischen Patienten mit metabolischem Syndrom und denen ohne metabolisches Syndrom nicht signifikant voneinander.

4.3 Die Entwicklung der CB/ COPD in Bezug auf die einzelnen GOLD-Stadien, betrachtet anhand von Lungenfunktion, körperlicher Aktivität, systemischer Inflammation und CVD-Risikofaktoren im Verlauf von 2,8 Jahren

Lungenfunktion: In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die Werte der Lungenfunktion in allen GOLD-Stadien im Verlauf von durchschnittlich 2,8 Jahren weiter verschlechtern. Es können ein signifikanter Abfall des FEV1.0 und der DLCO sowie ein signifikanter Anstieg des ITGV in allen Schweregraden beobachtet werden. Zwischen den GOLD-Stadien finden sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Veränderungen der ITGV-Mittelwerte, wobei im GOLD Stadium III der stärkste Anstieg zu erkennen ist, im Sinne einer zunehmenden Überblähung der Lunge und damit Beeinträchtigung des Gasaustausches. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den GOLD-Stadien können für den FEV1.0- und den DLCO-Wert nicht nachgewiesen werden.

Körperliche Aktivität: Es konnte gezeigt werden, dass sich die Parameter der körperlichen Aktivität in allen GOLD-Stadien im Verlauf von durchschnittlich 2,8 Jahren weiter verschlechtern. In den GOLD-Stadien I bis IV kam es zu einem signifikanten Abfall der Dauer der täglichen körperlichen Aktivität. Hinsichtlich der

zurückgelegten Gehstrecke im 6 MWT kann in allen Schweregraden eine signifikante Abnahme beobachtet werden. Ferner zeigen sich signifikante Unterschiede beim 6 MWT zwischen den GOLD-Stadien mit der stärksten Abnahme besonders in den höheren Schweregraden GOLD-Stadien IV, gefolgt von GOLD-Stadium III. Es besteht also ein relevanter Zusammenhang zwischen höherem Schweregrad der COPD und einer Abnahme der 6-MinutenGehstrecke.

Systemische Inflammation: Bezüglich der Parameter der systemischen Inflammation können im Verlauf von durchschnittlich 2,8 Jahren hinsichtlich des hs-CRP-Wertes keine signifikanten Veränderungen verzeichnet werden. Hinsichtlich des Fibrinogen-Wertes kann ein signifikanter Anstieg bei Patienten mit CB sowie in den GOLD-Stadien II und IV beobachtet werden.

CVD-Risikofaktoren: Bezüglich der Parameter des kardiovaskulären Risikos können im Verlauf von durchschnittlich 2,8 Jahren hinsichtlich des ABI eine signifikante Abnahme in den Schweregraden GOLD II und III festgestellt werden. Hinsichtlich des NT-pro-BNP-Wertes kann in allen Schweregraden ein signifikanter Anstieg beobachtet werden. Bezüglich des BMI-Wertes zeigte sich nur im GOLD-Stadium II eine signifikante Abnahme. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den GOLD-Stadien. In Bezug auf den FFMI-Wert kann in den GOLD-Stadien II – IV eine signifikante Abnahme ermittelt werden, ohne Unterschiede zwischen den GOLD-Stadien. Die Adiponektin-Werte zeigen in den GOLD-Stadien I – IV einen signifikanten Anstieg. Bei den Leptin-Werten sind keine signifikanten Änderungen in den einzelnen GOLD-Stadien erkennbar.

4.4 Die Bedeutung des kardiovaskulären Biomarkers ADMA in Bezug auf die COPD

Die vorliegende Arbeit zeigte darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen erhöhten ADMA-Werten und COPD. Der Zusammenhang zwischen erhöhten ADMA-Spiegeln und dem metabolischem Syndrom wurde 2011 von Palomo und Mitarbeitern bereits beschrieben. Auch ein Zusammenhang von erhöhten ADMA-Konzentrationen und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse konnte durch diverse Studien bereits bestätigt werden (Krempf et al. 2005, Meinitzer et al. 2007,

Böger et al. 2011, Lu et al. 2011, Palomo et al. 2011). Diese Beobachtungen unterstützen die Hypothese, dass erhöhte ADMA-Konzentrationen möglicherweise als Prädiktor der Mortalität der COPD dienen können.

In der vorliegenden Arbeit können signifikant höhere ADMA-Werten bei CB-/ COPD-Patienten als bei lungengesunden Kontrollen erfasst werden. Zwischen Personen ohne metabolisches Syndrom und mit können keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Zwischen CB-/ COPD-Patienten mit einem ABI>0,9 und Kontrollen mit ABI>0,9 können ebenfalls keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. CB-/ COPD-Patienten mit begleitendem metabolischen Syndrom zeigen die signifikant höchsten ADMA-Werte, gefolgt von CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom und Kontrollen mit metabolischem Syndrom. Die niedrigsten ADMA-Werte finden sich bei Kontrollen ohne metabolisches Syndrom.

Studienteilnehmer die nie geraucht haben weisen signifikant niedrigere ADMA-Konzentrationen auf als Raucher. Ferner zeigt sich ein signifikanter Anstieg der ADMA-Werte mit zunehmender Zahl an pack years. Dies weist auf einen Zusammenhang von erhöhten ADMA-Werten und dem Rauchen hin, welches als gefäßschädigender Risikofaktor bekannt ist.

Eine Vielzahl klinischer Studien befasst sich mit der Bedeutung von ADMA als klinisch relevanter Biomarker des kardiovaskulären Risikos. In den meisten Studien konnte ein statistisch signifikanter und unabhängiger Zusammenhang zwischen erhöhten ADMA-Spiegeln und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden (Krempel et al. 2005; Meinitzer et al. 2007; Böger et al. 2009; Böger et al. 2011; Lu et al. 2011). 2005 führten Schnabel und Mitarbeiter eine prospektive Kohorten Studie mit KHK-Patienten durch („AtheroGene study“). Bei 1874 wurden neben ADMA auch NT-pro-BNP, CRP und Kreatinin sowie traditionelle Risikofaktoren bestimmt und kardiovaskuläre Ereignisse im Laufe der nächsten 2,6+/-1,2 Jahre erfasst. Hierbei hatten NT-pro-BNP und ADMA den stärksten prädiktiven Wert, noch vor den traditionellen Risikofaktoren (Schnabel et al. 2005). In der vorliegenden Arbeit hatten COPD-Patienten mit einem ABI > 0,9 signifikant höhere ADMA-Werte als Kontrollen mit einem ABI > 0,9.

2004 untersuchten Eid und Mitarbeiter an 563 Männern höheren Alters (70 ± 6 Jahre) den Zusammenhang von ADMA, Obesitas und Rauchen. Es konnte eine signifikante Assoziation von ADMA und erhöhtem BMI festgestellt werden. Raucher hatten im Vergleich zu Nichtrauchern vorteilhafte ADMA-Werte (Eid et al. 2004). In der vorliegenden Arbeit konnte gegenteiliges festgestellt werden. Raucher hatten höhere ADMA-Werte als Studienteilnehmer die nie geraucht haben. Die höchsten ADMA-Konzentrationen konnten jedoch bei Ex-Rauchern erfasst werden, weshalb eine weitere Aufteilung anhand von pack years vorgenommen wurde. Dabei zeigte sich eine Korrelation von ADMA-Konzentration und pack years.

Im Jahre 2010 verglichen Koc und Mitarbeiter die ADMA-Werte von 30 normotensiven adipösen Personen mit 20 gesunden Kontrollpersonen (BMI 35 ± 4 vs 26 ± 3 kg/m², Taillenumfang 111 ± 11 vs 93 ± 10 cm). Im Vergleich zeigten sich signifikant erhöhte ADMA-Level bei der Obesitas-Gruppe. Es zeigte sich darüber hinaus eine signifikante Korrelation zwischen ADMA und dem Taillenumfang (Koc et al. 2010). 2011 konnten Palomo und Mitarbeiter ebenfalls signifikant erhöhte ADMA-Level bei Patienten mit metabolischem Syndrom nachweisen. Dazu stellten sie 48 Individuen mit metabolischem Syndrom (entsprechend ATP III Kriterien) 37 Kontrollen ohne metabolisches Syndrom gegenüber. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation von ADMA mit dem Taillenumfang, nicht jedoch mit den restlichen Komponenten des metabolischen Syndroms (Blutdruck, Hyperglykämie, erhöhte Triglyceride und HDL-Cholesterin) (Palomo et al. 2011). Dieses Ergebnis deutet auf einen Zusammenhang zwischen ADMA und metabolischem Syndrom hin, welcher auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden konnte: Lungengesunde ohne metabolisches Syndrom zeigten die niedrigsten ADMA-Spiegel, gefolgt von Lungengesunden mit metabolischem Syndrom und anschließend COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom. Die höchsten ADMA-Konzentrationen fanden sich bei COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der ADMA-Werte von Studienteilnehmern (sowohl Lungengesunde als auch COPD-Patienten) mit metabolischem Syndrom gegenüber solchen ohne festgestellt werden.

Der kardiovaskuläre Biomarker ADMA könnte also durchaus von prognostischer Relevanz in Bezug auf die COPD sein. Da insbesondere kardiovaskuläre

Komorbiditäten eine entscheidende Rolle in Hinblick auf die Mortalität von COPD-Patienten spielen, könnte ADMA als Marker des kardiovaskulären Risikos in diesem Kontext von Bedeutung sein und im Rahmen subklinischer Tests und zur Primärprävention zur Identifizierung von Hochrisiko-Patienten verwendet werden. Dies bleibt in weiteren Untersuchungen an anderen Kohorten zu klären.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich anhand der vorliegenden Arbeit feststellen:

1. Die Häufigkeit des metabolischen Syndroms bei Patienten mit CB/ COPD liegt nach 2,8 Jahren nahezu unverändert bei im Durchschnitt 47%, zeigt dabei aber eine Umverteilung innerhalb der GOLD Stadien mit Zunahme in den niedrigen Schweregraden.
2. Patienten mit CB/ COPD, die ein begleitendes metabolisches Syndrom aufweisen, zeigen einen weniger starken Abfall des FEV1.0-Wertes. Ferner kann bei CB/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom ein stärkerer Abfall der Dauer der täglichen körperlichen Aktivität verzeichnet werden, d.h. das metabolische Syndrom ist assoziiert mit einem geringeren Abfall an Aktivität. Dies könnte als protektiver Effekt des metabolischen Syndroms gewertet werden, was in weiteren Untersuchungen noch gezeigt werden müsste. Hinsichtlich der Marker der systemischen Inflammation und der CVD-Risikofaktoren können keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne metabolisches Syndrom ermittelt werden.
3. Im Verlauf von durchschnittlich 2,8 Jahren zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der Werte der Lungenfunktion in allen Schweregraden nach GOLD. Bei der zurückgelegten Gehstrecke im 6 MWT zeigt sich ebenfalls in allen GOLD-Stadien eine Verschlechterung. Hinsichtlich der Dauer der täglichen körperlichen Aktivität zeigt sich in den GOLD-Stadien I bis IV ein signifikanter Abfall. Bei den Parametern der systemischen Inflammation kann nur beim Fibrinogen-Wert ein signifikanter Anstieg bei Patienten mit CB sowie in den GOLD-Stadien II und IV beobachtet werden. Bei den Parametern des kardiovaskulären Risikos zeigt sich beim ABI eine signifikante Abnahme in den Schweregraden GOLD II und III, beim NT-pro-BNP-Wert in allen Schweregraden ein signifikanter Anstieg, beim BMI-Wert nur im GOLD-Stadium II eine signifikante Abnahme, beim FFMI-Wert in den GOLD-Stadien II – IV eine signifikante Abnahme und beim Adiponektin-Wert in den GOLD-Stadien I – IV ein signifikanter Anstieg.

4. Erhöhte ADMA-Konzentrationen finden sich insbesondere bei CB/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom und mit langjährigem Nikotinkonsum.

Es bedarf weiterer Untersuchungen, um den Zusammenhang von ADMA und COPD zu klären.

Abkürzungsverzeichnis

ABI: Ankle-Brachial-Index, Knöchel-Arm Index

ADMA: Asymmetrisches Dimethylarginin

ATS: American Thoracic Society

BCM: Body Cell Mass

BMI: Body-Mass-Index, stoffwechselaktive Körpermasse

CB: Chronische Bronchitis

Co: Kohlenmonoxid

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Bronchitis und Lungenemphysem

d: engl.: days, Tage

dl: Deziliter

ECM: Extrazelluläre Masse

ECW: Extrazelluläres Wasser

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ERS: European Respiratory Society

FEV1.0: Forciertes expiratorisches Volumen der ersten Sekunde, angegeben in Litern

FFM: Fettfreie Masse

FFMI: Fett-freie Masse Index

FM: Fettmasse

FVC: Forcierte Vitalkapazität, angegeben in Litern

GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease

He: Helium

hsCRP: high sensitivity C-reactive protein; hoch sensitives C- reaktives Protein

ICW: Intrazelluläres Wasser

ITGV: intrathorakales Gasvolumen, angegeben in Litern

kPa: Kilopascal

kg: Kilogramm

l: Liter

m: Meter

mg: Milligramm

min: Minuten

ml: Milliliter

mmHg: Millimeter Quecksilbersäule

mmol: Millimol

MW: Mittelwert

n: engl.: number, Anzahl

ng: Nanogramm

NT-pro-BNP: N-terminales pro brain natriuretic peptide

p: Signifikanzniveau

pg: Picogramm

PY: Pack years, Packungsjahre

RV: Residualvolumen, angegeben in Litern

SD: Standardabweichung

TLC: Totale Lungenkapazität, angegeben in Litern

V1: Visite 1

V2: Visite 2

VC: Vitalkapazität, angegeben in Litern

6MWD: 6-minute walk distance, im 6-Minuten-Gehtest zurückgelegte Gehstrecke

Literaturverzeichnis

Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Stuehlinger M, Tsao PS (2001) Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 88(10):1201-3.

Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X (2003) Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 21(2):347-60.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 120(16):1640-5.

Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodríguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM (2008) Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 300(2):197-208. doi: 10.1001/jama.300.2.197.

Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group (2005) The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 142(4):233-9.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories (2002) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 166(1):111-7.

Belza B, Steele BG, Hunziker J, Lakshminaryan S, Holt L, Buchner DM (2001) Correlates of physical activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs Res.* 50(4):195-202.

Black AE, Coward WA, Cole TJ, Prentice AM (1996) Human energy expenditure in affluent societies: an analysis of 574 doubly-labelled water measurements. *Eur J Clin Nutr.* 50(2):72-92.

Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Creutzig A, Alexander K, Frölich JC (1998) Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of

intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Am Coll Cardiol.* 32(5):1336-44.

Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC (1997) Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation.* 95(8):2068-74.

Böger RH, Endres HG, Schwedhelm E, Darius H, Atzler D, Lüneburg N, von Stritzky B, Maas R, Thiem U, Benndorf RA, Diehm C (2011) Asymmetric dimethylarginine as an independent risk marker for mortality in ambulatory patients with peripheral arterial disease. *J Intern Med.* 269(3):349-61.

Böger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, Wang TJ, Maas R, Benjamin EJ, Schulze F, Xanthakis V, Benndorf RA, Vasan RS (2009) Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation.* 119(12):1592-600.

Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM (2006) Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax.* 61:17-22.

Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD (1977) Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis.* 115(2):195-205.

Calverley P, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J (2007) Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 356:775-789.

Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, Dordelly L, Celli BR (2007) The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J.* 29(3):535-40.

Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, Ix JH, Burke GL, Liu K, Shea S (2010) The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 56(18):1506-12.

Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Seljeflot I (2004) Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism.* 53(12):1574-9.

Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF (2008) Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 31(1):204-12.

Fabbri LM, Rabe KF (2007) From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet.* 370(9589):797-9.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH (2002) Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 287(3):356-9.

Furchgott RF, Zawadzki JV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 288(5789):373-6.

- Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD (2004) Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 59(7):574-80.
- Garcia-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM; Estudi del Factors de Risc d'Agudització de la MPOC investigators (2003) Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 58(2):100-5.
- Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM (2006) Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 61(9):772-8.
- Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM (2007) Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 175(5):458-63.
- Garcia-Rio F1, Rojo B, Casitas R, Lores V, Madero R, Romero D, Galera R, Villasante C. (2012) Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest*. 142(2):338-46.
- GOLD Report 2013.
http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf [Stand 05.08.2013].
- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T (2001) Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 104(22):2673-8.
- Hunter GR, Larson-Meyer DE, Sirikul B, Newcomer BR (2006) Muscle metabolic function and free-living physical activity. *J Appl Physiol*. 101(5):1356-61.
- IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. <http://www.idf.org> [Stand 04.10.2013].
- Kirsten DK, Taube C, Lehnigk B, Jörres RA, Magnussen H (1998) Exercise training improves recovery in patients with COPD after an acute exacerbation. *Respir Med*. 92(10):1191-8.
- Krempf TK, Maas R, Sydow K, Meinertz T, Böger RH, Kähler J (2005) Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events. *Eur Heart J*. 26(18):1846-51.
- Koc F, Tokac M, Erdem S, Kaya C, Unlu A, Karabag T, Vatankulu MA, Demir K, Ayhan S, Kaya A (2010) Serum asymmetric dimethylarginine levels in normotensive obese individuals. *Med Sci Monit*. 16(11):CR536-9.
- Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, Sarc I, Jeric T, Zihlerl K, Kosnik M, Anker SD, Suskovic S (2011) Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2(2):81-86.

- Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP (1999) Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 160(6):1856-61.
- Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven GM, Cooke JP (2002) Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation.* 106(8):987-92.
- Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S (2006) Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J.* ;27:397-412.
- Lu TM, Chung MY, Lin MW, Hsu CP, Lin SJ (2011) Plasma asymmetric dimethylarginine predicts death and major adverse cardiovascular events in individuals referred for coronary angiography. *Int J Cardiol.* 153(2):135-40.
- Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J (2005) Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 26(4):720-35.
- Mador MJ, Kufel TJ (1992) Reproducibility of visual analog scale measurements of dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 146(1):82-7.
- Mador MJ, Rodis A, Magalang UJ (1995) Reproducibility of Borg scale measurements of dyspnea during exercise in patients with COPD. *Chest.* 107(6):1590-7.
- Manini TM, Everhart JE, Patel KV, Schoeller DA, Colbert LH, Visser M, Tylavsky F, Bauer DC, Goodpaster BH, Harris TB (2006) Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA.* 296(2):171-9.
- McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E (2002) The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med.* 136(12):873-83.
- Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, Halwachs-Baumann G, Boehm BO, Winkelmann BR, März W (2007) Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin Chem.* 53(2):273-83.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J (2005) Series "ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing" Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi Number 2 in this Series Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 26:319–38.
- Mittermayer F, Krzyzanowska K, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Sabeti S, Minar E, Müller M, Wolzt M, Schillinger M (2006) Asymmetric dimethylarginine predicts major

adverse cardiovascular events in patients with advanced peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26(11):2536-40.

Moebus S, Hanisch JU, Aidelburger P, Bramlage P, Wasem J, Jöckel KH (2007) Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the Metabolic Syndrome in primary healthcare: The German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovasc Diabetol.* 6;6:22.

Moy ML, Matthess K, Stolzmann K, Reilly J, Garshick E, Belza B, Steele BG, Hunziker J, Lakshminaryan S, Holt L, Buchner DM (2009) Free-living physical activity in COPD: assessment with accelerometer and activity checklist. *J Rehabil Res Dev.* 46(2):277-86.

Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF (2011) Systemic manifestations of COPD. *Chest.* 139(1):165-73.

Palomo I, Contreras A, Alarcón LM, Leiva E, Guzmán L, Mujica V, Icaza G, Díaz N, González DR, Moore-Carrasco R (2011) Elevated concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in individuals with metabolic syndrome. *Nitric Oxide.* 24(4):224-8.

Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Maas R, Boger RH, Tripepi G, Sesti G, Zoccali C (2005) Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 46(3):518-23.

Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R (2005) Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 171(9):972-7.

Polkey MI, Rabe KF (2009) Chicken or egg: physical activity in COPD revisited. *Eur Respir J.* 33:227-9.

Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC (1993) Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 16:5-40.

Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM (1998) CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 157(3 Pt 1):822-6.

Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM (2000) Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 101(16):1899-906.

Schaper M (2012) Verlauf der körperlichen Aktivität bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und die Auswirkung auf extrapulmonale Krankheitsmanifestationen. Medizinische Dissertation, Universität Hamburg

Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Jachmann N, Post F, Peetz D, Bickel C, Cambien F, Tiret L, Münzel T (2005) Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res.* 97(5):e53-9.

- Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers C, Wouters EF (2005) Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 82:53-9.
- Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM (1998) Weight Loss is a Reversible Factor in the Prognosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 157:1791-7.
- Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF (1993) Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis.* 147(5):1151-6.
- Steele BG, Holt L, Belza B, Ferris S, Lakshminaryan S, Buchner DM (2000) Quantitating physical activity in COPD using a triaxial accelerometer. *Chest.* 117(5):1359-67.
- Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boeger RH, Bode-Boeger SM, Kruszelnicka-Kwiatkowska O, Kokot F, Dubiel JS, Froelich JC (1999) Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 33(4):652-8.
- Sydow K, Hornig B, Arakawa N, Bode-Böger SM, Tsikas D, Münzel T, Böger RH (2004) Endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease and chronic hyperhomocysteinemia: potential role of ADMA. *Vasc Med.* 9(2):93-101.
- Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity (2003) Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation.* 107(24):3109-16.
- Valkonen VP, Päivä H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, Laaksonen R (2001) Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet.* 358(9299):2127-8.
- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S (1992) Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 20 Suppl 12:S60-2.
- Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, Wouters EF; COSMIC Study Group (2006) Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med.* 100(8):1349-55.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R (2013) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 187, No. 4, pp. 347-365.

- Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, Sørensen TI, Lange P (2006) Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 173(1):79-83.
- Vogelmeier C, Buhl R, Criece CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Petro W, Rabe K, Schultz K, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R, Worth H (2007) Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie*; 61:e1-40.
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G (2005) SERIES "ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING" Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi Number 3 in this Series Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.*; 26:511–522.
- Waschki B, Schaper M, Sack AL, Paasch K, Mueller KC, Feindt B, Holz O, Kirsten A, Kretschmar G, Meyer T, Magnussen H, Watz H (2010) Cardiovascular biomarkers in COPD patients during three years of follow-up. *ATS Poster 2010.*
- Waschki B¹, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H (2011) Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest.* 140(2):331-42. doi: 10.1378/chest.10-2521. Epub 2011 Jan 27.
- Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H (2008) Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med.* 177(7):743-51.
- Watz H, Waschki B, Kirsten A, Müller KC, Kretschmar G, Meyer T, Holz O, Magnussen H (2009a) The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest.* 136(4):1039-46.
- Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H (2009b) Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J.* 33(2):262-72. "Steps per day, minutes of at least moderate activity and physical activity level decreased with the clinical stages according to GOLD".
- Wegner RE, Jörres RA, Kirsten DK, Magnussen H (1994) Factor analysis of exercise capacity, dyspnoea ratings and lung function in patients with severe COPD. *Eur Respir J.* 7(4):725-9.
- WHO The global burden of disease: 2004 update published 2008.
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/ [Stand 04.10.2013].
- Wüst RC, Degens H (2007) Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2(3):289-300.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patienten-Charakteristika bei der Ausgangsuntersuchung – Aufteilung nach Schweregrad der COPD.....	28
Tabelle 2: Charakteristika des metabolischen Syndroms bei der Baseline-Untersuchung– Aufteilung nach Schweregrad der COPD	30
Tabelle 3: Charakteristika des metabolischen Syndroms bei der Follow-up-Untersuchung– Aufteilung nach Schweregrad der COPD	31

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: FEV1.0= Forciertes Einsekunden-Volumen [l] bei CB-/ COPD-Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: t-Test: 8,460 ($p<0,001$) und mit metabolischem Syndrom: t-Test: 4,843 ($p<0,001$). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit signifikant voneinander: F-Wert: 6,217 ($p=0,014$)...	32
Abbildung 2: ITGV= Intrathorakales Gas-Volumen [l] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up- Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: t-Test: -5,753 ($p<0,001$) und mit metabolischem Syndrom: t-Test: -4,581 ($p<0,001$). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit nicht signifikant voneinander: F-Wert: 0,635 ($p=0,427$).....	33
Abbildung 3: DLCO= CO-Diffusionskapazität [mmol/min/kPa] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: t-Test: 8,758 ($p<0,001$) und mit metabolischem Syndrom: t-Test: 4,459 ($p<0,001$). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit nicht signifikant voneinander: F-Wert: 2,381 ($p=0,125$).....	34
Abbildung 4: Dauer der körperlichen Aktivität [min/d] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: t-Test: 5,124 ($p<0,001$), keine Signifikanz für Patienten mit metabolischem Syndrom: t-Test: 1,380 ($p=0,172$). Die	

Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit signifikant voneinander: F-Wert: 5,673 ($p=0,019$)...35

Abbildung 5: Anzahl der Schritte pro Tag bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: t-Test: 7,102 ($p<0,001$) und mit metabolischem Syndrom: t-Test: 3,119 ($p=0,003$). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit nicht signifikant voneinander: F-Wert: 1,794 ($p=0,183$).....36

Abbildung 6: PAL= physical activity level bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: t-Test: 3,497 ($p=0,001$) und mit metabolischem Syndrom: t-Test: 3,426 ($p=0,001$). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit nicht signifikant voneinander: F-Wert: 0,075 ($p=0,785$).....37

Abbildung 7: 6MWD= im 6-Minuten-Gehtest zurückgelegte Gehstrecke [m] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: Z-Wert: -7,515 ($p<0,001$) und mit metabolischem Syndrom: Z-Wert: -5,621 ($p<0,001$). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit nicht signifikant voneinander: F-Wert: 0,131 ($p=0,718$).....38

Abbildung 8: hs-CRP [mg/l] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Keine statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: Z-Wert: -0,536 ($p=0,592$) oder mit metabolischem Syndrom: Z-Wert: -0,582 ($p=0,561$).....39

Abbildung 9: Fibrinogen [mg/dl] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: Z-Wert: -3,630 ($p<0,001$) und mit metabolischem Syndrom: Z-Wert: -4,190 ($p<0,001$).....40

Abbildung 10: ABI= Ankle-Brachial-Index bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der Median; blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches

Syndrom: Z-Wert: -2,028 (p=0,043) und mit metabolischem Syndrom: Z-Wert: -2,969 (p=0,003).....	41
Abbildung 11: NT-pro-BNP [pg/ml] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: Z-Wert: -3,677 (p<0,001), mit metabolischem Syndrom: Z-Wert: -4,161 (p<0,001).....	42
Abbildung 12: BMI= Body-Mass-Index [kg/m ²] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: t-Test: 2,553 (p=0,012), keine Signifikanz bei Patienten mit metabolischem Syndrom: t-Test: 1,662 (p=0,101). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit nicht signifikant voneinander: F-Wert: 0,693 (p=0,407).	43
Abbildung 13: FFMI= Fettfreie-Masse-Index bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: t-Test: 5,208 (p<0,001) und mit metabolischem Syndrom: t-Test: 3,460 (p=0,001). Die Veränderungen in den Mittelwerten unterscheiden sich zwischen Patienten ohne metabolisches Syndrom und mit nicht signifikant voneinander: F-Wert: 0,143 (p=0,706).	44
Abbildung 14: Adiponektin [ng/ml] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: Z-Wert: -5,108 (p<0,001) und mit metabolischem Syndrom: Z-Wert: -4,119 (p<0,001).....	45
Abbildung 15: Leptin [ng/ml] bei Patienten +/- metabolisches Syndrom bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: CB-/ COPD-Patienten ohne metabolisches Syndrom; rot: CB-/ COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom. Statische Signifikanz für Patienten ohne metabolisches Syndrom: Z-Wert: -1,999 (p=0,046), keine Signifikanz für Patienten mit metabolischem Syndrom Z-Wert: -1,053 (p=0,292).	46
Abbildung 16: FEV1.0= Forciertes Einsekunden-Volumen [l] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: t-Test: 3,723 (p=0,001), GOLD I: t-Test: 3,122 (p=0,004), GOLD II: t-Test: 5,273 (p<0,001), GOLD III: t-Test: 6,638 (p<0,001) und GOLD IV: t-Test: 4,366 (p<0,001). Zwischen den GOLD-Stadien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede: F-Wert: 0,097 (p= 0,983).	47

- Abbildung 17: ITGV= Intrathorakales Gas-Volumen [l] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: t-Test: -5,219 ($p < 0,001$), GOLD I: t-Test: -2,140 ($p = 0,041$), GOLD II: t-Test: -3,508 ($p = 0,001$), GOLD III: t-Test: -5,659 ($p < 0,001$) und GOLD IV: t-Test: -2,215 ($p = 0,039$). Zwischen den GOLD-Stadien zeigten sich signifikante Unterschiede: F-Wert: 2,713 ($p = 0,032$).48
- Abbildung 18: DLCO= CO-Diffusionskapazität [mmol/min/kPa] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: t-Test: 2,221 ($p = 0,036$), GOLD I: t-Test: 4,030 ($p < 0,001$), GOLD II: t-Test: 5,160 ($p < 0,001$), GOLD III: t-Test: 5,253 ($p < 0,001$) und GOLD IV: t-Test: 4,804 ($p < 0,001$). Zwischen den GOLD-Stadien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede: F-Wert: 1,540 ($p = 0,194$).49
- Abbildung 19: Dauer der körperlichen Aktivität [min/d] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: t-Test: 1,088 ($p = 0,292$), GOLD I: t-Test: 2,383 ($p = 0,026$), GOLD II: t-Test: 2,223 ($p = 0,032$), GOLD III: t-Test: 2,876 ($p = 0,008$) und GOLD IV: t-Test: 2,579 ($p = 0,018$). Zwischen den GOLD-Stadien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede: F-Wert: 0,386 ($p = 0,818$).50
- Abbildung 20: 6MWD= im 6-Minuten-Gehtest zurückgelegte Gehstrecke [m] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: Z-Wert: -3,189 ($p = 0,001$), GOLD I: Z-Wert: -4,217 ($p < 0,001$), GOLD II: Z-Wert: -4,940 ($p < 0,001$), GOLD III: Z-Wert: -4,379 ($p < 0,001$) und GOLD IV: Z-Wert: -4,132 ($p < 0,001$). Zwischen den GOLD-Stadien zeigten sich signifikante Unterschiede: F-Wert: 13,048 ($p < 0,001$).51
- Abbildung 21: hs-CRP [mg/l] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilig Median; blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: Z-Wert: -1,415 ($p = 0,157$), GOLD I: Z-Wert: -0,671 ($p = 0,502$), GOLD II: Z-Wert: -0,133 ($p = 0,894$), GOLD III: Z-Wert: -0,011 ($p = 0,991$) und GOLD IV: Z-Wert: -1,054 ($p = 0,292$).52
- Abbildung 22: Fibrinogen [mg/dl] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: Z-Wert: -2,415 ($p = 0,016$), GOLD I: Z-Wert: -1,604 ($p = 0,109$), GOLD II: Z-Wert: -3,094 ($p = 0,002$), GOLD III: Z-Wert: -1,687 ($p = 0,092$) und GOLD IV: Z-Wert: -3,048 ($p = 0,002$).53
- Abbildung 23: ABI= Ankle-Brachial-Index in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der Median; blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: Z-Wert: -0,241 ($p = 0,809$), GOLD I: Z-Wert: -1,532 ($p = 0,125$), GOLD II: Z-Wert: -2,446 ($p = 0,014$), GOLD III: Z-Wert: -1,979 ($p = 0,048$) und GOLD IV: Z-Wert: -1,460 ($p = 0,144$).54

Abbildung 24: NT-pro-BNP [pg/ml] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: Z-Wert: -2,100 (p=0,036), GOLD I: Z-Wert: -2,726 (p=0,006), GOLD II: Z-Wert: -2,540 (p=0,011), GOLD III: Z-Wert: -2,065 (p=0,039) und GOLD IV: Z-Wert: -3,075 (p=0,002).	55
Abbildung 25: BMI= Body-Mass-Index [kg/m ²] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: t-Test: 0,749 (p=0,461), GOLD I: t-Test: 0,878 (p=0,387), GOLD II: t-Test: 2,766 (p=0,008), GOLD III: t-Test: 0,253 (p=0,802) und GOLD IV: t-Test: 1,467 (p=0,154). Zwischen den GOLD-Stadien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede: F-Wert: 0,734 (p= 0,570).	56
Abbildung 26: FFMI= Fettfreie-Masse-Index in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte (MW); blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: t-Test: 1,968 (p=0,060), GOLD I: t-Test: 1,977 (p=0,058), GOLD II: t-Test: 3,030 (p=0,004), GOLD III: t-Test: 2,468 (p=0,020) und GOLD IV: t-Test: 3,189 (p=0,004). Zwischen den GOLD-Stadien zeigten sich keine signifikante Unterschiede: F-Wert: 1,434 (p= 0,226).	57
Abbildung 27: Adiponektin [ng/ml] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: Z-Wert: -1,305 (p=0,192), GOLD I: Z-Wert: -4,165 (p<0,001), GOLD II: Z-Wert: -3,515 (p<0,001), GOLD III: Z-Wert: -3,016 (p=0,003) und GOLD IV: Z-Wert: -2,330 (p=0,020).	58
Abbildung 28: Leptin [ng/ml] in den einzelnen GOLD-Stadien bei der Baseline- und bei der Follow-up-Untersuchung; angegeben ist der jeweilige Median; blau: Baseline-Werte (2006); rot: Follow-up-Werte (2009). CB: Z-Wert: -0,121 (p=0,904), GOLD I: Z-Wert: -1,806 (p=0,071), GOLD II: Z-Wert: -1,179 (p=0,238), GOLD III: Z-Wert: -0,288 (p=0,773) und GOLD IV: Z-Wert: -1,156 (p=0,248).	59
Abbildung 29: ADMA bei Kontrollen vs. COPD-Patienten 2009; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte. Mann-Whitney-U-Test: 3354,5 (p=0,00).	60
Abbildung 30: ADMA und COPD + ABI > 0,9; angegeben sind die jeweiligen Mittelwerte. Mann-Whitney-U-Test für ABI: 3483,0 (p=0,58). Mann-Whitney-U-Test für Kontrollen vs. COPD: 2045,5 (p=0,002).	61
Abbildung 31: ADMA bei Patienten ohne vs. Mit metabolischem Syndrom; angegeben sind die Mediane. Mann-Whitney-U-Test: 4835,0 (p=0,426).	61
Abbildung 32: ADMA bei Kontrollen und COPD-Patienten ohne vs. mit metabolischem Syndrom; angegeben sind die jeweiligen Mediane. Kruskal-Wallis-Test: 13,761 (p=0,003).	62
Abbildung 33: ADMA und Raucherstatus; angegeben ist der Median. Kruskal-Wallis-Test: 8,176 (p=0,017).	63

Abbildung 34: ADMA und Packungsjahre (pack years); angegeben ist der Median.

Kruskal-Wallis-Test: 13,578 (p=0,001).....64

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Magnussen möchte ich für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit der Durchführung des Projektes am Pneumologischen Forschungsinstitut und die Betreuung der Arbeit danken.

Mein Dank gilt auch meinem Betreuer Herrn PD Dr. Watz, der mich an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt hat. Auch möchte ich mich für die geduldige Unterstützung beim Erstellen der Dissertationsschrift bei Herrn PD Dr. Watz bedanken.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. Waschki für die Mitarbeit bei der Durchführung dieses Projektes und Frau Kirsten Paasch für ihre tatkräftige Unterstützung.

Herrn Sven Buth verdanke ich die statistische Auswertung. Den Mitarbeitern des Pneumologischen Forschungsinstitutes möchte ich für ihre stetige Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Klärung von Fragen oder Problemen danken. Ebenso möchte ich mich bei allen Beteiligten für die Durchführung der Ausgangsuntersuchung bedanken, ohne die eine longitudinale Beobachtung überhaupt nicht möglich gewesen wäre.

Dem Verein zur Förderung der Lungenforschung am Krankenhaus Großhansdorf möchte ich für ihre tatkräftige und umfangreiche Unterstützung danken.

Zuletzt möchte ich meiner Familie für die langjährige Unterstützung während des Studiums und der Promotion danken.

Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: