

Aus der Klinik für Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Zusammenhänge zwischen pulmonaler Obstruktion und metabolischem
Syndrom bei selbstständig und zu Hause lebenden Senioren**

-

Eine Analyse im Rahmen der Berliner Altersstudie II (BASE II)

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nikolaus Buchmann

aus Memmingen

Datum der Promotion: 14.02.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theoretische Grundlagen	4
2.1	Die Berliner Altersstudie und die Berliner Altersstudie II	4
2.2	Pulmonale Obstruktion	5
2.2.1	Allgemeine Hintergründe.....	5
2.2.2	Prävalenz der pulmonalen Obstruktion.....	6
2.2.3	Pathomechanismus der pulmonalen Obstruktion.....	7
2.2.4	Pulmonal obstruktive Erkrankungen.....	8
2.2.5	Lungenveränderung im Alter	17
2.3	Das metabolische Syndrom.....	20
2.3.1	Allgemeine Hintergründe.....	20
2.3.2	Prävalenz des metabolischen Syndroms	22
2.3.3	Pathomechanismus des metabolischen Syndroms	23
2.3.4	Das metabolische Syndrom als Krankheitsbild	25
2.3.5	Das metabolische Syndrom im Alter	25
3	Fragestellung	27
4	Material und Methoden	29
4.1	Beschreibung der Stichprobe	29
4.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	30
4.1.2	Raucherstatus	32
4.1.3	Statintherapie	32
4.2	Berliner Altersstudie II.....	33
4.2.1	Rekrutierung der Studienteilnehmer	33
4.2.2	Ablauf der Berliner Altersstudie II	33
4.3	Spirometrie.....	35
4.3.1	Allgemeine Hintergründe.....	35
4.3.2	Messmethode	37
4.3.3	Messparameter	38
4.3.4	Durchführung der Spirometrie	39

4.3.5	Auswertung der Spirometrie	40
4.4	Das metabolische Syndrom.....	42
4.4.1	Laboruntersuchungen.....	42
4.4.2	Bestimmung des Taillenumfangs.....	43
4.4.3	Blutdruckmessungen.....	43
4.4.4	Definition der Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms innerhalb der Berliner Altersstudie II	44
4.4.5	Statistische Verfahren	44
5	Ergebnisse	46
5.1	Pulmonale Obstruktion	46
5.1.1	Verteilung der spirometrischen Qualitätsgrade	46
5.1.2	Verteilung der Lungenvolumina	49
5.1.3	Prävalenz von pulmonaler Obstruktion	52
5.1.4	Häufigkeit neu diagnostizierter pulmonaler Obstruktion und Häufigkeit antiobstruktiver Therapie	54
5.2	Das metabolische Syndrom.....	57
5.2.1	Prävalenz des metabolischen Syndroms	57
5.2.2	Ergebnisse der Taillenumfangsmessung.....	58
5.2.3	Ergebnisse der Blutdruckmessungen	59
5.2.4	Verteilung der Triglycerid-Werte	60
5.2.5	Verteilung der Nüchternblutglukosespiegel.....	60
5.2.6	Verteilung der HDL-Werte	61
5.2.7	Abhängigkeit von Faktoren des metabolischen Syndroms untereinander.....	63
5.3	Kovariablen	66
5.3.1	Raucherstatus	66
5.3.2	Statintherapie	67
5.3.3	Lungenvolumina in Abhängigkeit von Simvastatintherapie und Raucherstatus	68
5.4	Zusammenhänge zwischen metabolischem Syndrom und pulmonaler Obstruktion.....	70
5.4.1	Obstruktion nach den GOLD-Richtlinien und metabolisches Syndrom.....	70

5.4.2	Obstruktion nach Hardie et al. und metabolisches Syndrom.....	71
5.4.3	Obstruktion nach DAL-Kriterien und metabolisches Syndrom.....	72
5.4.4	Zusammenhänge zwischen Lungenvolumina und Faktoren des metabolischen Syndroms	72
5.4.5	Multivariate Regressionsanalyse zwischen Faktoren des metabolischen Syndroms und Obstruktion nach GOLD, Hardie et al. und DAL	76
6	Diskussion	78
6.1	Probandenkollektiv der Berliner Altersstudie.....	78
6.1.1	Bewertung des Gesundheitszustandes des Probandenkollektivs der Berliner Altersstudie II	78
6.1.2	Raucherstatus im Vergleich zur Normalbevölkerung.....	78
6.1.3	Bewertung der Ausschlusskriterien vorangegangener Studien.....	80
6.1.4	Bewertung der Stichprobenauswahl innerhalb des Probandenkollektivs der Berliner Altersstudie II anhand des spirometrischen Qualitätsgrades	81
6.2	Pulmonale Obstruktion	82
6.2.1	Diskussion über Spirometrie als Messmethode für pulmonale Obstruktion im Alter	82
6.2.2	Diskussion über die verschiedenen Definitionskriterien einer pulmonalen Obstruktion.....	83
6.2.3	Prävalenz von pulmonaler Obstruktion nach verschiedenen Definitionskriterien	84
6.2.4	Diskussion über die Aussage bezüglich COPD.....	85
6.2.5	Über- bzw. Unterdiagnostiziertheit im internationalen Vergleich.....	86
6.2.6	Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion und Statintherapie.....	87
6.2.7	Diskussion über die Sinnhaftigkeit eines spirometrischen Screenings der Bevölkerung.....	89
6.3	Das metabolische Syndrom.....	90
6.3.1	Diskussion über das Konzept des metabolischen Syndroms	90
6.3.2	Prävalenz des metabolischen Syndroms im nationalen und internationalen Vergleich.....	93

6.3.3	Faktoren des metabolischen Syndroms im internationalen und nationalen Vergleich	94
6.4	Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und dem metabolischen Syndrom.....	95
6.4.1	Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion nach GOLD, Hardie und DAL mit dem metabolischen Syndrom	95
6.4.2	Zusammenhang zwischen Lungenvolumina und dem metabolischen Syndrom.....	96
6.4.3	Abhängigkeit der pulmonalen Obstruktion von Faktoren des metabolischen Syndroms	97
6.4.4	Zusammenfassung der Verknüpfungspunkte zwischen Lungenfunktion und metabolischem Syndrom.....	99
6.5	Zusammenfassung.....	100
7	Abkürzungsverzeichnis	103
8	Abbildungsverzeichnis.....	109
9	Tabellenverzeichnis.....	111
10	Literaturverzeichnis.....	114
11	Anhang	124

Relation between metabolic syndrome and its components with airflow obstruction - an investigation within the Berlin Aging Study-II (BASE-II).

Buchmann Nikolaus

Introduction: Earlier studies suggested a common pathomechanism for the metabolic syndrome (MetS) and airflow obstruction (AO). One of several causal links is systemic inflammation. One of the aims within the Berlin Aging Study II was to detect common aspects of the MetS and AO.

Method: A total of 1075 subjects were analyzed (women= 57%, men=43%, 218 young, 857 old). AO was detected by pre-bronchodilator spirometry and diagnosed according to the LLN-criteria ($FEV_1/FVC < LLN$), GOLD-criteria ($FEV_1/FVC < 70\%$) and the age-adjusted Hardie-criteria. MetS was diagnosed according to the IDF/AHA/NHLB criteria (2009).

Results: 43.5% of our measurements met the GOLD spirometry quality criteria. The prevalence of AO within the older group was between 7.3% and 21.3% depending on the criteria used and 5% within the younger group (criteria independent). The prevalence of MetS was 29.7% in older women and 37.2% in older men, and 13.3% in younger men (0% in women). The prevalence of MetS was nearly 40% in older subjects with AO. Several characteristics of MetS such as triglyceride levels, fasting glucose levels and abdominal obesity were found to be significantly associated with the diagnosis of AO in men.

Conclusion: Prevalence of MetS and AO was high in subjects of the Berlin Aging Study II. Determinants of the MetS could be shown to be also associated with AO. Screening subjects with AO for MetS could be a sufficient tool to prevent cardiac disease. In the longitudinal view changes in lungfunction and metabolic parameters will be interesting topics.

Zusammenhänge zwischen pulmonaler Obstruktion und metabolischem Syndrom bei selbstständig und zu Hause lebenden Senioren - Eine Analyse im Rahmen der Berliner Altersstudie II (BASEII)

Buchmann Nikolaus

Einleitung: Frühere Studien geben Hinweise darauf, dass es gemeinsame Pathomechanismen bei der Entstehung von pulmonaler Obstruktion und metabolischem Syndrom geben könnte. Einer dieser Verknüpfungspunkte könnte die systemische Inflammation darstellen. Ziel der Datenanalyse innerhalb der Berliner Altersstudie II war es, gemeinsame Faktoren von pulmonaler Obstruktion und dem metabolischen Syndrom herauszufinden.

Methoden: Insgesamt wurden 1075 Probanden untersucht (Frauen = 57%, Männer = 43%, junge Probanden = 218, alte Probanden = 857). Pulmonale Obstruktion wurde durch prä-bronchodilatatorische Spirometrie erhoben und jeweils gemäß der Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga (DAL), nach den Kriterien der GOLD-Initiative und altersadaptiert wie durch Hardie et al. beschrieben diagnostiziert. Die Definition des metabolischen Syndroms erfolgte nach den 2009 erschienenen Kriterien der IDF/AHA/NHLBI.

Ergebnisse: 43,5% unserer spirometrischer Messungen erfüllten die GOLD-Kriterien eines guten Qualitätsgrades. Die Prävalenz einer pulmonalen Obstruktion war je nach angewandter Definition zwischen 7,3-21,3% bei den älteren Probanden, 5% bei den jüngeren Probanden, unabhängig von der jeweiligen Definition. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms befand sich bei älteren Probanden im Bereich zwischen 29,7% bei Frauen, 37,2% bei Männer und 13,3% bei Männern in der jungen Probandengruppe (0% in der Gruppe der jungen Frauen).

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms lag bei knapp 40% bei älteren Probanden mit pulmonaler Obstruktion. Diverse Faktoren des metabolischen Syndroms konnten in dieser Arbeit in Verbindung mit pulmonaler Obstruktion bzw. Lungenvolumina gebracht werden, insbesondere Triglyceridspiegel, Nüchternglukosespiegel und abdominelle Adipositas bei älteren Männern.

Schlussfolgerung: Innerhalb der Auswertung im Rahmen der Berliner Altersstudie II sahen wir eine hohe Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Probanden mit pulmonaler Obstruktion.

Ein Screening von Personen mit pulmonaler Obstruktion auf metabolisches Syndrom könnte ein sinnvolles Werkzeug darstellen, um kardiale Erkrankungen zu verhindern. Im weiteren Verlauf wird bei der longitudinalen Betrachtung der Studienteilnehmer innerhalb der Berliner Altersstudie II interessant sein, wie sich diese Faktoren im höheren Alter verändern.

1 Einleitung

Mit der Fragestellung, ob eine pulmonale Obstruktion bzw. die Verringerung der Lungenvolumina FEV1 und FVC in Verbindung mit kardiovaskulären Erkrankungen steht, beschäftigte sich in den letzten Jahren eine Vielzahl von Forschungsgruppen. Einen gesonderten Stellenwert nimmt dabei das metabolische Syndrom als Symptomkomplex kardiovaskulärer Risikofaktoren ein. Mittlerweile gilt als anerkannt, dass ein erhöhter Funktionsverlust der Lunge sowohl mit kardiovaskulären Erkrankungen als auch mit einer allgemeinen Mortalitätserhöhung assoziiert ist.¹⁻³

Eine systematische Analyse von Hansell et al. zeigte, dass die Hälfte aller Studienteilnehmer mit einer bekannten COPD auf Grund eines kardialen Geschehens verstirbt.⁴ In einer epidemiologischen Metaanalyse von 1861 Studienteilnehmern zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr im Rahmen der NHANES-Studie durch Sin et al. konnte ein verringerter FEV1-Wert unabhängig von Alter, Geschlecht oder Raucherstatus als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse gesehen werden.⁵ Weiter zählt das Verhältnis FEV1/FVC bzw. FEV1/FEV6 als Marker für kardiovaskuläres Risiko.⁶ Durch diesen Index können obstruktive und restriktive Lungenfunktionseinschränkungen erkannt und voneinander abgegrenzt werden.

Auch einzelne kardiovaskuläre Risikofaktoren stehen sowohl bei Rauchern als auch bei Nichtrauchern in Verbindung mit Veränderungen der Lungenfunktion. So geht die gestörte Glukosetoleranz ebenso wie der Typ II Diabetes mit einer pulmonalen Funktionseinschränkung einher.^{7,8} Die ebenfalls mit kardiovaskulärem Risiko assoziierte abdominale Adipositas findet sich gehäuft bei Studienteilnehmern mit verminderten Lungenvolumina.⁹ Uneinheitlich stellt sich die Datenlage bezüglich arterieller Hypertonie und Lungenfunktionsparametern in der Literatur dar. Eine Analyse von 375 Männern ohne antihypertensive Medikation zwischen dem 55. und 68. Lebensjahr durch Engström et al. registrierte einen inversen Zusammenhang zwischen systolischem bzw. diastolischem Blutdruck und Parametern der Lungenfunktion.¹⁰ Andere Studien sahen hier keine signifikanten Interaktionen.¹¹

Hinsichtlich der Blutfettwerte ergaben sich ebenfalls abweichende Studienergebnisse. Obwohl bereits einige Studien ein erniedrigtes Cholesterin mit verschlechterten Lungenfunktionsparametern in Verbindung brachten, zeigte eine Studie von Cirillo et al. aus dem Jahr 2002 an 18162 Studienteilnehmern der NYHANES III-Studie eine Verschlechterung der Lungenfunktion bei erhöhten Cholesterinwerten. Ebenso stellte u.a. diese Studie den Zusammenhang zwischen erhöhtem LDL-Cholesterin Serumspiegel (LDL) und erniedrigtem

HDL-Cholesterin Serumspiegel (HDL) mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion her und bestätigte somit Daten der bestehenden Literatur.^{12,13}

Die pathomechanistische Interaktion zwischen Herz-Kreislauf Erkrankungen und eingeschränkter Lungenfunktion wird in Verbindung mit einer systemischen Inflammation gesehen. Es konnte unter anderem an Probanden mit einer leichten oder mittelschweren Obstruktion bei COPD nachgewiesen werden, dass CRP, Fibrinogen und weitere Marker einer systemischen Inflammation ebenso wie das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht waren.^{14,15} Neuere Arbeitshypothesen gehen davon aus, dass dieser systemische Entzündungsprozess langfristig zu einer Schädigung der Gefäße führt. Eickhoff et al. wiesen eine signifikante Verringerung der Fähigkeit zur Vasodilatation der Brachialarterie bei Studienteilnehmern mit einer chronisch pulmonalen Obstruktion nach. Sowohl ein niedriger FEV1-Wert als auch erhöhte Entzündungsparameter wurden als unabhängige Prädiktoren für eine eingeschränkte Vasodilatation aufgefunden.¹⁶

Man geht davon aus, dass das metabolische Syndrom, also die Kombination aus den Risikofaktoren erniedrigter HDL-Spiegel, erhöhter Triglycerid-Spiegel, erhöhter systolischer und diastolischer Blutdruck, abdominelle Adipositas und Insulinresistenz einen besonderen Einfluss auf die Lungenfunktion haben könnte.^{17,18} Hierbei stehen nicht nur Verringerungen der einzelnen Lungenvolumina, sondern auch obstruktive oder restriktive Veränderungen im Vordergrund.¹⁹

Unklar bleibt, ob neben den Berührungspunkten zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Lungenfunktionseinschränkungen ein gemeinsamer Pathomechanismus speziell mit dem Krankheitsbild metabolisches Syndrom besteht. Watz et al. sahen in ihrer Studie von 2009 einen deutlichen Zusammenhang zwischen COPD und dem metabolischen Syndrom. Hier erkannten die Autoren erhöhte Werte der systemischen Inflammation bei Studienteilnehmern mit metabolischem Syndrom und COPD, so dass diese Inflammation als Grundlage für die Entstehung beider Erkrankungen angenommen werden könnte.²⁰ Andere Studien fanden in der abdominellen Adipositas das Bindeglied zwischen dem metabolischen Syndrom und der pulmonalen Funktionseinschränkung.^{21,22} Mit der Insulinresistenz ergibt sich ein weiterer gemeinsamer Verknüpfungspunkt, der ein gehäuftes Auftreten von pulmonaler Funktionseinschränkung und dem metabolischen Syndrom erklären könnte.^{23,24} Insbesondere gelang der Nachweis, dass Diabetes mellitus mit einer Erniedrigung von FEV1 und FVC einhergehen sowie mit einer Verminderung der Alveolarwandintegrität assoziiert sein kann.²⁵

Abbildung 1 gibt einen Überblick über mögliche Zusammenhänge zwischen dem metabolischen Syndrom, der pulmonalen Funktionseinschränkung und Arteriosklerose. Hier wird auch die Regulation von zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen („Vorläuferzellen“, die aus

pluripotenten Stammzellen z.B. des Knochenmarks entstehen) beschrieben. Endotheliale Dysfunktion und die Änderung der zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen wurden sowohl bei metabolischem Syndrom als auch bei Arteriosklerose und Lungenfunktionseinschränkung beobachtet.²⁶⁻²⁸ Ein gemeinsamer Entstehungsweg dieser Erkrankungen durch eine endotheliale Dysfunktion wäre denkbar. Endotheliale Progenitorzellen sind an der Neovaskularisation von Gefäßen beteiligt. Die Veränderung der Zusammensetzung bzw. Menge dieser Zellen im Knochenmark und Blutsystem wird als Mechanismus für Krankheitsentstehung und –fortschritt beschrieben.²⁹ Daraus ergibt sich die Hypothese, dass eine Reduktion der Anzahl oder Funktion endothelialer Progenitorzellen im Alter zu einer endothelialen Dysfunktion beitragen kann. Diese könnte dann neben der systemischen Inflammation einen gemeinsamen Entstehungsweg von metabolischem Syndrom, Arteriosklerose und Lungenfunktionseinschränkung erklären. Trotz dieses möglichen gemeinsamen Pathomechanismus ließen sich Parameter der Lungenfunktion in einigen Erhebungen nicht in Verbindung mit dem metabolischen Syndrom bringen. Hier waren zum Teil nur einzelne Parameter dieses Symptomkomplexes mit einer Verringerung von Lungenparametern bzw. obstruktiven oder restriktiven Lungenveränderungen assoziiert.¹⁸

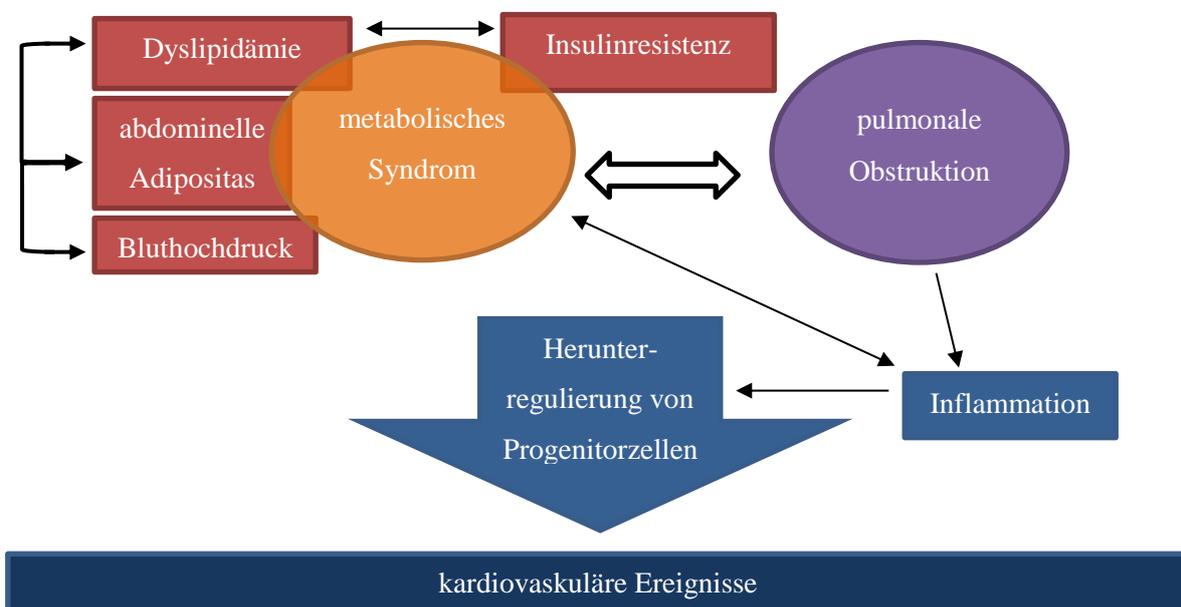


Abbildung 1: Möglicher pathomechanistischer Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom, kardiovaskulärem Risiko und Lungenfunktion angelehnt an Tiengo et al.³⁰ Das metabolische Syndrom als Symptomkomplex aus Dyslipidämie, abdomineller Adipositas, Insulinresistenz und arterieller Hypertonie kann ebenso wie die pulmonale Obstruktion über Inflammation und Herunterregulierung von Progenitorzellen zu kardiovaskulären Ereignissen führen. Diese Mechanismen könnten auch die Bindeglieder zwischen diesen beiden Erkrankungen darstellen.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Die Berliner Altersstudie und die Berliner Altersstudie II

Bei der Berliner Altersstudie II (BASE II) handelt es sich um eine multidisziplinäre Untersuchung der Berliner Bevölkerung. Die erste Berliner Altersstudie (BASE) datierte aus dem Jahr 1990. Die Intensivstichprobe war eine Untersuchung von insgesamt 514 Studienteilnehmern im höheren und sehr hohen Alter (70-100 Jahre alt). Es wurde in insgesamt 14 Sitzungen der Studienschwerpunkt auf die Themen „Multimorbidität“ und „hohes Alter“ gelegt. Als Längsschnittstudie angelegt fanden im weiteren Verlauf in regelmäßigen Abständen bis zum Jahr 1993 Nachuntersuchungen der Studienteilnehmer statt.³¹

Die Berliner Altersstudie II legt nun den Schwerpunkt auf das Thema Krankheitsentstehung und setzt hierzu eine Gruppe älterer Studienteilnehmer (Probanden ab dem 60. Lebensjahr) in Relation zu einer jungen Kontrollgruppe (20-36 Jahre alt). Inhaltliche Schwerpunkte bilden kognitive Veränderungen im Alter, die sozioökonomische und biologische Lebenssituation, Gesundheit sowie genetische Aspekte. Um dieses umfassende Ziel zu erreichen, sind neben der Forschungsgruppe Geriatrie der Charité, die sich insbesondere den Themengebieten objektive Gesundheit, funktionelle Kapazität und subjektive Gesundheit widmet, die in Abbildung 2 aufgeführten Projektgruppen beteiligt.

Die insgesamt 2200 eingeladenen Studienteilnehmer sollen im Rahmen einer follow-up Analyse später erneut untersucht werden. BASE II ist so als multidisziplinäre Längsschnittstudie angesetzt, die breite Interdisziplinarität soll dabei verschiedene Sichtweisen miteinander in Verbindung setzen. Die jeweiligen Untersuchungen können so auch in verschiedenen Altersstadien der Studienteilnehmer vorgenommen werden. Ein Vergleich zu den Untersuchungsergebnissen der Berliner Altersstudie und somit eine Gegenüberstellung heutiger und damaliger Gesundheit ist ebenfalls geplant.

Eine Besonderheit stellt die Gruppe der jüngeren Probanden dar. Durch deren Einschluss wird nicht nur ein direkter Vergleich der verschiedenen Altersgruppen gegeben, sondern es sollen auch Mechanismen von Krankheitsentstehung untersucht werden. Die vom Max-Planck-Institut (MPI) für molekulare Genetik durchgeführten genetischen Assoziationsstudien dienen dabei als zielführende Erweiterung. So sollen auch neue Biomarker für Alterungsprozesse identifiziert werden. Durch die Angliederung des Deutschen Instituts für Wirtschaftsforschung wird schließlich ein Abgleich mit zahlreichen sozialen, ökonomischen und psychologischen Daten ermöglicht.



Abbildung 2: An der Berliner Altersstudie II (BASE II) beteiligte Institutionen, und deren Aufgabenschwerpunkte

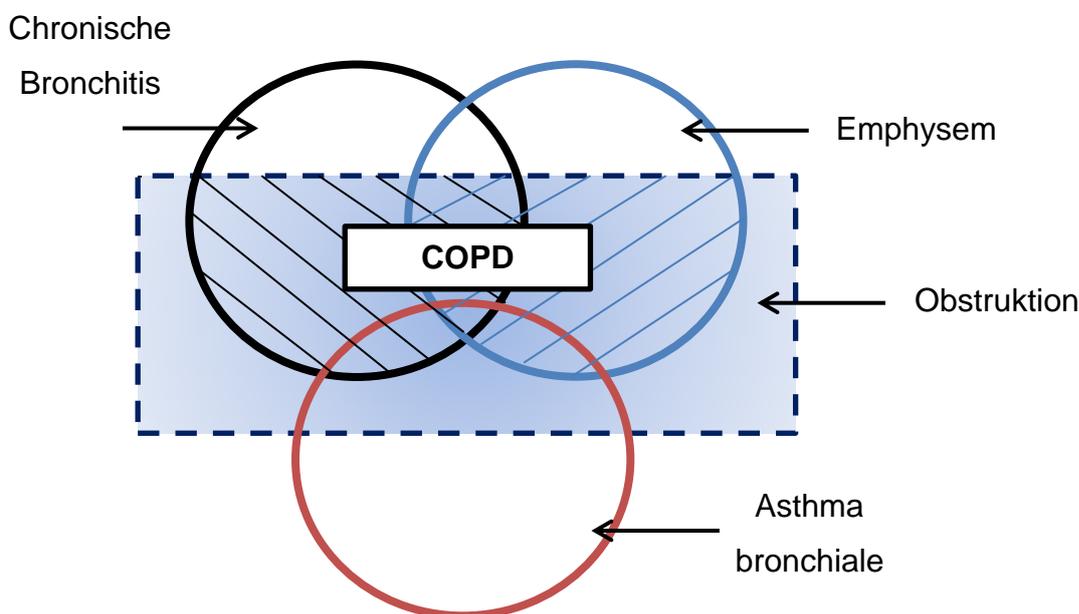
2.2 Pulmonale Obstruktion

2.2.1 Allgemeine Hintergründe

Bei ca. 90 Prozent aller Lungenfunktionsstörungen handelt es sich um obstruktive Veränderungen. In den Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DAL) ist die pulmonale Obstruktion als eine Einengung bzw. Verlegung der Atemwege, die im Rahmen verschiedener Lungenerkrankungen auftritt, definiert.³² Der Luftstrom vermindert sich hierbei insbesondere auf Grund einer Abnahme der Lungenelastizität und damit einhergehender Verringerung des endexpiratorischen Drucks innerhalb der Lunge oder durch eine Erhöhung des Atemwegswiderstandes. Die wesentlichen Erkrankungen, die mit einer Obstruktion der Lunge einhergehen, sind dabei das Lungenemphysem, Asthma bronchiale, die chronische obstruktive Bronchitis und die Bronchiektasie.

Häufig treten diese Lungenveränderungen als gemischtes Krankheitsbild auf. Deshalb werden im Allgemeinen die chronisch obstruktive Bronchitis, das Lungenemphysem und deren

Kombination unter dem Begriff COPD zusammengefasst. Abbildung 3 zeigt schematisch den Zusammenhang von pulmonaler Obstruktion und den hiermit im Wesentlichen assoziierten Erkrankungen. Mehrheitlich verursachen exogene Einflüsse diese Erkrankungen, wobei der Zigarettenkonsum, die zivilisatorische Luftverschmutzung und Allergene im Vordergrund stehen. Es sind u.a. auch Berufserkrankungen differentialdiagnostisch zu erwägen. Neben den genannten können in selteneren Fällen auch andere Erkrankungen wie die zystische Fibrose, eine Bronchialwandinstabilität oder extrathorakale Einengungen zu einer obstruktiven Veränderung der Lunge führen.



COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Abbildung 3: Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion, COPD, Asthma bronchiale, chronischer (obstruktiver) Bronchitis und Lungenemphysem angelehnt an Ullmer et al.³³ Die Schnittmenge aus Obstruktion mit chronischer Bronchitis und Emphysem stellt das Krankheitsbild COPD dar. Eine obstruktive Komponente findet sich ebenfalls beim Asthma bronchiale.

2.2.2 Prävalenz der pulmonalen Obstruktion

Die Prävalenz der pulmonalen Obstruktion in der Bevölkerung ist nicht genau bekannt. Aktuelle Schätzungen der WHO besagen, dass weltweit ca. 64 Millionen Menschen an COPD und weitere 235 Millionen an Asthma bronchiale erkrankt sind.^{34,35} In der BOLD-Studie von 2007 wurden weltweit Prävalenzdaten der COPD ermittelt. Diese schwanken je nach Region, Alter und

Geschlecht zwischen ca. 6% und 33%.³⁶ Damit gehört die COPD zu den häufigsten chronischen Erkrankungen überhaupt. Prävalenzschätzungen für Deutschland vermuten, dass 10-15% der erwachsenen Bevölkerung unter einer COPD und ca. 5% unter Asthma leiden.³⁷ Genaue Daten bzw. Prävalenzangaben für das höhere Alter sind nur unzureichend verfügbar.

2.2.3 Pathomechanismus der pulmonalen Obstruktion

Pathomechanismen, die zu einer intermittierenden oder chronischen Obstruktion der Atemwege führen, unterscheiden sich dabei, was insbesondere in der Gegenüberstellung von Asthma und COPD ersichtlich ist. Ebenso variiert die klinische Ausprägung stark. Eine vereinfachte Darstellung der Entstehungsmechanismen pulmonaler Obstruktion zeigt Abbildung 4. Grundlegend bewirkt stets eine auslösende Noxe eine Zunahme des Atemwegwiderstandes und infolgedessen eine direkte Obstruktion (Allergene, etc.) oder eine permanente Obstruktion, die sich über Jahre entwickeln kann (Zigarettenkonsum, etc.). Es konnte gezeigt werden, dass trotz der klinischen und pathophysiologischen Unterschiede Asthma als Risikofaktor für die Entstehung einer COPD gesehen werden kann.³⁸

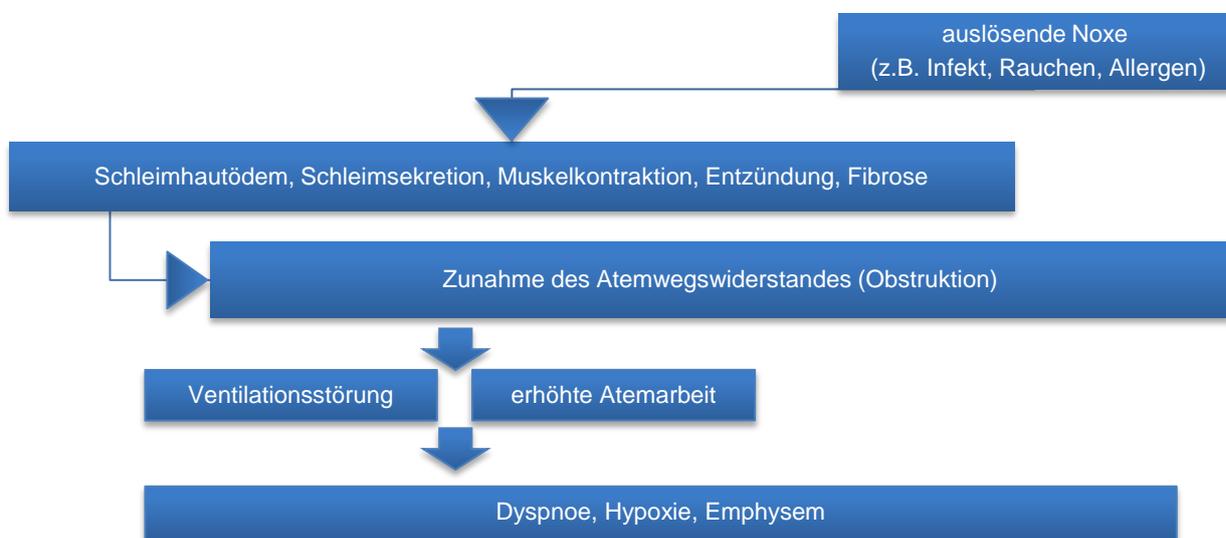


Abbildung 4: Grundlegender Pathomechanismus pulmonaler Obstruktion und dessen Folgen. Durch eine auslösende Noxe kommt es unter anderem zu Schleimhautödem, Schleimsekretion, Muskelkontraktion, Entzündung, Fibrose und daraus resultierend zur Atemwegsobstruktion, die wiederum zu erhöhter Atemarbeit und Ventilationsstörung führen kann und somit zu Dyspnoe, Hypoxie und Emphysem.

2.2.4 Pulmonal obstruktive Erkrankungen

2.2.4.1 COPD

2.2.4.1.1 Allgemeine Hintergründe

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) bezeichnet eine Gruppe von Erkrankungen, die mit einer Einschränkung der Lungenventilation einhergehen. Nach der Definition der internationalen Initiative für obstruktive Lungenerkrankungen (GOLD) handelt es sich um eine nicht reversible Einschränkung der Lungenventilation, die meist progredient verläuft und mit einer Entzündungsreaktion einhergeht.³⁹ Die individuelle Ausprägung einer COPD kann dabei stark variieren. Im Jahr 2002 belegte diese Erkrankung der Atemwege bereits die 7. Stelle der häufigsten Todesursachen. Laut Expertenmeinungen kann bis zum Jahr 2020 sogar damit gerechnet werden, dass sie an 3. Stelle der häufigsten Todesursachen stehen wird.⁴⁰ Als Risikofaktor für die Entstehung der COPD wird in erster Linie das Rauchen angesehen. Aber auch weitere Umstände können die Entstehung begünstigen, wie in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Überblick über Risikofaktoren für die Entwicklung einer pulmonalen Obstruktion

- Nikotinkonsum	- Genetische Komponenten
- Luftverschmutzung	- Pulmonale Infekte im Kindesalter
- Organische und anorganische Stäube	- Vorangegangene Tuberkuloseinfektion
- Weibliches Geschlecht	- Alter (physiologische Obstruktion)
- Mangelernährung	- Verlangsamtes Lungenwachstum

2.2.4.1.2 Pathophysiologie

Pathophysiologisch handelt es sich bei der COPD um eine durch eine Entzündung der Atemwege und der pulmonalen Blutgefäße bedingte mukoziliäre Dysfunktion mit daraus resultierender struktureller Lungenveränderung. In Abbildung 5 ist der Pathomechanismus vereinfacht dargestellt. Durch exogene Noxen wie Zigarettenrauch werden zum einen Makrophagen aktiviert (1) und setzen Proteasen bzw. oxidativen Stress frei (2). Dies führt zu parenchymalen Umbauprozessen (3). Zum anderen wird die Einwanderung von Fibroblasten in das

Lungenepithel und somit die Ausbildung fibrotischer Areale begünstigt (4, 5). Im Rahmen dieser Lungenumbauten kommt es zur Ausbildung von Narbengewebe und zu einer gesteigerten Teilungsrate des respiratorischen Epithels. Gesunde Zellen transformieren sich dann in schleimsezernierende. Ferner kann durch diese Entzündungsreaktion der mukoziliäre Transport, dessen Aufgabe der Abtransport von mukösem Sekret ist, beeinträchtigt sein. Die übermäßige Schleimproduktion, deren Ablagerung in den Bronchien und der narbige Umbau des Lungengewebes resultieren in einer Luftausflussbehinderung und somit pulmonalen Obstruktion.

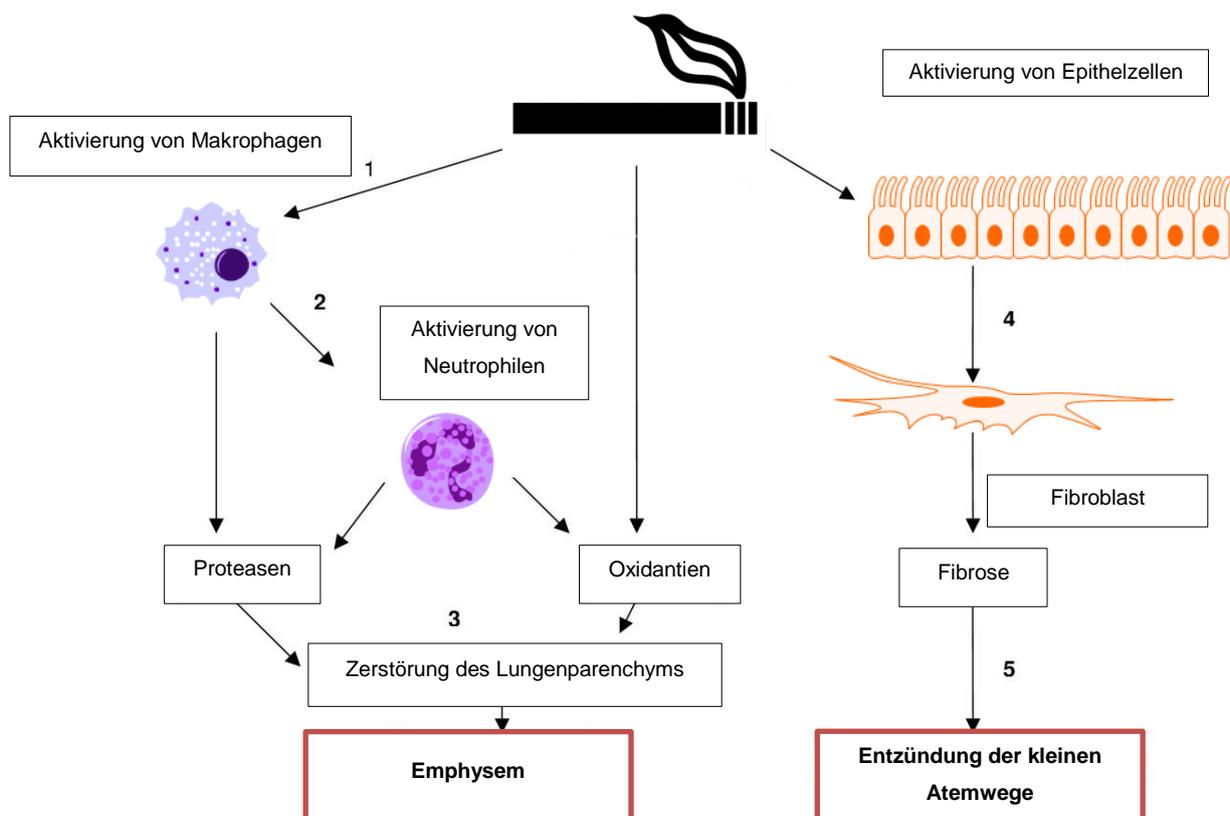


Abbildung 5: Pathogenese der COPD angelehnt an Wood et al. ⁴¹

1: Aktivierung von Makrophagen durch Noxen wie Zigarettenrauch. 2: Aktivierung von Neutrophilen und Proteasen durch aktivierte Makrophagen. 3: Die durch Proteasen und Oxidantien resultierende Zerstörung des Lungenparenchyms führt zur Emphysembildung. 4: Nach Aktivierung von Epithelzellen durch Noxen wie Zigarettenrauch kommt es zur Einwanderung von Fibroblasten und zur Fibrose. 5: Entzündung der kleinen Atemwege.

2.2.4.1.3 Diagnostik und Klinik

Klinische Ausprägungen einer COPD können sich unterschiedlich darstellen. Husten und Auswurf, insbesondere in den Morgenstunden, geben ebenso wie Belastungsdyspnoe und typische Raucheranamnese Hinweise auf diese Erkrankung.

Bei bestehender Symptomatik sollten zunächst eine ausführliche Anamnese und eine körperliche Untersuchung erfolgen. In der körperlichen Untersuchung können zum Beispiel pulmonale Abnormitäten wie trockene oder feuchte Rasselgeräusche, ein verlängertes Expirium, Giemen oder Brummen auskultiert werden. Eine Röntgenaufnahme des Thorax kann unter anderem den Nachweis eines Emphysems erbringen und andere Pathologien ausschließen. Die endgültige Diagnostik der COPD besteht in erster Linie aus der Spirometrie, der am besten validierten Methode zur Diagnostik, der Einschätzung des Schweregrades und der Verlaufskontrolle bei COPD (Evidenzgrad D, Empfehlungsgrad A). Mittels Durchführung eines Spasmolysetestes kann in den meisten Fällen die Differenzierung zwischen Asthma und COPD erfolgen. Die pulmonale Obstruktion bei Asthma ist im Gegensatz zur COPD nach Inhalation eines Bronchodilatators in der Regel reversibel. Die Schweregradeinteilung der COPD nach spirometrischen Kriterien zeigt Tabelle 2 auf.

Tabelle 2: Spirometrische Kriterien zur Schweregradeinteilung der COPD nach den GOLD-Leitlinien³⁹

Schweregrad	Kriterien
I (leicht)	FEV1/FVC < 70% und FEV1 ≥ 80% Soll Mit/ohne Symptomatik (Husten, Auswurf)
II (mittel)	FEV1/FVC < 70% und 50% ≤ FEV1 < 80% Soll Mit/ohne chronische Symptomatik (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
III (schwer)	FEV1/FVC < 70% und 30% < FEV1 < 50% Soll Mit/ohne chronische Symptomatik (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
IV (sehr schwer)	FEV1/FVC < 70% und FEV1 ≤ 30% Soll oder FEV1/FVC < 70% und FEV1 ≤ 50% Soll und chronische respiratorische Insuffizienz

FEV1 = Einsekundenkapazität; FVC = forcierte Vitalkapazität; FEV1/FVC = Tiffeneau-Index; Soll = spezifischer Sollwert

Zur weiteren Differenzierung sollten bei pathologischem Befund im Folgenden eine Ganzkörperplethysmographie und eine Blutgasanalyse durchgeführt werden. Ggf. kann im Anschluss weitere Diagnostik erfolgen. Abzugrenzen von der chronisch obstruktiven

Lungenerkrankung sind neben Asthma bronchiale auch Mukoviszidose, Bronchiolitis obliterans, Herzinsuffizienz und Erkrankungen, die mit Lungenparenchymveränderungen (z.B. Sarkoidose) einhergehen. Die Symptome der COPD korrelieren in der Regel nicht gut mit spirometrischen Ergebnissen.⁴² Die COPD kann auf dem Boden eines Lungenemphysems, einer chronischen obstruktiven Bronchitis oder einer Kombination dieser Erkrankungen entstehen und sich dementsprechend unterschiedlich präsentieren. Nach Empfehlung der Deutschen Atemwegsliga ist eine Diagnostik bei vorhandenem Risikoprofil oder bei pulmonaler Symptomatik in Erwägung zu ziehen.³²

Bei den meisten COPD-Patienten handelt es sich um Raucher oder Exraucher. Bei vielen lassen sich vor Diagnosestellung anamnestisch Gewichtsverluste oder Komorbiditäten eruieren.

2.2.4.1.4 Therapie

Die Therapie der COPD erfolgt nach einem vorgegebenen Stufenschema. Hierbei orientiert sich der Therapieansatz an den verschiedenen Schweregraden. Die Einteilung dieser erfolgt dabei hauptsächlich durch die Ergebnisse der Spirometrie, insbesondere durch die FEV1 und den Tiffeneau-Index. In Tabelle 3 ist das Stufenschema zur Therapie bei COPD dargestellt. Als Basismaßnahme sollte stets die Vermeidung etwaiger Risikofaktoren sowie Schutzimpfung gegen Influenza und Pneumokokken angesehen werden. Bereits bei leichter Obstruktion wird der Einsatz eines kurzwirksamen Bronchodilatators als Bedarfsmedikation empfohlen. Ab mittlerem Obstruktionsgrad sollte eine Dauertherapie durch einen langwirksamen Bronchodilatator erfolgen.

Tabelle 3: Stufenschema zur Therapie bei COPD nach den Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga (DAL)³²

Therapiestufe	Medikamentöse Maßnahmen
<i>Stufe 1</i>	bei Bedarf: kurzwirksame β 2-Mimetika
<i>Stufe 2</i>	Stufe 1 + Dauertherapie mit einem oder mehreren langwirksamen Bronchodolatoren
<i>Stufe 3</i>	Stufe 2 + ICS
<i>Stufe 4</i>	Stufe 3 + Langzeitsauerstofftherapie bei respiratorischer Insuffizienz, chirurgische Therapieoptionen evaluieren
<i>allgemein</i>	Vermeidung von Risikofaktoren, Gripeschutzimpfung, Pneumokokkenimpfung

ICS = inhalatives Kortikosteroid

2.2.4.2 Chronische (obstruktive) Bronchitis

Nach der WHO-Definition liegt eine chronische Bronchitis vor, wenn Husten, Auswurf und vermehrte Schleimsekretion über jeweils 3 Monate in 2 aufeinanderfolgenden Jahren zu verzeichnen sind. Die Prävalenz der chronischen Bronchitis wird in Deutschland auf ca. 10-15% geschätzt.³⁷ Männer sind in etwa dreimal so häufig betroffen wie Frauen. Daten über die chronisch obstruktive Bronchitis, also eine chronische Bronchitis, die mit einer Atemwegsobstruktion einhergeht, sind kaum verfügbar. Die Diagnose kann durch die sie definierenden Symptome erfolgen. Eine spirometrische Untersuchung erbringt zusätzlich eine Differenzierungsmöglichkeit in obstruktive und nicht-obstruktive Bronchitis sowie eine Möglichkeit zur Schweregradbeurteilung. Zur genaueren Diagnostik können im Weiteren nach der klinischen Untersuchung die Bestimmung von entzündungsspezifischen Laborparametern sowie eine Röntgenuntersuchung zum Ausschluss eines Lungenemphysems oder eines Bronchialkarzinoms erfolgen.

2.2.4.3 Lungenemphysem

Mit dem Begriff Emphysem bezeichnet man einen gesteigerten Luftgehalt der Lunge, der insbesondere die Alveolen betrifft. Diese Überblähung und somit der erhöhte Druck innerhalb der Lunge führt zu einem progredienten Verlust der Alveolen und Bronchiolen, im Weiteren zu einer Zerstörung der Alveolarwände und somit des Lungenparenchyms. Als Folge dieser Schädigung kommt es zu einem respiratorischen Kollaps der hierdurch instabil gewordenen kleinen Luftwege. Ursächlich wird hier neben einer entzündlichen Veränderung des Lungengewebes infolge von Exposition bestimmter Schadstoffe auch ein Alpha1-Antitrypsinmangel angesehen. Man unterscheidet insbesondere das primär atrophische Emphysem (Altersemphysem) von sekundären Emphysemformen, die bedingt durch bestimmte Erkrankungen entstehen. Die Diagnose eines Lungenemphysems wird nach Anamnese und körperlicher Untersuchung durch eine Röntgenaufnahme oder ein CT (Computertomographie) gesichert. Eine spezifische Therapie besteht nicht.

2.2.4.4 Bronchiektasie

Als Bronchiektasie wird eine Ausweitung des Bronchus bezeichnet. Dieser irreversible Umbau ist entweder mit sackförmiger oder zylindrischer Erweiterung der Bronchien vergesellschaftet. Epidemiologische Daten schätzen, dass die Inzidenz ca. 10 auf 100000 Einwohner/Jahr beträgt. Auch bei dieser Erkrankung kommt es infolge einer (chronischen) Entzündung, die im Verlauf die gesamte Bronchialwand und das umliegende Lungengewebe erfasst, zum narbigen Umbau

der Lungen, Verengungen der Atemwege und einer pulmonalen Obstruktion. Zur Therapie der Erkrankung werden unter anderem Bronchialtoiletten sowie Inhalationsmaßnahmen durchgeführt. In Einzelfällen ist auch eine chirurgische Sanierung von Bronchiektasen möglich.

2.2.4.5 Asthma bronchiale

2.2.4.5.1 Allgemeine Hintergründe

Asthma bronchiale ist definiert als chronische, entzündliche Erkrankung der Atemwege, gekennzeichnet durch bronchiale Hyperreaktivität und eine variable Atemwegsobstruktion.³² Je nach Ätiologie spricht man von allergischem Asthma bronchiale (Pollen, Insektenallergie, Tierhaare etc.), nicht-allergischem Asthma bronchiale (respiratorische Infekte, Medikamente, Refluxerkrankung, chemisch irritative Substanzen etc.) oder von einer Mischform. Sowohl die Pathogenese als auch die Krankheitserscheinung des Asthmas unterscheiden sich dabei deutlich von den anderen obstruktiven Atemwegserkrankungen. Abbildung 6 verdeutlicht dies am histologischen Schnitt durch die Gegenüberstellung pathologischer Veränderungen bei COPD und Asthma bronchiale. Die häufigste Form des Asthmas ist die allergische. Als pathogenetisch wichtiger Faktor gilt hier die (unspezifische) bronchiale Hyperreaktivität, die sich bei allen Asthmatikern findet.

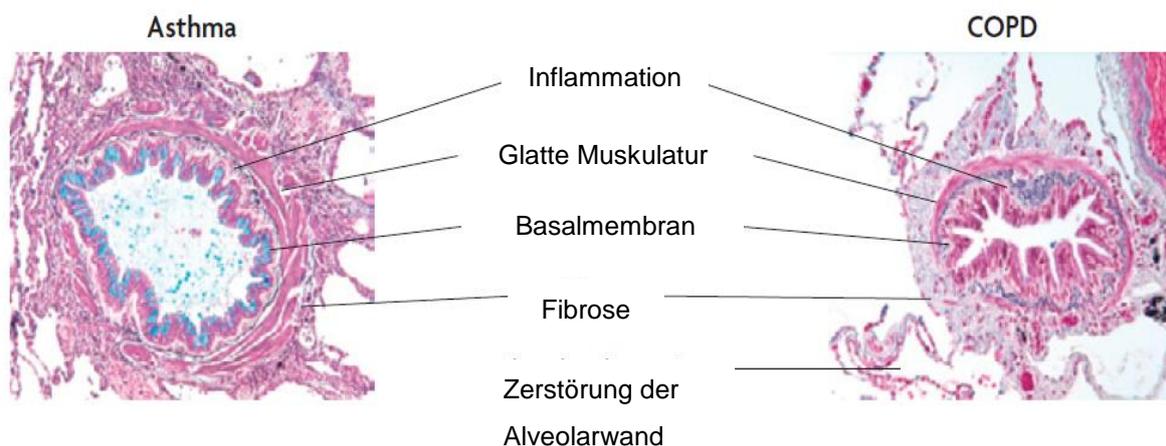
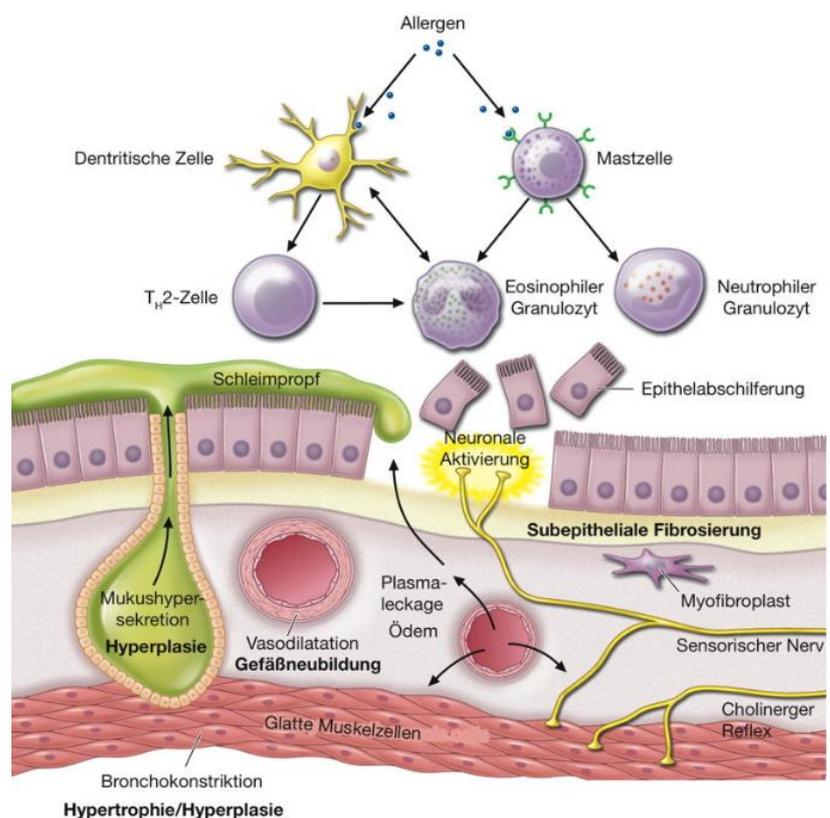


Abbildung 6: Gegenüberstellung histologischer Veränderungen kleiner Atemwege bei COPD und Asthma bronchiale nach Barnes et al.⁴³ Asthma: Im Gegensatz zu COPD verdickte Basalmembran und glatte Muskulatur mit subepithelialer Fibrose. COPD: Inflammationszeichen ähnlich denen bei Asthma bronchiale, jedoch mit peribronchialer Fibrose. Ebenfalls hier zu erkennen ist die Zerstörung der Alveolarwände nur bei COPD.

2.2.4.5.2 Pathophysiologie

Pathogenetisch finden sich beim Asthma bronchiale drei charakteristische Veränderungen. Dazu zählen die Entzündung der Bronchien, bronchiale Hyperreaktivität und endobronchiale Obstruktion. Durch die Entzündungsreaktion der bronchialen Schleimhaut kommt es in der akuten Phase wie in Abbildung 7 aufgezeigt durch auslösende Noxen wie zum Beispiel Allergene oder Infektionen über verschiedene Signalkaskaden zu einer Aktivierung von Mastzellen und deren Ausschüttung von Entzündungsmediatoren (z.B. Histamin, IL4, IL5, Leukotriene). Es folgen so durch den Kontakt mit einer spezifischen Noxe eine entzündliche Schleimhautschwellung der Bronchien sowie Spasmen des Bronchus und daraus resultierend eine pulmonale Obstruktion. Über diese Kaskade werden im Weiteren T-Lymphozyten, Makrophagen und eosinophile Granulozyten aktiviert, was schließlich zur chronischen Inflammation und Zerstörung der Atemwege führt. Bei Asthma bronchiale können Remodellingprozesse und eine übermäßige Schleimproduktion ähnlich der COPD gesehen werden. Im Rahmen der chronischen Inflammation kommt es neben einer Hyperplasie der schleimsezernierenden Zellen zur Hyperplasie und Hypertrophie von glatten Muskelzellen. Diese Veränderungen der Lungenarchitektur können schließlich dazu führen, dass sich eine permanente Obstruktion der Atemwege ausbildet. In einigen Fällen wird so ein gemeinsames Auftreten von COPD und Asthma bronchiale beobachtet.

Abbildung 7: Pathophysiologische Veränderungen nach Allergenkontakt bei Asthma bronchiale aus Harrison's Innere Medizin, 18. Auflage.⁴⁴ Durch Allergene werden inflammatorische Zellen aktiviert, was im Folgenden zu einer akuten und chronischen Entzündungsreaktion mit Bronchokonstriktion, Mukushypersekretion, Fibrosierung und Plasmaleckage führt.



2.2.4.5.3 Diagnostik und Klinik

Klinische Symptome bei Asthma bronchiale sind anfallsweise auftretende Atemnot unter dem Bild eines expiratorischen Stridors, Dyspnoe bis hin zur Orthopnoe und Husten mit zähem, glasigem Sekret. Dabei findet man häufig eine jahreszeitliche Variabilität der Symptomatik. Im Intervall kann diese völlig verschwinden. Weitere klinische Merkmale sind in Tabelle 4 zusammengefasst und der Symptomatik bei COPD-Patienten gegenübergestellt. Einen Überblick über den Schweregrad des Asthma bronchiale, an dem sich auch die Therapie dieser Erkrankung orientiert, zeigt Tabelle 5 auf. Insbesondere das anfallsartige Auftreten von Atemnot, auch nachts, und die Frequenz dieser Anfälle spielen hier klinisch eine Rolle. Weiter sind ausgeprägter Hustenreiz und Begleitsymptome wie Tachykardie typisch.

Tabelle 4: Unterscheidungsmerkmale zwischen COPD und Asthma bronchiale angelehnt an Buhl et al.⁴⁵

Kennzeichen	Asthma bronchiale	COPD
Alter bei Erstdiagnose	eher Kindheits- oder Jugendalter	meist ab der 6. Lebensdekade
Atemnot	anfallsartig	bei Belastung oder permanent
Husten	eher trocken, oft nachts	eher produktiv, oft morgens
Auswurf	eher wenig	eher viel
Obstruktion	episodisch	progredient
Sputum	eosinophile Zellen	Makrophagen, neutrophile Granulozyten
Ansprechen auf Kortison	ja	gelegentlich
Allergien	häufiger	seltener
Spirometrie	meist reversible Obstruktion nach Bronchodilatator-Gabe	irreversible Obstruktion nach Bronchodilatator-Gabe

Obstruktion: Einengung der Atemwege; Bronchodilatator: Medikament zur Erweiterung der Atemwege

Die Diagnostik des Asthma bronchiale besteht in erster Linie in Anamnese, klinischem Erscheinungsbild und körperlicher Untersuchung. Durch Inspektion, Auskultation und Perkussion können typische Merkmale wie eine Zyanose, Atemgeräusche (Giemen, Brummen

oder Pfeifen) sowie eine Überblähung der Lunge erkannt werden. Eine Röntgenaufnahme des Thorax zeigt sich bei Erstdiagnose eines Asthma bronchiale meist unauffällig. Die Lungenfunktionsprüfung (Spirometrie) erbringt schließlich den Nachweis eines Asthma bronchiale. Hier erkennt man in den meisten Fällen eine obstruktive Ventilationsstörung, die nach Inhalation eines beta-Sympathomimetikums im Gegensatz zur Obstruktion bei COPD vollständig reversibel ist. Als Methode der Wahl zum Nachweis einer Hyperreagibilität des Bronchialsystems gilt der Metacholinprovokationstest. Im weiteren Verlauf können eine Bodyplethysmographie, eine Allergiediagnostik (Detektion der auslösenden Noxe) oder Laboruntersuchungen (IgE, eosinophile Granulozyten) zur Diagnostik und Therapieentscheidung beitragen.

Tabelle 5: Schweregradeinteilung bei Asthma bronchiale nach GINA (Global INitiative for Asthma) 2010⁴⁶

Schweregrad	Symptome (Tag)	Symptome (Nacht)	FEV1% vom Sollwert
<i>I (intermittierend)</i>	≤ 1x/Woche	≤ 2x/Monat	>80%
<i>II (geringgradig)</i>	<1x/Tag aber >1x/Woche	>2x/Monat	≥80%
<i>III (mittelgradig)</i>	täglich	>1x/Woche	>60% und < 80%
<i>IV (schwergradig)</i>	täglich	häufig	≤60%

FEV1 = Einsekundenkapazität; Sollwert = spezifischer Sollwert

2.2.4.5.4 Therapie

Die Therapie des Asthma bronchiale besteht in erster Linie aus der Schulung betroffener Patienten sowie in der Vermeidung auslösender Noxen. Die weitere Intensivierung erfolgt nach Beschwerdegrad wie in Tabelle 6 dargestellt. Bei intermittierender Symptomatik kann eine Bedarfsmedikation mit inhalativem, kurzwirksamem β 2-Mimetikum ausreichen. Handelt es sich um eine persistierende Symptomatik, werden zudem inhalative Glukokortikoide als Dauermedikation eingesetzt. In schwersten Fällen können weiter orale Glukokortikoide zum Einsatz kommen.

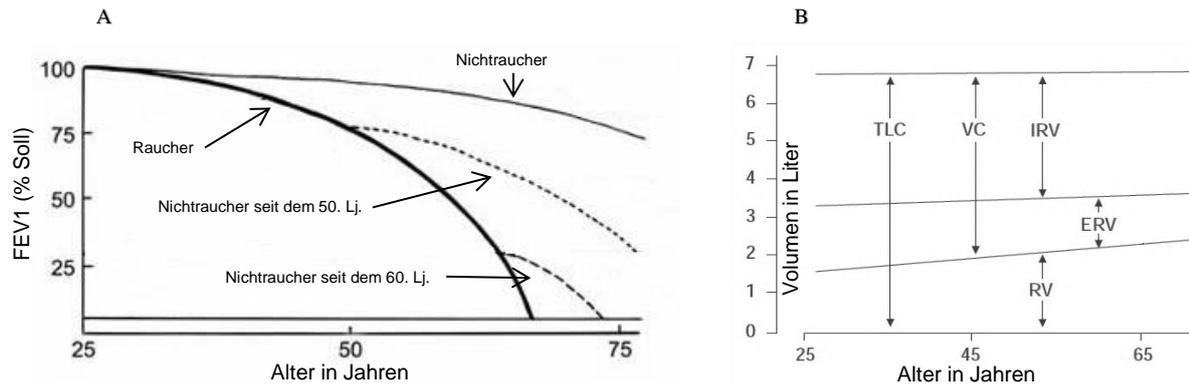
Table 6: Medikamentöse Stufentherapie bei Asthma bronchiale nach GINA (Global INitiative for Asthma) 2010⁴⁶

Stufe	Therapiemaßnahmen
Stufe 1	bei Bedarf: kurzwirksame β 2-Mimetika
Stufe 2	Stufe 1 + low-dose inhalatives Steroid oder Leukotrienantagonist
Stufe 3	Stufe 1 + Medium-dose ICS oder langwirksames β 2-Mimetikum + low-dose ICS oder low-dose ICS + Leukotrienantagonist oder low-dose ICS + Theophyllin-Retardpräparat
Stufe 4	Stufe 1 + langwirksames β 2-Mimetikum und medium-dose ICS/high-dose ICS ggf. + Leukotrienantagonist oder + Theophyllin-Retardpräparat
Stufe 5	Stufe 4 + orale Steroide / + Omalizumab
Allgemein- maßnahmen	Minimierung der exogenen Auslöser (z.B. Allergene, Schadstoffe), Asthmaschulung

ICS: inhalatives Kortikosteroid; low-dose: niedrig dosiert; medium-dose: mittlere Dosierung; high-dose: hohe Dosierung

2.2.5 Lungenveränderung im Alter

Das respiratorische System unterliegt im Verlauf des Alterungsprozesses multiplen anatomischen, physiologischen und immunologischen Veränderungen. Im Vordergrund stehen dabei der Verlust der Lungenelastizität, eine Abnahme der Atemmuskulatur und eine verringerte Thoraxwandmobilität. Bereits ab dem 20. Lebensjahr bei Frauen und dem 25. Lebensjahr bei Männern kommt es so zu einer progredienten Verschlechterung der Lungenfunktion.⁴⁷ Besonders sind davon im Verlauf die maximale Sauerstoffaufnahme, die Vitalkapazität und das maximale Atemzeitvolumen der Lunge betroffen, wie in Abbildung 8 dargestellt. Trotz dieses Funktionsverlustes kann im Normalfall bis zum Lebensende ein ausreichender Gasaustausch in der Lunge gewährleistet werden. Veränderungen der Lungenfunktion entwickeln sich dabei individuell unterschiedlich. Faktoren wie langjähriger Nikotinabusus können die Lungenalterung ebenso beeinflussen wie Lungeninfektionen in der Kindheit, Luftverschmutzung, niedriger Bildungsstand oder Mangelernährung. Ebenso wirken genetische Komponenten auf die Lungenmorphologie ein.



TLC: Totale Lungkapazität; VC: Vitalkapazität; IRV: Inspiratorisches Reservevolumen; ERV: Exspiratorisches Reservevolumen; RV: Residualvolumen; Soll: spezifischer Sollwert; FEV1: Einsekundenkapazität

Abbildung 8: Veränderungen von Lungenvolumina in Abhängigkeit von Alter und Raucherstatus. A: Verlust von FEV1 im Alter in Abhängigkeit vom Raucherstatus nach Fletcher et al.⁴⁸; B: Lungenvoluminaveränderung über die Lebensspanne nach Crapo et al.⁴⁹

Auch unabhängig von solchen Einflussfaktoren weist die Lunge im höheren Lebensalter deutliche Veränderungen auf. Die im Alter abnehmende Elastizität des Lungenparenchyms führt zu einer Verringerung der (forcierten) Vitalkapazität und der Compliance der Lunge. Aktuell geht man davon aus, dass der Elastizitätsverlust auf Grund einer Veränderung des intrapulmonalen Aufbaus oder durch vermehrte Quervernetzungen elastischer Fasern entsteht. Biochemische Studien legen nahe, dass der Elastizitätsverlust der Lunge sowohl durch die veränderte räumliche Quervernetzung als auch durch das Vorhandensein von Pseudoelastin verursacht sein kann.^{50,51}

Durch die im Alter zunehmende Steifigkeit der Thoraxwand und Abnahme der Atemmuskulatur wird dieser Effekt noch verstärkt. Der Verlust an Mobilität des Thorax erklärt sich insbesondere aus der im Alter zunehmenden Verkalkung der Rippen und deren Gelenke sowie durch eine zunehmende Verschmälerung der Intervertebrälräume. Die bedeutendste Struktur für den Gasaustausch in der Lunge sind die Lungenalveolen. Diese vergrößern sich im Laufe des Lebens um ein Vielfaches. Im Rahmen dieser Vergrößerung kommt es zu einer Verschmälerung der Alveolarsepten bis hin zum Verlust dieser. Insgesamt verringert sich die Gesamtläche der Lungenbläschen und folglich die Diffusionskapazität der Lunge. Der Oberflächenverlust beträgt im sehr hohen Alter bis zu 30 Prozent, was zu einer Reduktion der Sauerstoffaufnahme-fähigkeit führen kann. Dieser Effekt wird durch eine Verringerung der Anzahl von Lungenkapillaren verstärkt. All dies führt zu einer Erweiterung des intrathorakalen Volumens und zum Kollaps

kleinerer Luftwege. So kommt es bei nahezu gleichbleibender forcierter Reservekapazität (FRC) zu einer Erhöhung des Residualvolumens (RV) zu Ungunsten des expiratorischen Reservevolumens (ERV) wie in Abbildung 8 dargestellt. Weitere Veränderungen der Lungenmorphologie und -funktion sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Immunologisch finden sich ebenfalls diverse Modifikationen während des Alterungsprozesses. Diese Veränderungen werden insbesondere in Verbindung mit exogenen Noxen gebracht. Untersuchungen aus bronchoalveolaren Lavagen zeigen im Alter eine Erhöhung von neutrophilen Granulozyten bei erniedrigter Makrophagenanzahl. Immunglobuline wie IgA und IgM zeigen sich ebenso wie das CD4+/CD8+-Verhältnis im Vergleich zu jüngeren Populationen erhöht.⁵² Dies weist auf eine permanente Inflammation des unteren Respirationstraktes hin, welche die Lungenmatrix durch Proteolyse und oxidativen Stress beeinflussen kann. Zudem verliert der die Atemwege bedeckende Flüssigkeitsfilm an antioxidativem Potential. All dies kann im Alterungsprozess in einer Verringerung des Gasaustausches über die Alveolen resultieren. Insgesamt führen diese altersspezifischen Veränderungen zu einer Einschränkung der Lungenfunktion im Sinn einer Verminderung der Vitalkapazität, der Einsekundenkapazität sowie zu einer Erhöhung des Residualvolumens. Diesen physiologischen Funktionseinschränkungen ist generell kein Krankheitswert zuzuordnen. Das sollte bei der Interpretation einer Lungenfunktionsuntersuchung in gleichem Maße wie der Einfluss von Begleiterkrankungen (z.B. Frailty, kognitive Einschränkungen, etc.) bei älteren Menschen beachtet werden.^{53,54}

Tabelle 7: Überblick über die Veränderung der Lungenfunktion im Alter

vermindert	erhöht	unverändert
FVC	RV	TLC
FEV1		
ERV		Atemwegswiderstand
Lungenelastizität		
Atemmuskulatur		pulmonalarterieller Widerstand
Thoraxwandmobilität		
Diffusionskapazität		

FEV1 = forcierte Einsekundenkapazität; FVC = forcierte Vitalkapazität; RV = Residualvolumen; TLC= totale Lungenkapazität; Diffusionskapazität = Fähigkeit der Lunge zum Gasaustausch; ERV = expiratorisches Reservevolumen

2.3 Das metabolische Syndrom

2.3.1 Allgemeine Hintergründe

Unter dem Begriff des metabolischen Syndroms werden die kardiovaskulären Risikofaktoren abdominelle Adipositas, Dyslipoproteinämie (Erhöhung der Triglyceride bzw. Erniedrigung des HDL-Cholesterins), gesteigerte Nüchtern glukose (Insulinresistenz) und arterielle Hypertonie zusammengefasst.⁵⁵ In den 1950er Jahren stellte Jean Vague fest, dass abdominelle Adipositas, Hypertonie, Diabetes und Gicht zur Atherosklerose führen. 1988 prägte Gerald M. Reaven den Begriff des Syndrom X, einer Kombination aus Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, Hypertriglyceridämie, erniedrigtem HDL-Cholesterin, Hypertonie und gestörter Glukosetoleranz. Kaplan et al. sprachen schließlich von einem Todesquartett („deadly quartet“), bestehend aus abdomineller Adipositas, Hypertonie, gestörter Glukosetoleranz und Hypertriglyceridämie. Obwohl das Konzept des metabolischen Syndroms also bereits im frühen 20. Jahrhundert geprägt wurde, findet man heute eine Vielzahl von Fachgesellschaften, die das metabolische Syndrom uneinheitlich definieren. Welche Symptome des metabolischen Syndroms dabei mehr oder weniger gewichtet werden, wird unterschiedlich gehandhabt. Die Definition befindet sich so auch in den letzten Jahren in einem stetigen Wandlungsprozess. Die bedeutendsten Definitionen sind unter Tabelle 8 dargestellt. Während die meisten Begriffsbestimmungen von einem metabolischen Syndrom bei Vorhandensein von drei der fünf oben genannten kardiovaskulären Risikofaktoren ausgehen, sieht die Definition der IDF (International Diabetes Federation) einen stärkeren Anteil der abdominellen Adipositas als sinnvoll an, weshalb diese als Grundvoraussetzung für das metabolische Syndrom gesehen wird. Das Definitionskonzept der WHO von 1998 erachtet die gestörte Glukosetoleranz bzw. den Diabetes mellitus als tragenden Faktor. Die in älteren Definitionen gebräuchliche Hyperurikämie spielt heute keine gesonderte Rolle mehr. Im Jahr 2009 arbeitete schließlich eine gemeinsame Arbeitsgruppe der IDF und AHA/NHLBI (American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute) an einer Vereinheitlichung der Definition, welche die Kriterien beider vorherigen Definitionen kombiniert. Diese wird auch in dieser Arbeit angewendet.

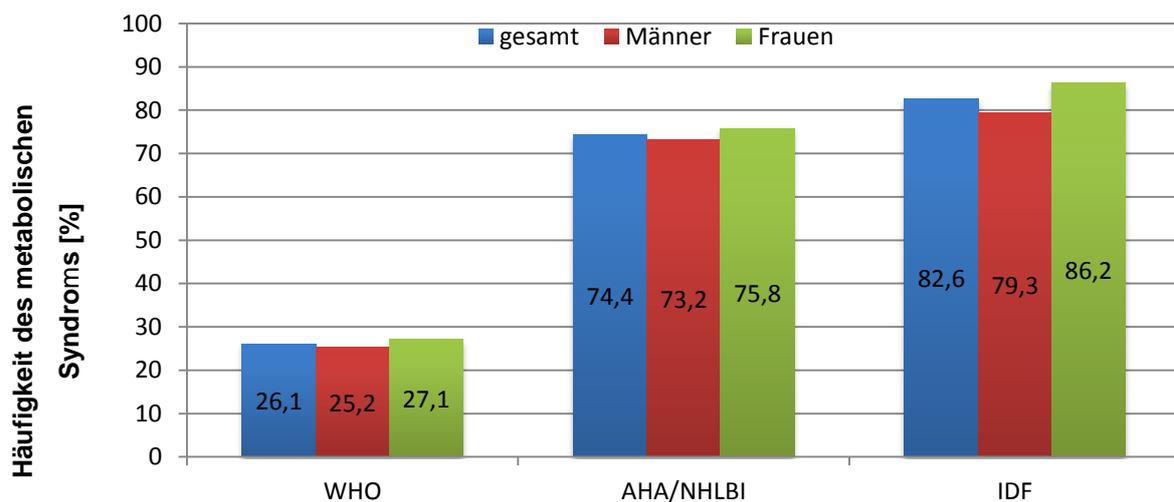
Tabelle 8: Unterschiedliche Definitionsansätze des metabolischen Syndroms im Überblick

Symptome	WHO (1999)*	NCEP Expert Panel (2001)	AHA/NHLBI (2005)	IDF (2005)	IDF/AHA/NHLBI (2009)
Diagnosekriterien, die erfüllt sein müssen	Diabetes mellitus, gestörte Glukosetoleranz, Insulinresistenz und 2 weitere Faktoren	mindestens 3 von 5 Symptomen	mindestens 3 von 5 Symptomen	abdominelle Adipositas und mindestens 2 weitere Symptome	mindestens 3 von 5 Symptomen
abdominelle Adipositas	Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang > 0,9 (Männer) bzw. > 0,85 (Frauen) und/oder ein BMI > 30 kg/m ²	Taillenumfang > 102 cm bei Männern oder > 88 cm bei Frauen	Taillenumfang > 102 cm bei Männern oder > 88 cm bei Frauen	Taillenumfang ≥ 94 cm (Männer) ≥ 80 cm (Frauen) [Menschen europäischer Herkunft, für Asiaten gelten andere Werte]	ethnien-spezifische Grenzwerte empfohlen, für Europäer z.B. IDF Richtlinien
Triglyceride	> 1,7 mmol/L	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl oder bereits eingeleitete Therapie zur Senkung der Triglyceride	> 150 mg/dl oder bereits eingeleitete Therapie zur Senkung der Triglyceride	> 150 mg/dl oder bereits eingeleitete Therapie zur Senkung der Triglyceride
HDL-Cholesterin	≤ 0,9 mmol/L (Männer) ≤ 1,0 mmol/L (Frauen)	< 40 mg/dl (Männer) < 50 mg/dl (Frauen)	< 40 mg/dl (Männer) < 50 mg/dl (Frauen) oder Therapie zur Erhöhung des HDL	< 40 mg/dl (Männer) < 50 mg/dl (Frauen) oder Therapie zur Erhöhung des HDL	< 40 mg/dl (Männer) < 50 mg/dl (Frauen) oder Therapie zur Erhöhung des HDL
Blutdruck	≥ 140/90 mmHg oder antihypertensive Therapie	> 130 mmHg systolisch und > 85 mmHg diastolisch	> 130 mmHg systolisch und > 85 mmHg diastolisch oder bereits behandelte Hypertonie	> 130 mmHg systolisch und > 85 mmHg diastolisch oder bereits behandelte Hypertonie	> 130 mmHg systolisch und > 85 mmHg diastolisch oder bereits behandelte Hypertonie
Nüchtern-Plasmaglukose	muss erfüllt sein	> 110 mg/dl	> 100 mg/dl oder Therapie	> 100 mg/dl oder diagnostizierter Diabetes mellitus	> 100 mg/dl oder Therapie

WHO: "World Health Organisation"; AHA/NHLBI: "American Heart Association"/ "National Heart, Lung, and Blood Institute"; IDF: International Diabetes Foundation; NCEP: National Cholesterol Education Program; HDL: high-density lipoprotein; Nüchtern-glukose: Blutentnahme > 8 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme; * als zusätzliches Kriterium nach der WHO-Definition gilt die in der Tabelle nicht aufgeführte Albuminurie (≥ 20g/min oder Albumin/Kreatinin-Ratio ≥ 30 mg/g)

2.3.2 Prävalenz des metabolischen Syndroms

Es handelt sich bei dem metabolischen Syndrom um eine weit verbreitete Erscheinung. Die Prävalenz wird weltweit je nach zu Grunde liegender Definition auf bis zu 86% geschätzt.⁵⁶ Bewegungsmangel und Überernährung sind zentrale Faktoren, die zur Entstehung eines metabolischen Syndroms führen können. So ist es nicht verwunderlich, dass die Prävalenz in den westlichen Industrieländern einen stetigen Aufschwung erfährt. Die Definition des metabolischen Syndroms wird dabei von verschiedenen Fachgesellschaften unterschiedlich gehandhabt. Je nach Definition findet sich in Deutschland eine Prävalenz von 19-36% der Bevölkerung.^{53,54} Abdominelle Adipositas oder Hypertonie sind Erkrankungen, die im Alter zunehmend vorkommen. So ist die Prävalenz dieses Krankheitskonzeptes nicht nur von der zu Grunde liegenden Definition, sondern auch vom Faktor Alter, aber auch von regionalen Gegebenheiten abhängig. So konnte eine Analyse von 1511 hausärztlichen Praxen bei 35 869 Patienten im Alter von 18 bis 99 Jahren in Deutschland nachweisen, dass ostdeutsche Frauen deutlich häufiger unter dieser Diagnose erkranken als westdeutsche. Sowohl Männer als auch Frauen in Sachsen-Anhalt, Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern wiesen die höchsten, Frauen in Hamburg, Berlin und Hessen sowie Männer in Schleswig-Holstein, Saarland und Hamburg die niedrigsten Prävalenzen auf. In Abbildung 9 ist die differierende Prävalenzschwankung anhand der verwendeten Definitionskriterien exemplarisch an einer Auswertung von Koehler et al. aufgeführt.



WHO = Definition nach "World Health Organisation"; AHA/NHLBI = Definition nach "American Heart Association"/ "National Heart, Lung, and Blood Institute"; IDF = International Diabetes Foundation

Abbildung 9: Häufigkeit des metabolischen Syndroms in Abhängigkeit von Definition und Geschlecht nach Koehler et al.⁵⁷

2.3.3 Pathomechanismus des metabolischen Syndroms

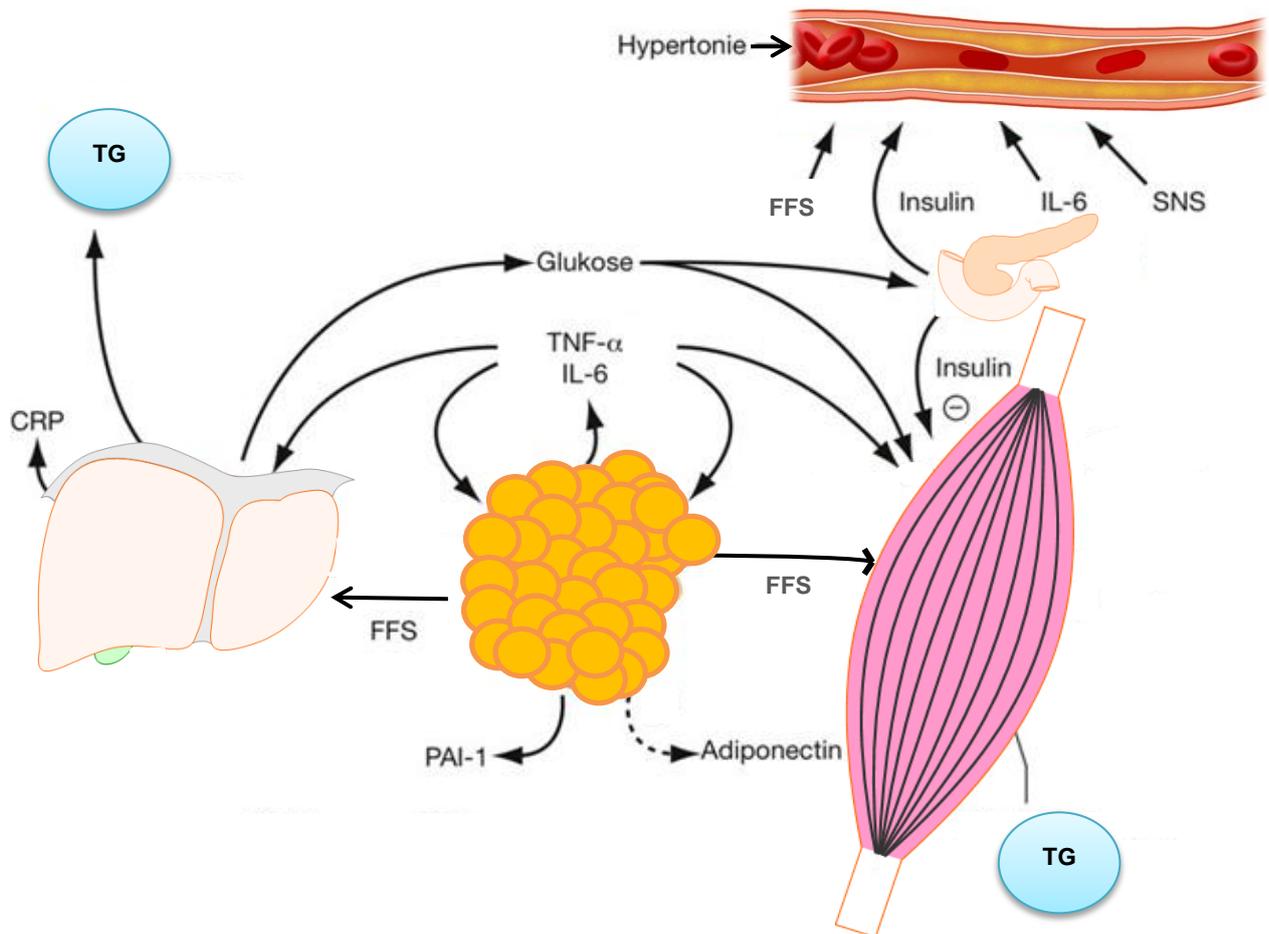
Wie bei vielen Krankheitsbildern ist auch beim metabolischen Syndrom die Entstehung multifaktoriell zu sehen. Zwei wesentliche Faktoren dabei sind die abdominelle Adipositas und die Insulinresistenz. Welcher der beiden Faktoren in diesem Krankheitsbild dabei die überwiegende Rolle spielt, wird aktuell noch diskutiert. Sicher ist, dass beide Faktoren eng miteinander verflochten sind. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Fettzellen endokrin aktiv sind. Sie sezernieren Faktoren wie Adiponektin und Interleukin 6.⁵⁸ Sowohl der Energiestoffwechsel als auch die Insulinsensitivität können von diesen Faktoren beeinflusst werden.^{59,60} Auch konnte gezeigt werden, dass antihyperglykämische Medikamente wie Metformin oder Insulinresistenz-induzierende Hormone wie Katecholamine einen Einfluss auf die Adiponektinregulierung haben.⁶¹ Das metabolische Syndrom wird so als Vorstufe des Diabetes mellitus Typ II angesehen. Neben diesem Effekt kann Adiponektin zu einer Herunterregulierung von endothelialen Adhäsionsmolekülen, verminderter Fettzellaggregation in Gefäßen und somit zu einem verringerten Artheroskleroserisiko beitragen.⁶²

An einer Studienpopulation von 157 Frauen und 53 Männern, die älter als 90 Jahre waren, konnte durch Inna Lisko et al. gezeigt werden, dass Adipositas auch mit einer Erhöhung des TNF-alpha Spiegels und weiteren Faktoren einer systemischen Inflammation wie Interleukin-6 und CRP einhergeht.⁶³ TNF-alpha ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches zur Stimulation von Endothelzellen und Leukozyten führt und somit zur Sekretion weiterer Zytokine und Wachstumsfaktoren. Dies resultiert in einer Gefäßinflammation. Weiter wird die Synthese von Glukosetransportern herabgesetzt und die Insulin-Signalkaskade abgeschwächt.

Zudem ist das metabolische Syndrom mit einem erhöhten Spiegel des Plasminogeninhibitors verknüpft (PAI-1). Eine Erhöhung dieses Faktors lässt sich insbesondere bei abdomineller Adipositas beobachten und führt unter anderem ebenfalls zu einer Erhöhung des TNF-alpha Spiegels.⁶⁴ Erhöhte Werte von PAI-1 werden in Verbindung mit thrombotischen Geschehen gebracht, erniedrigte Werte können zu hämorrhagischen Ereignissen führen.⁶⁵

Die Rolle von Komponenten wie Resistin bleibt bislang noch unklar. Utzschneider et al. sahen in ihrer Analyse von 177 Studienteilnehmern ohne Diabetes mellitus keine Korrelationen zwischen Resistin, abdomineller Adipositas oder Insulinresistenz.⁶⁶ Andere Studien jedoch erkannten bei Probanden mit metabolischem Syndrom eine bis zu 1,21-fache Erhöhung dieses Faktors.⁶⁷

Abbildung 10 fasst die pathogenetischen Mechanismen, die bei einem metabolischen Syndrom zum Tragen kommen, zusammen. Ebenfalls spielt hier die Sympathikusaktivierung eine Rolle, die eine besondere Beziehung zu den kardiovaskulären Manifestationen des metabolischen Syndroms hat.



Adiponectin: Peptidhormon, das in den Fettzellen gebildet wird

Abbildung 10: Pathomechanistische Zusammenhänge des metabolischen Syndroms angelehnt an *Harrisons Innere Medizin*, 18. Auflage.⁶⁸

Durch eine Vergrößerung des Fettgewebsanteils werden vermehrt freie Fettsäuren (FFS) gebildet, die zu einer gesteigerten Produktion von Glukose und Triglyceriden (TG) in der Leber sowie zu einer verringerten Insulinempfindlichkeit im Muskel führen. Die daraus resultierende Hyperinsulinämie kann zur erhöhten Aktivität des sympathischen Nervensystems (SNS) und zur Insulinresistenz führen. Dieser Effekt wird durch eine vermehrte Ausschüttung von Interleukin-6 (IL-6) und Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) verstärkt. Diese Zytokine erhöhen zudem die Produktion von Fibrinogen und CRP in der Leber und von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) in den Fettzellen.

2.3.4 Das metabolische Syndrom als Krankheitsbild

Klinisch wird das metabolische Syndrom häufig als Blickdiagnose angesehen. Das sogenannte „Wohlstandssyndrom“ begünstigen Bewegungsmangel oder energiereiche Ernährung. Bestehen eine abdominelle Adipositas und Risikofaktoren, kann nach ärztlicher körperlicher Untersuchung, Blutdruckmessung und Bestimmung der jeweiligen Blutparameter die Diagnostik durch eine Ernährungsanalyse oder Körperfettbestimmung erweitert werden. Ebenso geben Leberparameter Hinweise auf die Entwicklung einer Fettleber. Weiterführend kann dann eine EKG-Untersuchung oder ein Ultraschall des Abdomens Folgeerkrankungen aufzeigen. Die endgültige Diagnosestellung erfolgt jedoch nach den in Tabelle 8 genannten Diagnosekriterien. Die Therapie des metabolischen Syndroms sollte sich nach der zu Grunde liegenden Ursache richten. An erster Stelle stehen dabei eine Ernährungsberatung sowie eine Gewichtsreduktion. Die DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung) empfiehlt hierbei eine Verringerung der Fettanteile und den Einsatz langsam verdaulicher Kohlenhydrate.⁶⁹ Weil das metabolische Syndrom als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse gilt, ist auf eine gute Einstellung der einzelnen Risikofaktoren wie Blutdruck, Blutzucker und Blutfettwerte zu achten. Dabei müssen auch kardiovaskuläre Risikofaktoren, die nicht in der Definition eines metabolischen Syndroms auftauchen, behandelt werden. So sollten Nikotin- und Alkoholkonsum gemieden werden. Körperliche Aktivität kann das Erreichen dieser Ziele fördern. Es wird empfohlen, sich möglichst an drei bis vier Tagen pro Woche 30 bis 40 Minuten täglich zu betätigen. Bewegung erhöht den Energieverbrauch und trägt so dazu bei, die Blutfette zu senken und Übergewicht abzubauen. Andere Studien legen nahe, dass eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D das Auftreten eines metabolischen Syndroms verringern könnte.⁷⁰

2.3.5 Das metabolische Syndrom im Alter

In Rahmen der NHANES-III Untersuchung wurden epidemiologische Daten zur Häufigkeitsverteilung des metabolischen Syndroms bei Kindern und Jugendlichen in den USA erhoben. Hier zeigte sich, dass 5-10 Prozent der Jugendlichen zwischen dem 20.-29.Lj. an einem metabolischen Syndrom leiden.⁷¹ Im Alter wird die Prävalenz je nach Definitionskriterien in Deutschland schon auf ca. 20-40% geschätzt.⁷² Eine Ursache für die steigende Zahl der Personen, die an einem metabolischen Syndrom leiden, liegt in der Zunahme der Übergewichtigen in der Bevölkerung. Im Alter steigt die Prävalenz hierbei bis zum 60. Lebensjahr erheblich. Die vermehrte Insulinresistenz im Alter ist dabei auch auf den Körperfettanteil und die veränderte Fettverteilung zurückzuführen. Der kontinuierliche Gewichtsanstieg im Alter kann in Verbindung zur Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren

gebracht werden.⁷³ So war in der Nurses'-Health-Studie eine Gewichtszunahme von 8-11 kg ab einem Lebensalter von 18 Jahren mit einem 50 % höheren KHK-Risiko und 3-fach höherem Diabetes-Risiko assoziiert sowie mit einer erhöhten Gesamtmortalität.⁷⁴ Auch wurde bereits in mehreren Studien gezeigt, dass der Blutdruck, der ebenfalls Teil des Konzeptes des metabolischen Syndroms darstellt, im Alter stetig, insbesondere systolisch zunimmt.

Der Grundstein für die Entstehung eines metabolischen Syndroms kann so dennoch bereits in jungen Jahren gelegt werden. Hauptursache hierfür sind mangelnde körperliche Aktivität und Fehlernährung. Folgen des metabolischen Syndroms im hohen und höheren Alter können dann neben der erhöhten Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen Immobilität und ein früherer bzw. erhöhter Pflegebedarf sein.

3 Fragestellung

In der Berliner Altersstudie II soll unter anderem geklärt werden, inwiefern das metabolische Syndrom mit pulmonaler Obstruktion assoziiert ist. In den vorangegangenen Kapiteln wurden mögliche gemeinsame Pathomechanismen wie systemische Inflammation, Regulierung endothelialer Progenitorzellen sowie Bindeglieder zwischen diesen Erkrankungen wie abdominelle Adipositas oder Insulinresistenz dargelegt. Hieraus ergab sich die Hypothese, dass Studienteilnehmer mit eingeschränkten Lungenfunktionsparametern bzw. pulmonaler Obstruktion gehäuft auch ein metabolisches Syndrom aufweisen. Dies legt nahe, dass bestimmte Einflussgrößen sowohl die Entstehung einer pulmonalen Obstruktion als auch eines metabolischen Syndroms begünstigen.

Um dem nachzugehen, wurden 1187 Studienteilnehmer einer Lungenfunktionsprüfung unterzogen. Weiter erfolgte die Messung aller relevanten Parameter für die Definition oder den Ausschluss eines metabolischen Syndroms.

Bereits andere Autoren beschäftigten sich mit ähnlichen Fragestellungen, insbesondere der Zusammenhang von COPD und dem metabolischen Syndrom wird in einigen Veröffentlichungen beschrieben.^{20,30} Andere Studien sehen lediglich einen Zusammenhang zwischen einigen Faktoren des metabolischen Syndroms und einer eingeschränkten Ventilationsfähigkeit der Lunge.⁷⁵ In diesen Studien handelte es sich häufig um Studienteilnehmer mit einem erhöhten Risikoprofil für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. eine pulmonale Funktionseinschränkung.

In dieser Arbeit soll geprüft werden, inwieweit die pulmonale Obstruktion und das metabolische Syndrom in der Allgemeinbevölkerung im höheren Lebensalter bei selbstständig und zu Hause lebenden Senioren verteilt sind. Dieser Gruppe wird einer Vergleichspopulation von jungen Probanden im Alter zwischen dem 23. und 34. Lebensjahr gegenübergestellt. Zur genaueren Analyse wurden hier die Definitionen für pulmonale Obstruktion nach GOLD, Hardie und den DAL-Kriterien herangezogen. Das metabolische Syndrom wurde nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI 2009 definiert.

Zudem soll innerhalb der Gruppe der älteren Probanden überprüft werden, ob eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos i.S. eines vorliegenden metabolischen Syndroms oder dessen Komponenten bei Studienteilnehmern mit einer pulmonalen Obstruktion gegeben ist, bzw. ob diese veränderte Lungenvolumina aufweisen. Schließlich sollten gemeinsame Einflussvariablen auf diese beiden Erkrankungen identifiziert werden. Der hypothetische Zusammenhang dieser Komponenten wird in Abbildung 11 schematisch dargestellt.

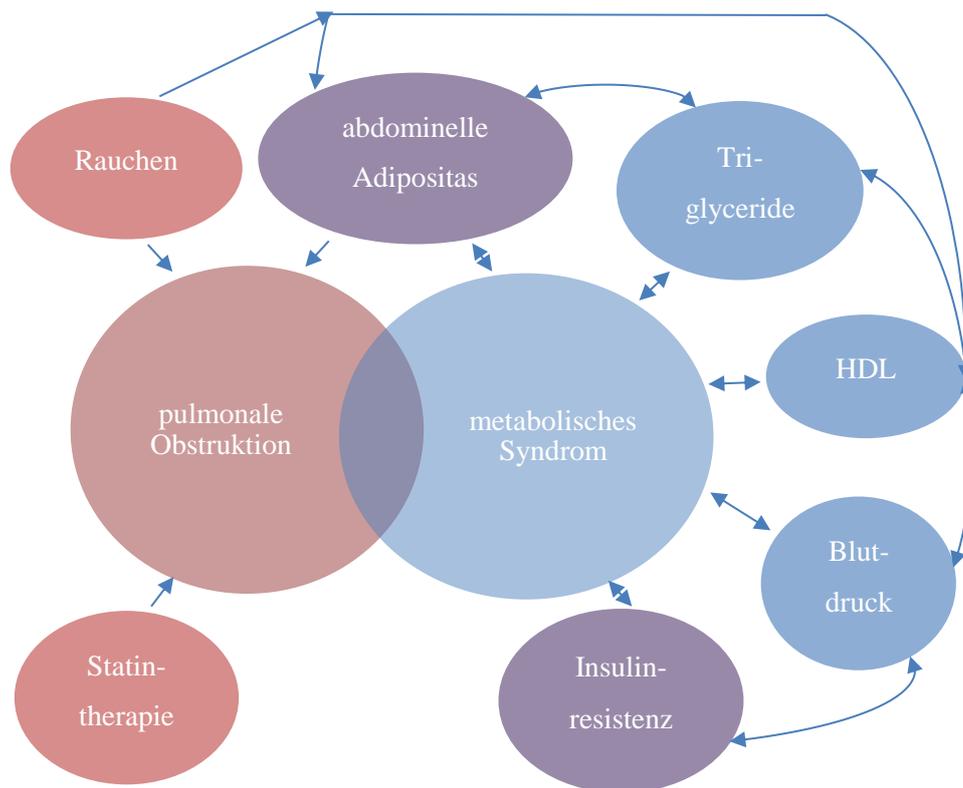


Abbildung 11: Mögliche Zusammenhänge zwischen pulmonaler Obstruktion und dem metabolischen Syndrom

Zusammenfassung der zu untersuchenden Themengebiete innerhalb der Analyse:

1. Wie hoch ist die Prävalenz des metabolischen Syndroms innerhalb der Studienteilnehmer der Berliner Altersstudie II?
2. Wie hoch ist die Prävalenz der pulmonalen Obstruktion innerhalb der Studienteilnehmer der Berliner Altersstudie II?
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer pulmonalen Obstruktion und dem metabolischen Syndrom innerhalb der Studienteilnehmer der Berliner Altersstudie II?
4. Gibt es unabhängig von den Definitionskriterien einer pulmonalen Obstruktion und eines metabolischen Syndroms Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Lungenfunktionsparametern innerhalb der Studienteilnehmer der Berliner Altersstudie II?
5. Was sind zentrale und gemeinsame Faktoren, die das Auftreten sowohl eines metabolischen Syndroms als auch pulmonaler Obstruktion begünstigen könnten?

4 Material und Methoden

4.1 Beschreibung der Stichprobe

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung waren insgesamt 1187 Probanden zu den medizinischen Untersuchungen der Forschungsgruppe Geriatrie innerhalb der Berliner Altersstudie eingeladen. Von diesen Studienteilnehmern berichteten 112 (9,4%) Probanden, unter Asthma bzw. asthmaspezifischen Symptomen zu leiden. Diese Gruppe wurde von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen, um die Untersuchung auf die permanente Obstruktion zu fokussieren. Es erfolgte eine weitere Unterteilung in eine Gruppe junger Probanden (23. bis 34. Lebensjahr) und eine Gruppe von Studienteilnehmern im höheren und hohen Alter (60. bis 84. Lebensjahr). Zur Auswertung der Lungenfunktionsergebnisse wurden schließlich nur Probanden mit einem gutem Qualitätsgrad in der Spirometrie herangezogen, wie in Abbildung 12 dargestellt. Insgesamt konnte bei 339 alten und bei 89 jungen Probanden eine Spirometrie mit gutem Qualitätsgrad durchgeführt und alle relevanten Parameter bezüglich des metabolischen Syndroms konnten erhoben werden.

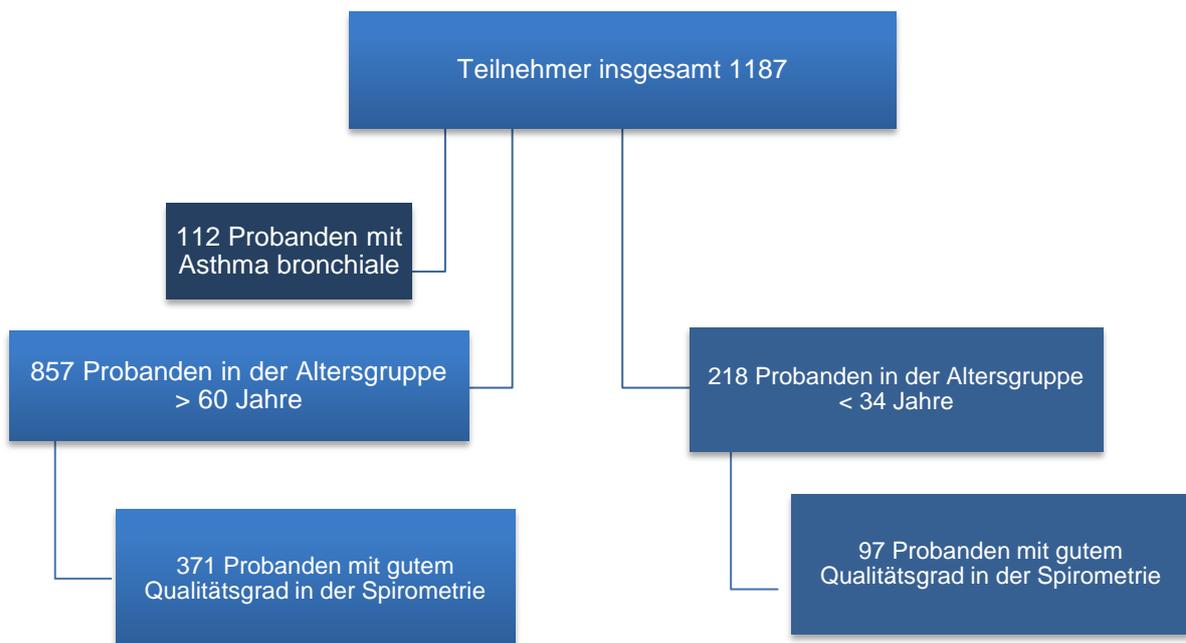


Abbildung 12: Auswahl der Studienteilnehmer innerhalb des Probandenkollektives und Aufteilung in Gruppen anhand des Alters, des Asthmastatus und des Qualitätsgrades der Spirometrie

4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Tabelle 9 zeigt die Kenngrößen des Alters für Männer und Frauen. Der jüngste untersuchte Proband war 23 Jahre alt, der älteste 84 Jahre, sodass sich eine Spannweite von 61 Jahren ergibt. Der Altersdurchschnitt insgesamt betrug 60,12 Jahre. Der Durchschnitt des Alters in der jungen Probandengruppe lag bei 28,51 Jahren, der in der Vergleichsgruppe der älteren Probanden bei 68,5 Jahren. Die Geschlechtsverteilung zeigte sich in beiden Gruppen ähnlich zu Gunsten des weiblichen Geschlechts. In Abbildung 13 und 14 sind die Kennwerte der zwei Altersgruppen bezüglich der Altersverteilung im Histogramm aufgetragen.

Tabelle 9 : Deskriptiv-statistische Kennwerte des Alters der Studienteilnehmer in Jahren

Geschlecht	Altersgruppe	n	Mittelwert	Median	SD	Min-Max
<i>Frauen</i>	23.-34. Lj.	120	27,88	28	3,06	23-34
	61.-84. Lj.	493	67,69	68	3,68	61-84
<i>Männer</i>	23.-34. Lj.	98	28,77	29	2,71	23-34
	60.-82. Lj.	364	69,93	69	3,68	60-82
<i>Gesamt</i>		1075	60,12	67	16,46	23-84

n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; Min-Max: minimales und maximales Alter; Median = Mittelwert der Verteilung

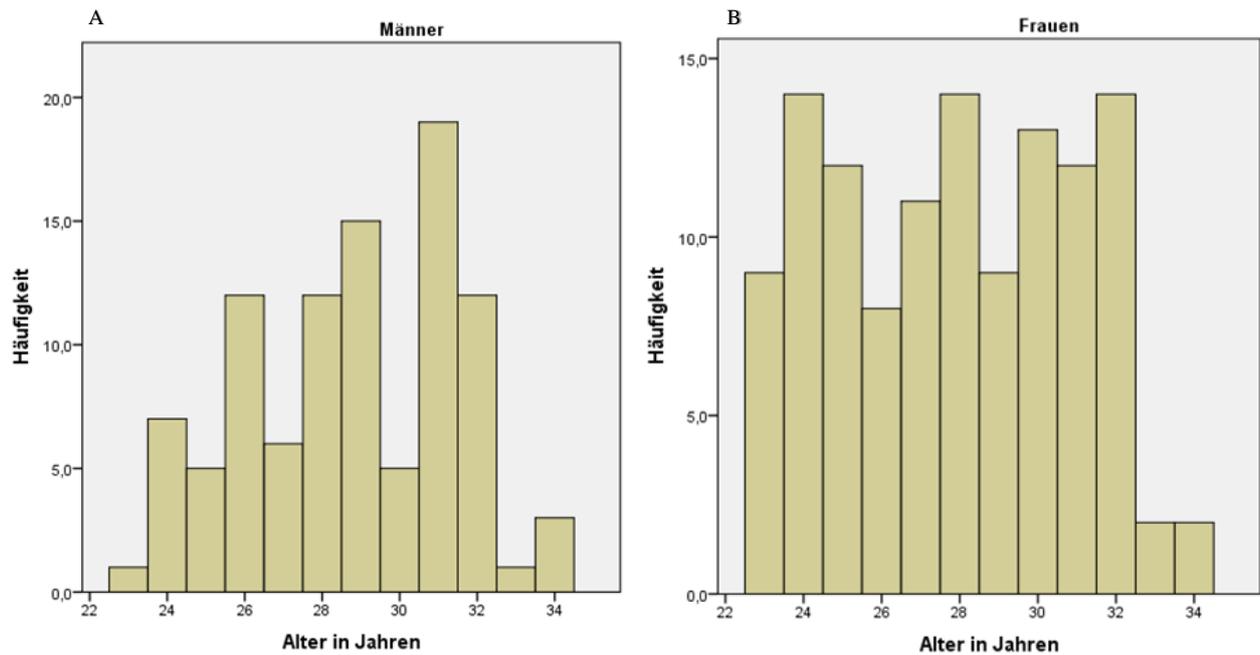


Abbildung 13: Kennwerte der Altersverteilung in der jungen Probandengruppe für Männer (A) und Frauen (B)

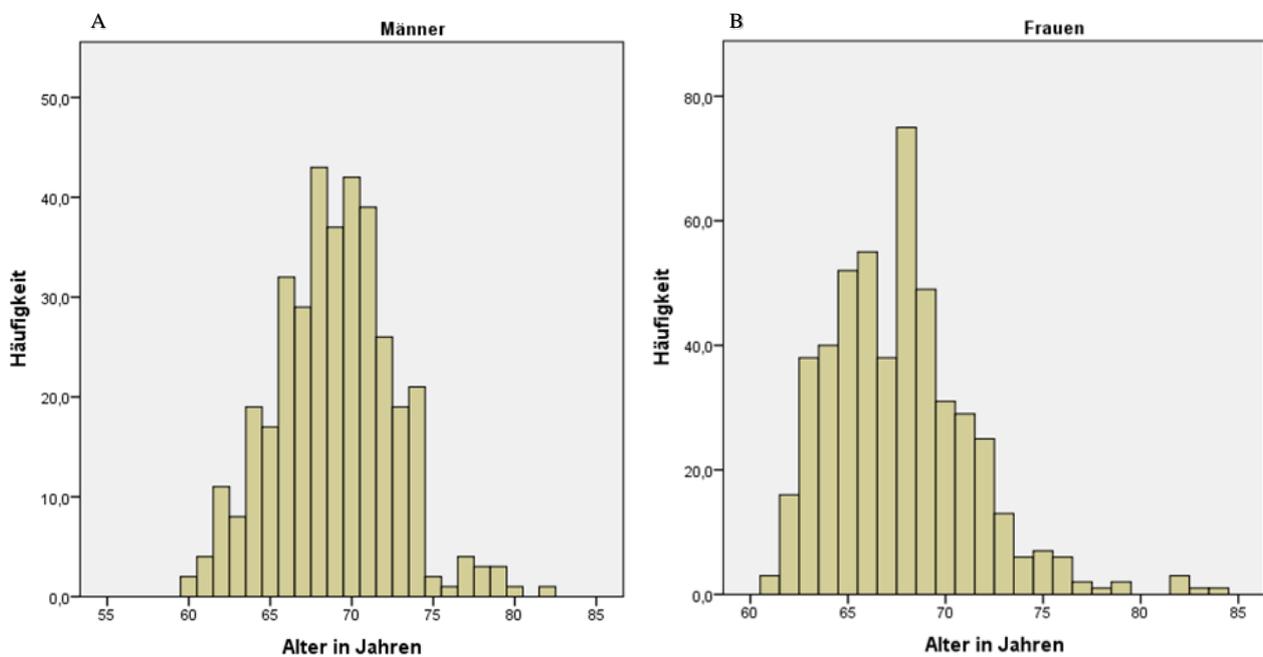


Abbildung 14: Kennwerte der Altersverteilung in der alten Probandengruppe für Männer (A) und Frauen (B)

4.1.2 Raucherstatus

Bezüglich der unter anderem für die Lungenfunktion relevanten Anamneseparameter ist in Tabelle 10 der Anteil an Rauchern, Ex-Rauchern und Nichtrauchern für die jeweilige Probandengruppe aufgezeigt. Den höchsten Anteil der Probanden sowohl in der Gruppe der jungen Studienteilnehmer als auch in jener der älteren bildeten die Nichtraucher. In der gesamten Stichprobe fanden sich 11,3% Raucher, 25,3% ehemalige Raucher, 63,4% der Probanden gaben an, niemals geraucht zu haben. Im Vergleich zwischen der alten und der jungen Studienpopulation sank der Anteil der aktiven Raucher im höheren Alter deutlich, der Anteil der ehemaligen Raucher und derer, die nie geraucht haben, überwiegte.

Tabelle 10: Deskriptiv-statistische Darstellung des Raucherstatus in den jeweiligen Altersgruppen

Raucherstatus	Altersgruppe	n	Männer	Frauen	% Altersgruppe	%gesamt
Raucher	23.-34. Lj.	55	29	26	25,2	11,3
	60.-84. Lj.	67	31	36	7,8	
Ex-Raucher	23.-34. Lj.	33	13	20	15,1	25,2
	60.-84. Lj.	238	129	109	27,8	
Nichtraucher	23.-34. Lj.	130	56	74	59,6	63,4
	60.-84. Lj.	552	204	348	64,4	

n = Anzahl

4.1.3 Statintherapie

Die Probanden wurden innerhalb der Analyse nach ihrer Medikation befragt. Keiner der 89 jungen Probanden war zum Zeitpunkt der Untersuchung mit einem CSE-Hemmer therapiert. In der alten Kontrollgruppe hatten insgesamt 48 der 339 untersuchten Probanden (14,2%) eine solche Therapie. 37 Probanden wurden dabei mit Simvastatin behandelt. Die minimale

Simvastatindosierung betrug 5 mg/Tag, die maximale 80mg/Tag. Im Mittel lag die Dosierung bei 21,25 mg/Tag.

4.2 Berliner Altersstudie II

4.2.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die Studienteilnahme der Probanden erfolgte auf freiwilliger Basis. Der Probandenpool wurde initial vorwiegend über Aushänge, Zeitungsanzeigen und Poster in öffentlichen Verkehrsmitteln erhalten. Die Rekrutierung und Erstbefragung führte dabei das Max-Planck-Institut für Bildungsforschung durch. Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie galten unter anderem Übergewicht (>120 Kg), Rauchen (>10 Zigaretten/Tag), Schlaganfall oder Herzinfarkt (vgl. Tabelle 43). Die Probanden der Berliner Altersstudie II wurden dann über eine bereits bestehende Datenbank des Max-Planck-Institutes, Berlin ausgewählt. Die Probanden wurden telefonisch kontaktiert und über Untersuchungen, Ablauf und Ziele der Berliner Altersstudie II informiert. Im Folgenden erhielt jeder Studienteilnehmer ausführliches Informationsmaterial per Post oder Email zugesandt.⁷² Insgesamt ist es Ziel, 2200 Studienteilnehmer in die Studie einzuschließen. BASE-II wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin und der Ethikkommission des MPI für Bildungsforschung genehmigt.

4.2.2 Ablauf der Berliner Altersstudie II

4.2.2.1 Erster Studientag

Am ersten Studientag erfolgten zunächst eine umfassende Aufklärung der Studienteilnehmer über den in Tabelle 11 aufgeführten Studienablauf sowie die Erläuterung der Einzelheiten bezüglich des Datenschutzes, der genetischen Untersuchung und der weiteren Details der Studie. Die ausführliche Krankheits- und Familienanamnese und eine körperliche Untersuchung der Probanden schlossen sich an. Um eine Standardisierung dieses Vorgehens zu gewährleisten, ging die Durchführung anhand eines CRF-Bogens (Case Report Form = Prüfbogen) vor sich. Die geriatrisch-internistische Anamnese und Untersuchung wurde am 1. Untersuchungstag durch ein neuropsychologisches Screening ergänzt. Mit Stand- und Gangtests sowie den unten aufgeführten geriatrischen Assessments endete der erste Untersuchungstag. Den Studienteilnehmern wurden zudem Fragebögen bezüglich Ernährungsgewohnheiten, sozialer Situation, körperlicher Aktivität und Sexualleben ausgehändigt.⁷⁶

Tabelle 11: Ablauf des ersten Untersuchungstages der Berliner Altersstudie II

Ablauf	Inhalt/Themenschwerpunkt
Aufklärungsgespräch	Allgemeine Studieninformationen
Neuropsychologische Testung	Dem Tect, MMSE, CES-D, GDS, erweitertes Assessment, Uhr-Ergänzungstest
Erhebung der Krankengeschichte	Befragung nach aktuellen Beschwerden und Erkrankungen gegliedert nach Organsystemen
Anamnese bezüglich Drogen-, Alkohol- und Nikotinabusus	
Familienanamnese	Stammbaum, Erkrankungen bzw. Todesursache der nächsten Angehörigen
Therapien	Medikamentenanamnese, Operationen, Impfungen, Hilfsmittelversorgung
Arztkontakte	Arztkontakte, Krankenhausaufenthalte, Versicherungsstatus, sozialrechtliche Items
Geriatrische Assessments	Barthel-Index, IADL nach Lawton/Brody, Tinetti-Test, Timed Up & Go, 4-Meter Gehstest, MNA
Körperliche Untersuchung	Umfassende internistische und neurologische Untersuchung inklusive Blutdruckmessungen und Pulswellenanalyse
Fragebögen	RAPA, SF-36, Soziale Situation nach Nikolaus, 5-Tage Ernährungsprotokoll, Sexualfragebogen

MMSE: Mini-Mental-State-Examination; GDS: Geriatric Depression Scale; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; Dem Tect: Demenz Detection; RAPA: Fragebogen zur körperlichen Aktivität; SF-36: Gesundheitsfragebogen; MNA: Mini Nutritional Assessment; Timed Up & Go-Test: Mobilitätstest; IADL: Instrumentelle Aktivität des täglichen Lebens; Barthel-Index: Assessmentinstrument zur Bestimmung der Selbstständigkeit im täglichen Leben

4.2.2.2 Zweiter Studientag

Im Abstand von einer Woche erfolgte dann die medizinisch-technische Untersuchung im Rahmen des zweiten Untersuchungstages. Die Studienteilnehmer wurden für die erste ausführliche Blutentnahme nüchtern einbestellt. Ein Überblick über die Untersuchungen des zweiten Untersuchungstages von BASE II findet sich in Tabelle 12 wieder. Diese Untersuchungen führten in der Regel speziell für die entsprechenden Messungen geschulte Personen durch. Je nach Proband dauerte die Testung zwischen 4 und 5 Stunden. Unerwartete oder unerwünschte Ereignisse wurden im Studienprotokoll dokumentiert.

Tabelle 12: Ablauf des zweiten Untersuchungstages der Berliner Altersstudie II

Themengebiet	Medizinisch-technische Untersuchungen
muskuloskeletales System	Greifkraftmessung, Feinmotorik, Bewegungsgurt
anthropometrische Messungen	Calipermessungen, Körperumfangbestimmung, Digitometrie, Fotografie
pulmonales System	Spirometrie, Pulsoxymetrie
kardiovaskuläres System	Ruhe- und Langzeitelektrokardiogramm (2 Stunden), oraler Glukosetoleranztest, Orthostasetest
Körperanalyse	DXA-Messung, BIA
Labordiagnostik	Blutentnahme (8 Uhr und 10 Uhr) , Urinprobe
Sonstiges	Subjektive Selbsteinschätzung, subjektiver Gesundheitszustand, Hörfähigkeit des Teilnehmers, Schlafempfinden, körperliche Aktivität, Bewegungsgurt

DXA: Dual energy X-ray Absorptiometry; BIA: Bioelektrische Impedanzmessung; Spirometrie: kleine Lungenfunktion; Calipermessung: Körperfettbestimmung; Digitometrie: Messung der Fingerlänge; Pulsoxymetrie: Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung

4.3 Spirometrie

4.3.1 Allgemeine Hintergründe

Die Spirometrie als eine Methode zur Diagnostik von bronchopulmonalen Erkrankungen dient zur Messung von Lungenvolumina am Mund.²⁸ Weiter können über forcierte Atemmanöver Aussagen bezüglich der Lungenventilation und deren Störungen getroffen und graphisch dargestellt werden. Spirometrische Messungen fanden bereits 200 A.D. statt. Galen vollzog erste Volumenmessungen und bemerkte, dass das ausgeatmete Volumen eines Menschen stets das gleiche zu sein schien.

Heute stehen eine Reihe von Messmethoden zur Verfügung, um Lungenvolumina, aber auch deren Flussstärke, genau zu bestimmen. In den aktuellen, internationalen GOLD Richtlinien (Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease) wird heute ebenso wie in nationalen Leitlinien (Deutsche Atemwegsliga und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin) die Spirometrie als Goldstandard für die Diagnostik der Lungenfunktion angesehen.^{32,39}

Einen besonderen Stellenwert nimmt die Spirometrie bei der Erkennung und Verlaufskontrolle der COPD ein. Indiziert ist die Durchführung einer Lungenfunktionsprüfung jedoch nicht nur bei Verdacht auf eine Erkrankung der Atemwege. Indikationen stellen typische Risikofaktoren wie Rauchen oder Screeninguntersuchungen im Rahmen einer Gesundheitstestung dar, wie in Tabelle 13 aufgezeigt.

Die Einsekundenkapazität und die inspiratorische Vitalkapazität bzw. FVC sind dabei zur Charakterisierung einer COPD obligat (Evidenzgrad A). Das Vorliegen einer Obstruktion mit dem Quotienten $FEV1/FVC < 70\%$ zu definieren, ist mit Evidenzgrad D und Empfehlungsgrad A Methode der Wahl. Faktoren wie kognitive Einschränkungen, Incompliance, Husten während des Atemvorgangs oder Expirationsunterbrechungen können dabei teilweise nicht verhindert werden und führen teils zu großen Qualitätseinschränkungen der Spirometrie bzw. dazu, dass diese nicht ausgewertet werden kann.

Tabelle 13: Indikationen und Kontraindikationen einer spirometrischen Untersuchung.

Indikation
Funktionelle Diagnostik bronchopulmonaler Erkrankungen
Beurteilung von Schweregrad bzw. Progression einer bekannten Lungenfunktionsstörung
Differentialdiagnose obstruktive/ restriktive Funktionsstörung
Beurteilung der Therapieeffektivität
Beurteilung des Grades der körperlichen Beeinträchtigung (Erwerbsunfähigkeit etc.)
Einschätzung perioperativer Komplikationen
Screeningmethode im Rahmen einer Gesundheitsuntersuchung
Kontraindikation
Schlechte Zusammenarbeit
Pneumothorax
Aneurysma
Hernien
Angina pectoris oder kürzlich erlittener Herzinfarkt
Vor kurzem durchgeführte Operationen am Auge, abdominale oder thorakale Eingriffe
Ansteckende Erkrankung (z.B. Tuberkulose)

4.3.2 Messmethode

Während die Volumenmessungen zunächst noch direkt erfolgten, sind heute indirekte Methoden wie Ultraschallmessung oder Pneumotachographen Mittel der Wahl zur Bestimmung der Lungenfunktion. Der theoretische Funktionsaufbau verschiedener Messgeräte ist in Abbildung 15 wiedergegeben. Bei Pneumotachographen erfolgt die Bestimmung der Lungenvolumina und -flüsse über eine Lamellenmembran, welche durch Druckdifferenzen die jeweiligen Parameter bestimmen kann. Der Ultraschallflussaufnehmer besitzt einen Sensor, der aus einem Messrohr mit zwei seitlich in definiertem Winkel zur Strömung positionierten Sendern und Empfängern besteht. Von diesen Sensoren werden kurze Ultraschallimpulse ausgesandt und auf der jeweils gegenüberliegenden Seite empfangen. Durch Bestimmung der Schallimpulse und der Laufzeitdifferenz können so die verschiedenen Lungenvolumina und -flusstärken bestimmt werden. Zur spirometrischen Untersuchung bei BASE II fand ein EasyOne™ Spirometer der Firma „ndd Medizintechnik AG“ Verwendung. Es handelt sich hierbei um einen Ultraschallpneumotachographen.

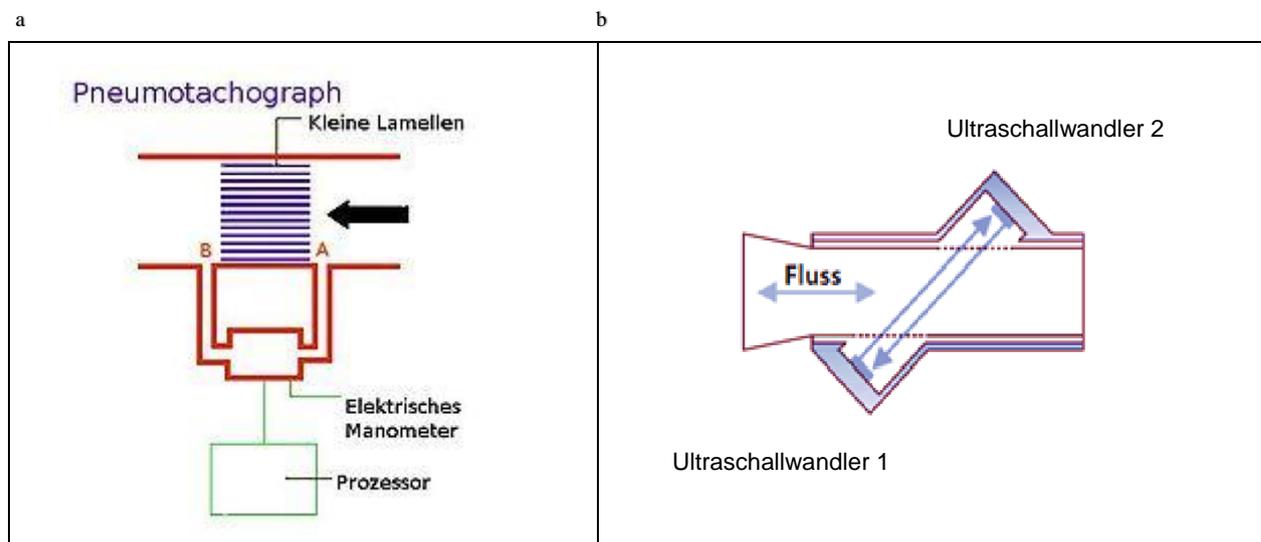


Abbildung 15: Funktionsweise moderner Spirometer.

Darstellung des Funktionsmechanismus eines Pneumotachographen (a). Über eine Lamellenmembran entsteht ein Strömungswiderstand, der durch Druckdifferenz zwischen Punkt A und B Aussagen bezüglich des Volumenstroms ermöglicht.

Darstellung des Funktionsmechanismus eines Ultraschall-Flussaufnehmers (b). Durch Flussunterschiede, die an 2 verschiedenen Ultraschallwandlern registriert werden, kann eine Aussage zu Atemströmen getroffen werden.

4.3.3 Messparameter

Die in der Spirometrie erhobenen Lungen- und Atemvolumina lassen sich in dynamische und statische Lungenvolumina untergliedern (Tabelle 14). Abbildung 16 gibt eine Übersicht über die Zeitpunkte, in denen während des Atemvorgangs die jeweiligen Volumina gemessen werden können. Zur Beurteilung einer obstruktiven oder restriktiven Ventilationsstörung sind dabei insbesondere FVC (Volumen, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann), FEV₁ (Volumen, das nach maximaler Inspiration innerhalb der ersten Sekunde maximal ausgeatmet werden kann) und deren Quotient FEV₁/FVC von Bedeutung. Weiter werden Flüsse und Volumina der Atmung aber auch nach anderen definierten Zeitpunkten der Expiration gemessen (z.B. MEF 25, MEF 50). Bis auf die nach maximaler Expiration noch vorhandene Gasmenge innerhalb der Lunge (Residualvolumen) und die Totalkapazität (TC) der Lunge können so alle relevanten Lungenvolumina bestimmt werden. In der Auswertung der Berliner Altersstudie II wurde der Schwerpunkt auf die Lungenvolumina FEV₁ und FVC bzw. deren Quotienten gelegt.

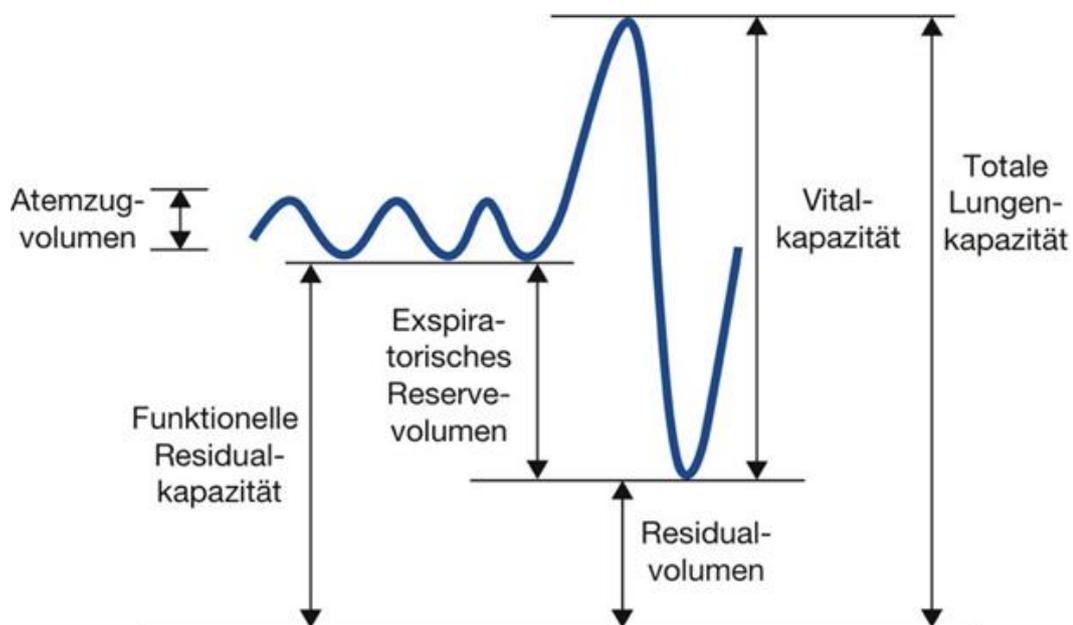


Abbildung 16: Lungenvolumina aus Harrison Innere Medizin, 18. Auflage⁷⁷

Tabelle 14: Differenzierung von dynamischen und statischen Lungenvolumina

dynamische Volumina	statische Volumina
Erstsekundenkapazität (FEV1) Tiffeneau-Wert forcierte Vitalkapazität (FVC) Peak-Flow (PEF, l/s) PEF oder MEF 25, 50, 75	Vitalkapazität (VC) Residualvolumen (RV) Funktionelle Residualkapazität (FRC) totale Lungenskapazität (TC)

PEF: expiratorischer Spitzenfluss; MEF: maximaler expiratorischer Fluss

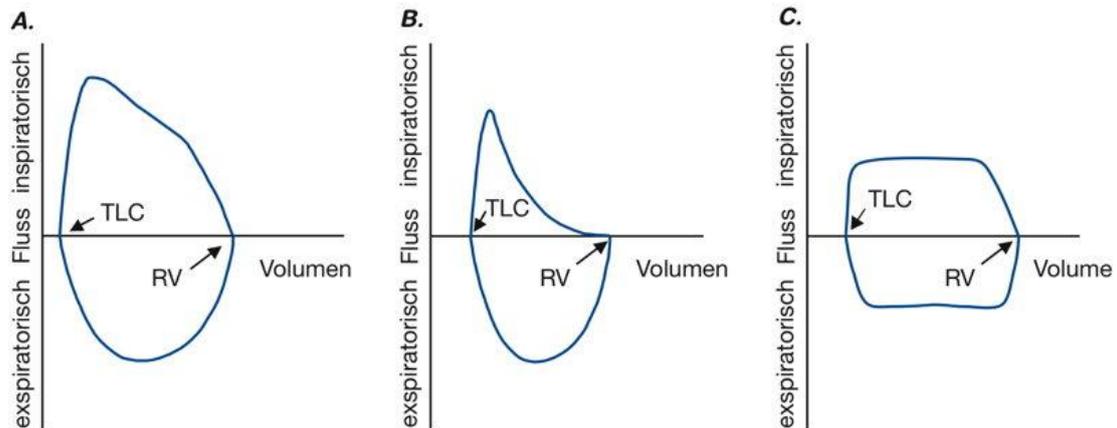
4.3.4 Durchführung der Spirometrie

Die Durchführung der Spirometrie innerhalb der Berliner Altersstudie II erfolgte nach den Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin bzw. den Empfehlungen der GOLD-Richtlinien, sowie nach den Anforderungen des National Lung Health Education Program (NLHEP).

Nachdem das Gerät vorbereitet, Raucherstatus, Asthmastatus, Alter, Gewicht und Größe erfragt und in das Gerät eingegeben waren, erfolgte die theoretische Erklärung des Procedere. Da die Spirometrie von einer genauen Größenangabe abhängig ist und Probanden ihre Größe selten exakt kennen, wurden diese am Untersuchungstag gewogen und gemessen, um Fehlerquellen zu minimieren. Die Durchführung fand so statt, dass der Proband das Mundstück des Spirometers zwischen die Zähne nahm, die Zunge befand sich dabei unterhalb der Spirette. Nach einigen Ruheatemmanövern wurde der Proband aufgefordert maximal einzusatmen und danach so stark wie möglich zu expirieren und das Ausatemmanöver so lange wie möglich zu halten. Hierdurch sollte das Erreichen der maximalen Lungenvolumina gesichert werden. Der Untersucher achtete darauf, während der Lungenfunktionsprüfung stets durch Anweisungen, Feedback und Motivation ein bestmögliches Ergebnis zu unterstützen. Ein wichtiger Aspekt dabei war die vorherige Aufklärung über das Procedere gegenüber der zu untersuchenden Person. Die Abläufe wurden zunächst theoretisch durchgespielt. Die Leitlinien empfehlen weiter keine beengende Kleidung zu tragen und im Idealfall eine entleerte Blase zu haben, das Expirationsmanöver kann zu kurzzeitiger Inkontinenz führen. Die Untersuchung erfolgte am stehenden Probanden. Eine sitzende Position des Probanden ist nicht zwingend vorgeschrieben, auf Grund des Risikos einer Synkope jedoch im Normalfall empfehlenswert. Zur Sicherung der Datenqualität orientierten sich Proband und Untersucher an den Qualitätsmeldungen des Spirometers, die einen geregelten Ablauf der Atemmanöver sichern sollten. Probandenabhängig wurde nach Erreichen eines guten Qualitätsgrades, jedoch maximal nach 6 Atemmanövern, die Untersuchung beendet.

4.3.5 Auswertung der Spirometrie

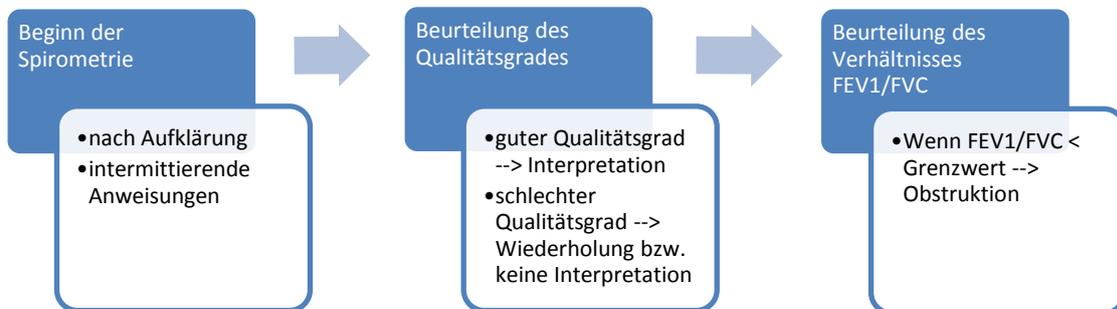
Die Auswertung geschah anhand der gemessenen Rohdaten der Atemvolumina und -flüsse. Es wurden nur Spirometrien mit einem ausreichenden Qualitätsgrad in die Auswertung eingeschlossen. Hierfür mussten mindestens 2 akzeptable Versuche erreicht werden und die Differenz der besten zwei FEV1 und FVC Werte musste kleiner oder gleich 200 ml bzw. 150 ml, wenn $FVC < 1.0\text{ L}$, sein. Aber nicht nur diese Daten konnten zur Auswertung einer Spirometrie herangezogen werden. Auch die graphische Darstellung von Fluss-Volumenkurven konnte Hinweise auf eine bestimmte Ventilationsstörung ergeben und wurde stichprobenartig begutachtet. Typische Beispiele für eine normale und zwei pathologische Darstellungen sind in Abbildung 17 abgebildet. Zur weiteren Auswertung der Lungenfunktion wurden gemessene Werte dann zueinander und zu vordefinierten Normwerten in Verhältnis gesetzt. Einen zentralen Punkt nahm hier das Verhältnis FEV1/FVC ein, anhand dessen der erste Interpretationsschritt zur Diagnostik einer Obstruktion oder Restriktion der Atemwege erfolgte. Die Auswertung der Spirometrie innerhalb der Berliner Altersstudie geschah sowohl nach den Richtlinien der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin als auch nach denen der GOLD-Leitlinien und nach den altersspezifischen Grenzwerten, die in der Analyse nach Hardie et al. ermittelt wurden.⁷⁹ Abbildung 18 zeigt beispielhaft einen Auswertungsalgorithmus auf. Als Grenzwert für eine obstruktive Ventilationsstörung wird nach den Kriterien der GOLD-Leitlinien der Quotient $FEV1/FVC < 70\%$ angesehen (GOLD). Die Deutsche Atemwegsliga und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin plädieren für eine Grenze bei $FEV1/FVC < 5.$ Perzentile des Sollwertes (LLN) wie durch Hankinson et al. beschrieben.⁷⁸ Die Interpretation nach Hardie orientiert sich an den GOLD-Richtlinien, sieht für das Alter > 65 Jahren jedoch höhere Grenzwerte als sinnvoll an. So liegt die Grenze für die Definition einer Obstruktion bei Personen < 65 Jahren bei $FEV1/FVC < 70\%$, bei Personen höheren Alters bei $FEV1/FVC < 65\%$ bzw. $FEV1/FVC < 60\%$ (Hardie).⁷⁹



TLC = Totale Lungenkapazität; RV = Residualvolumen

Abbildung 17: Fluss-Volumen-Kurven.

A. Normale Lungenfunktion; B. Obstruktive Ventilationsstörung; C. Fixierte zentrale Obstruktion aus Harrison's Innere Medizin, 18. Auflage⁷⁵



FEV1 = Einsekundenkapazität; FVC = forcierte Vitalkapazität; FEV1/FVC = Tiffeneau-Index

Abbildung 18: Auswertungsalgorithmus zur Beurteilung der Spirometrie.

Nach Vorbereitung des Spirometers und Aufklärung wird unter intermittierender Anleitung die Spirometrie durchgeführt und anhand des erreichten Qualitätsgrades und des Verhältnisses FEV1/FVC interpretiert

4.4 Das metabolische Syndrom

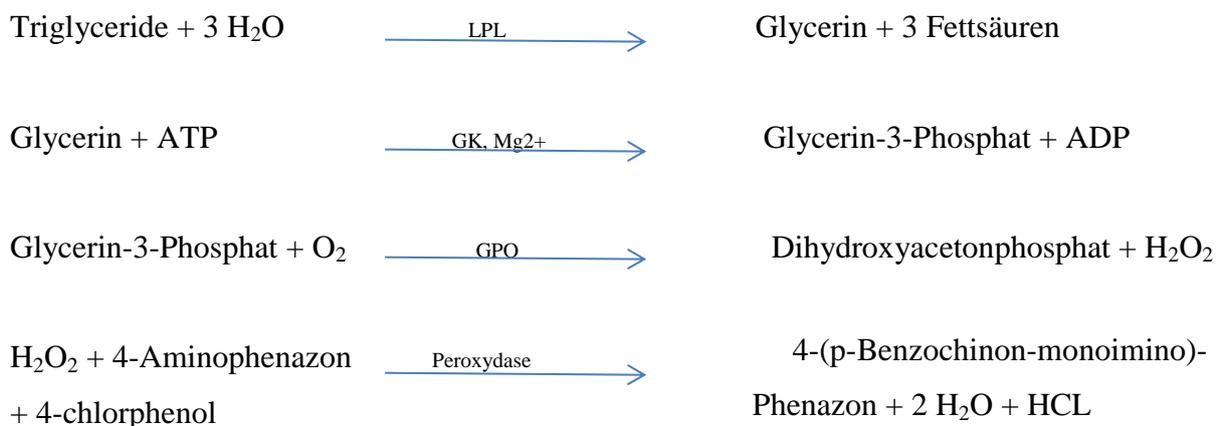
4.4.1 Laboruntersuchungen

Die für das metabolische Syndrom relevanten Laborparameter bestimmte das Labor 28, Berlin. Nach erfolgter Blutentnahme im Rahmen des zweiten Untersuchungstages der Berliner Altersstudie II wurde das Blut umgehend bei 4-8°C gelagert und für den Transport vorbereitet.

Die detaillierte medizinische Anamnese erfasste unter anderem auch Fettstoffwechselstörungen, arterielle Hypertonie oder Glukosestoffwechselstörungen. Weiter fanden eine detaillierte Medikamentenanamnese sowie ein oraler Glukosetoleranztest zur Erkennung eines Diabetes mellitus bzw. eines Prädiabetes statt.

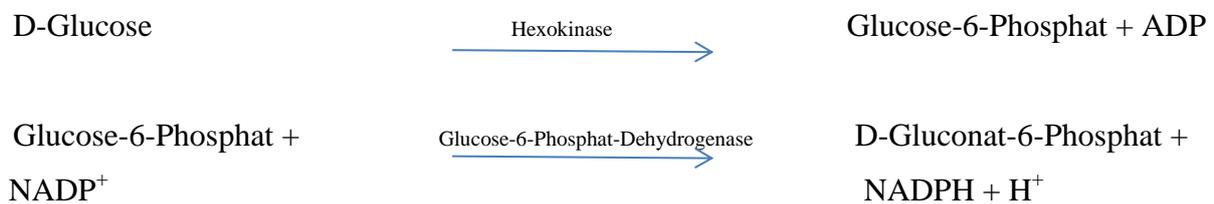
4.4.1.1 Enzymatischer Farbttest zur Bestimmung von Triglyceriden und HDL-Cholesterin

Triglyceride sind in der Leber produzierte oder durch die Nahrung aufgenommene Esther von Glycerin mit drei langkettigen Fettsäuren. Bei HDL handelt es sich um ein Lipoprotein, das über Vorstufen in der Leber und im Darmepithel gebildet wird. Die Bestimmung der Triglyceride und des HDL-Cholesterins erfolgte mittels enzymatischem Farbttest am klinisch chemischen Selektivanalytiker Roche Modular. Am Beispiel der Triglyceridbestimmung beruht diese Methode auf einer vollständigen Hydrolyse von Triglyceriden zu Glycerin mit anschließender Oxidation zu Dihydroxyacetonphosphat und Wasserstoffperoxid. Das entstandene Wasserstoffperoxid bildet einen roten Farbstoff, dessen Farbintensität direkt proportional zur Triglyceridkonzentration ist und photometrisch gemessen werden kann. Im Folgenden sind die Reaktionsschritte dieses Farbttestes dargestellt:



4.4.1.2 Photometrische Konzentrationsbestimmung des Glukosespiegels

Die photometrische Konzentrationsbestimmung zur Erfassung des Glukosespiegels beruht darauf, dass das Monosaccharid Glucose durch das Enzym Hexokinase (HK) in Gegenwart von ATP zu Glucose-6-Phosphat unter Bildung von ADP phosphoryliert wird. Im weiteren Reaktionsschritt wird wie im Folgenden aufgezeigt durch Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase gebildetes Glucose-6-phosphat in einer enzymatischen Reaktion in D-Gluconat-6-Phosphat und NADPH umgewandelt. Die hieraus entstehende Menge an NADPH+H⁺ ist der an D-Glucose im initialen Reaktionsschritt äquimolar. NADPH kann dann bei einer Wellenlänge von 340 nm zur photometrischen Konzentrationsbestimmung herangezogen werden.



4.4.2 Bestimmung des Taillenumfangs

Die Bestimmung der anthropometrischen Daten der Probanden erfolgte am zweiten Untersuchungstag. Hier wurden Calipermessungen, Körperumfangsbestimmungen, eine Digitometrie und Fotografien der Probanden angefertigt, weiter die Studienteilnehmer gewogen und deren Körpergröße gemessen. Der Taillenumfang ist definiert als Mitte zwischen Unterrand der letzten Rippe und dem höchsten Teil des Beckenkamms. Die Messung ging am stehenden Probanden mit geschlossenen Füßen, bestmöglicher Aufrichtung und entspannter Bauchmuskulatur mittels Maßband vorstatten.

4.4.3 Blutdruckmessungen

Im Rahmen der zwei Untersuchungstage der Berliner Altersstudie II erfolgten insgesamt 3 Blutdruckmessungen. Diese geschahen mit der automatischen Oberarmblutdruckmanschette „boso-medicus memory“ der Firma „Bosch und Sohn GmbH“ jeweils an dem rechten und linken Oberarm. Zur Vermeidung von Messungenauigkeiten wurden diese Geräte regelmäßig geeicht. Außergewöhnlich hohe oder niedrige Werte wurden dokumentiert und manuell nachgemessen. Weiter erfasste eine detaillierte Krankheits- und Medikamentenanamnese das mögliche Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie bzw. deren Therapie. Im Einzelfall erfolgte eine Rücksprache mit dem Hausarzt des jeweiligen Probanden.

4.4.4 Definition der Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms innerhalb der Berliner Altersstudie II

Die Definition des metabolischen Syndroms erfolgte anhand der IDF/AHA/NHLBI Kriterien von 2009.⁵⁵ Das Merkmal eines erhöhten Blutdruckes erfüllte ein Proband, falls die Blutdruckmessungen im Sitzen am linken Arm einen Wert von 130 mmHg systolisch und 85 mmHg diastolisch überschritten, eine arterielle Hypertonie bekannt war oder eine antihypertensive Therapie bestand. Ein erhöhter Taillenumfang definierte sich durch die vorgegebenen ethniespezifischen Grenzwerte der IDF (Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm).

Das Kriterium einer Insulinresistenz wurde durch einen Nüchternblutglukosespiegel > 100 mg/dl, einen pathologischen oGTT (2-Stunden Wert > 200 mg/dl), die Diagnose Diabetes mellitus oder eine bereits eingeleitete Therapie definiert.

Bezüglich der Serenspiegel an HDL und Triglyceriden lief ein analoges Vorgehen ab. Waren die Triglyceridwerte > 150 mg/dl oder wurde bereits eine Therapie zur Senkung der Triglyceride eingeleitet, so galt dieses Kriterium als erfüllt. HDL-Werte wurden geschlechtsspezifisch bewertet. Bei einem Serumspiegel von < 50 mg/dl bei Frauen oder < 40 mg/dl bei Männern bzw. einer bereits eingeleiteten Therapie zur Erhöhung von HDL erfüllte der Studienteilnehmer das Kriterium für einen pathologischen bzw. zu niedrigen HDL-Spiegel.

4.4.5 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS 19 für Windows (SPSS=Statistical Package for Social Sciences, Inc. Chicago, USA) durchgeführt. Zunächst erfolgte eine deskriptive Datenanalyse. Die Studienteilnehmer konnten anhand des in der Spirometrie erreichten Qualitätsgrades in Gruppen aufgeteilt und auf Alters-, Geschlechts-, Größen- und Gewichtsunterschiede hin untersucht werden. Es fand jeweils der Test auf Normalverteilung für alle involvierten Variablen mittels Kogmolov-Smirnov-Test statt. Die Auswertung normalverteilter Variablen wurde mittels parametrischer Tests, die nicht normalverteilter mittels nicht-parametrischer Tests durchgeführt. Weiter schloss sich die Aufteilung der Gruppe nach spirometrischem Qualitätsgrad sowie nach Altersgruppen und Geschlecht an. Innerhalb der Altersgruppen konnte mittels t-Test bei Normalverteilung bzw. Mann-Whitney U Test bei nicht normalverteilten Variablen der Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Studienteilnehmern bezüglich der Lungenvolumina erfolgen, auch war ein Vergleich zwischen den Altersgruppen möglich.

Die junge Probandengruppe wurde bezüglich Lungenfunktion, pulmonaler Obstruktion bzw. metabolischem Syndrom und dessen Komponenten lediglich deskriptiv beschrieben. Die

Prävalenz pulmonaler Obstruktion nach den verschiedenen Definitionskriterien fand zunächst deskriptiv statt, ebenso die Verteilung von Therapie- und Diagnosehäufigkeit. Das Vorgehen zur Datenauswertung der Kenngrößen des metabolischen Syndroms lief analog dazu ab. Weiter konnte hier mittels exaktem Test nach Fisher ein Vergleich zwischen den jeweiligen Gruppen (z.B. Kriterium erhöhter Triglyceridspiegel nach den IDF/AHA/NHLBI Kriterien von 2009) im Geschlechts- und Altersvergleich analysiert werden.

Die ältere Vergleichsgruppe wurde auf Zusammenhänge dieser Faktoren untereinander hin weiter analysiert. Korrelationsanalysen wurden bei normalverteilten Variablen nach Pearson, sonst nach Spearman ausgewertet. Zur genaueren Untersuchung des Konzeptes des metabolischen Syndroms wurde eine binär logistische Regressionsanalyse angewandt, um den Einfluss der jeweiligen Faktoren auf die abhängige Variable „metabolisches Syndrom“ zu erkennen. Die Ergebnisse stützt eine Korrelationsanalyse.

Um den Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom, dessen Definitionsfaktoren und pulmonaler Obstruktion in der Gruppe der älteren Probanden nach den verschiedenen Definitionskriterien zu untersuchen, fand jeweils ein geschlechtsgetrennter Vergleich dieser Gruppen mittels exaktem Test nach Fisher Anwendung.

Im Folgenden wurden getrennt von der Definition einer pulmonalen Obstruktion die einzelnen Lungenvolumina auf ihre Abhängigkeit zum metabolischen Syndrom und dessen Definitionsfaktoren mittels Mann-Whitney U Test bzw. t-Test untersucht und durch eine Korrelationsanalyse gestützt. Die Beschreibung der Kovariablen Raucherstatus und Statintherapie sowie Gruppenvergleiche zwischen diesen und pulmonaler Obstruktion nach den drei in dieser Arbeit untersuchten Definitionskriterien geschahen anhand des exakten Tests nach Fisher. Der Zusammenhang zwischen diesen Kovariablen und einzelnen Lungenvolumina fand analog der Analyse zwischen Faktoren des metabolischen Syndroms und einzelner Lungenvolumina statt. Zuletzt kamen multivariante binär logistische Regressionsanalysen zum Einsatz, um den Einfluss diverser Variablen auf die abhängige Variable „pulmonale Obstruktion“ nach den verschiedenen Definitionskriterien zu beleuchten. Als Einflussvariablen waren neben den genannten Kovariablen Raucherstatus (Packyears) und Statintherapie (Simvastatintherapie in mg) die das metabolische Syndrom bestimmenden Variablen Triglycerid-Serumspiegel, HDL-Serumspiegel, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Nüchternglukosespiegel in die Auswertung aufgenommen.

5 Ergebnisse

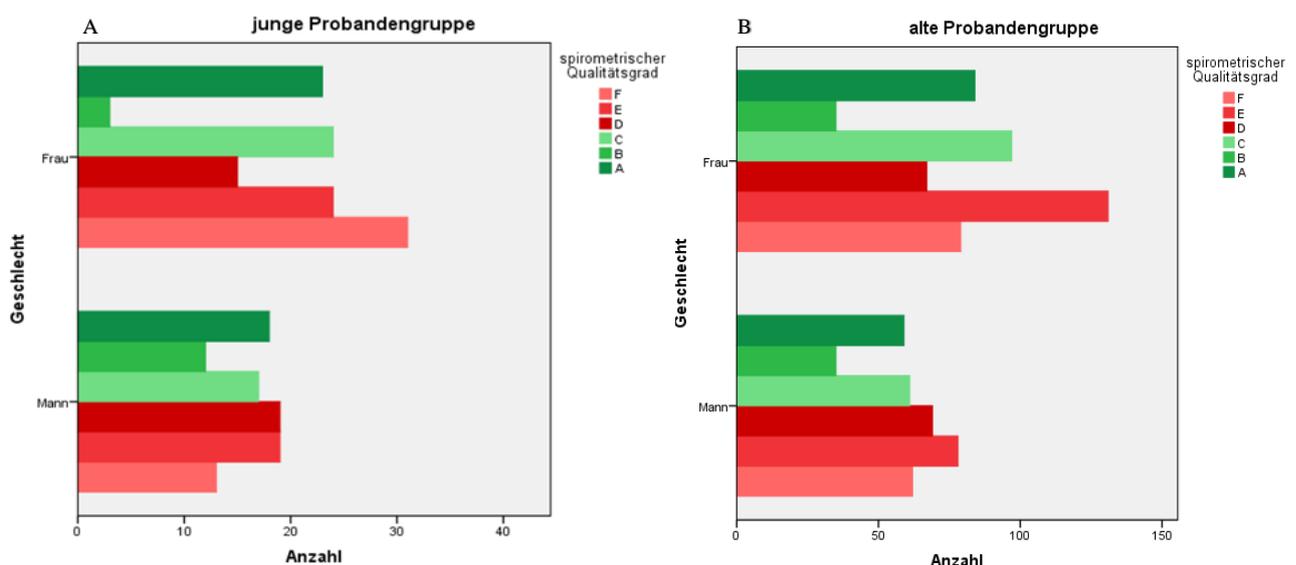
5.1 Pulmonale Obstruktion

5.1.1 Verteilung der spirometrischen Qualitätsgrade

5.1.1.1 Häufigkeit von gutem oder schlechtem Qualitätsgrad

Insgesamt wurde zum Zeitpunkt der Datenauswertung bei 1075 Probanden ohne anamnestiziertes Asthma bronchiale oder diesbezügliche Symptomatik eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt. Ein nach den Richtlinien der Deutschen Atemwegsliga glaubhaftes Ergebnis, also ein guter Qualitätsgrad (Grad A-C), wie in den Methoden beschrieben, konnte bei 468 Studienteilnehmern (43,5%) erreicht werden. Darunter befanden sich 97 Probanden in der Altersgruppe zwischen 23-34 Jahren und 371 in der zwischen 60-84 Jahren.

Die Abbildung 19 zeigt im Histogramm die Verteilung der Qualitätsgrade in der jeweiligen Altersgruppe im Geschlechtsvergleich. In Tabellen 15 und 16 sind nochmals detailliert die Anzahl der Probanden in Bezug auf den erreichten Qualitätsgrad aufgeführt.



A-C = „guter“ Qualitätsgrad, D-F = „schlechter“ Qualitätsgrad

Abbildung 19 : Verteilung der Qualitätsgrade in der Spirometrie im Geschlechtsvergleich in der jungen Altersgruppe (A) und in der alten Altersgruppe (B).

5.1.1.2 Test auf Standardnormalverteilung

Die Gruppen der Probanden mit schlechtem und gutem Qualitätsgrad in der Spirometrie wurden hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit überprüft. Hierfür erfolgte zunächst ein Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov, der hier nicht im Einzelnen dargestellt ist. Die Verteilung des Gewichts war in der Gruppe der jungen Männer mit gutem Qualitätsgrad ($p = 0,05$), in der Gruppe der jungen Frauen mit schlechtem Qualitätsgrad ($p = 0,047$) sowie bei Frauen in der alten Stichprobe mit schlechtem Qualitätsgrad ($p = 0,006$) nicht normalverteilt. Ebenso konnte keine Normalverteilung in Hinblick auf das Alter bei den Frauen in der alten Studienteilnehmergruppe sowohl in der Gruppe derer mit gutem Qualitätsgrad ($p = 0,001$) als auch derer mit schlechtem Qualitätsgrad in der Spirometrie ($p = 0,014$) gesehen werden. Für normalverteilte Variablen wurde für die folgenden Gruppenvergleiche der t-Test, für nicht normalverteilte Variablen der nicht-parametrische Mann-Whitney U Test angewandt.

5.1.1.3 Verteilung von Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht in Bezug auf den in der Spirometrie erreichten Qualitätsgrad

Bezüglich des Altersdurchschnittes und des Gewichtes konnten keine signifikanten Verteilungsunterschiede gesehen werden. Im Größenvergleich zeigte sich ein Unterschied von absolut 1,7 cm in der Gruppe der älteren Frauen. Dies wird im t-Test als signifikanter Unterschied erkannt wie in Tabelle 15 und 16 aufgeführt. Die Effektstärke dieses Ergebnisses ist dabei gering (Cohens $d = 0,27$; $r = 0,14$). Weder in der jungen noch in der älteren Probandengruppe fanden sich signifikante Geschlechtsunterschiede für das Erreichen eines guten oder schlechten Qualitätsgrades. Auch im Vergleich der jungen Teilnehmergruppe gesamt zur älteren konnte kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Qualitätsgrade in Hinblick auf die Geschlechtsverteilung gesehen werden.

Insgesamt erreichten 202 von 462 Männer und 266 von 613 Frauen einen ausreichenden Qualitätsgrad.

Tabelle 15: Vergleich von Größe, Gewicht und Alter in Jahren in Hinblick auf den spirometrischen Qualitätsgrad bei Frauen

Test- variable	Qualitäts- grad	n	Median	Mittelwert	Min- Max	SD	Signifikanz (2-Seitig)*
Größe [cm]							
23.-34. Lj.	A-C	50	168,5	168,5	157-183	5,35	
	D-F	70	168,5	168,8	154-191	6,26	p = n.s.
60.-84. Lj.	A-C	216	162	162,4	146-185	6,47	
	D-F	277	164	164,1	145-186	6,01	p = 0,003
Gewicht [kg]							
23.-34. Lj.	A-C	50	62	64,5	49-115	12,91	
	D-F	70	60	62,5	46-199	11,17	p = n.s.
60.-84. Lj.	A-C	216	69	69,3	48-115	11,79	
	D-F	277	67	69,3	45-110	12,22	p = n.s.
Alter [Jahre]							
23.-34. Lj.	A-C	50	29	28,3	23-32	2,77	
	D-F	70	27,5	27,5	23-34	3,22	p = n.s.
60.-84. Lj.	A-C	216	67	67,9	61-83	4,14	
	D-F	277	68	67,5	62-84	3,27	p = n.s.

*Vergleich zwischen den Geschlechtern in den jeweiligen Altersgruppen; n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; Min-Max: minimale und maximale Werte für Alter, Größe und Gewicht; Median = Mittelwert der Verteilung; A-C: guter Qualitätsgrad; D-F: schlechter Qualitätsgrad

Tabelle 16: Vergleich von Größe, Gewicht und Alter in Jahren in Hinblick auf den spirometrischen Qualitätsgrad bei Männern

Test- variable	Qualitäts- grad	n	Median	Mittelwert	Min- Max	SD	Signifikanz (2-Seitig)*
Größe [cm]							
23.-34. Lj.	A-C	47	179	180,1	155-191	6,13	
	D-F	51	181	181	169-198	6,26	p = n.s.
60.-84. Lj.	A-C	155	175	175,5	159-195	6,12	
	D-F	209	176	176,6	159-197	6,84	p = n.s.
Gewicht							
[kg]	A-C	47	75	79	47-147	15,62	
23.-34. Lj.	D-F	51	75	76,8	60-138	14,60	p = n.s.
	A-C	155	82	83,8	58-130	12,56	
60.-84. Lj.	D-F	209	81	82,7	58-124	11,23	p = n.s.
Alter							
[Jahre]	A-C	47	29	28,6	24-33	2,45	
23.-34. Lj.	D-F	51	29	28,9	23-34	2,94	p = n.s.
	A-C	155	69	68,9	60-80	4,14	
60.-84. Lj.	D-F	209	69	69,0	60-82	3,31	p = n.s.

*Vergleich zwischen den Geschlechtern in den jeweiligen Altersgruppen; n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; Min-Max: minimale und maximale Werte für Alter, Größe und Gewicht; Median = Mittelwert der Verteilung; A-C: guter Qualitätsgrad; D-F: schlechter Qualitätsgrad

5.1.2 Verteilung der Lungenvolumina

Die Verteilung der Lungenvolumina für die 468 Probanden mit gutem Qualitätsgrad in der Spirometrie fasst Tabelle 17 zusammen. Hier nicht dargestellt zeigten die Lungenvolumina im Kolmogrov-Smirnov-Test eine Normalverteilung.

Probanden in der älteren Gruppe wiesen durchschnittlich niedrigere Werte für FEV1, FVC und den Quotienten FEV1/FVC als die jungen Probanden auf. Im Geschlechtsvergleich erreichten Frauen sowohl in der jungen als auch in der älteren Gruppe niedrigere Werte der

Lungenvolumina als Männer. Im t-Test zeigt sich hier sowohl eine signifikante Verringerung der Lungenvolumina zwischen jungen und alten Probanden als auch eine signifikante geschlechtsabhängige Reduktion der Lungenvolumina in den jeweiligen Altersgruppen. Lediglich der Quotient FEV1/FVC war in der jungen Probandengruppe nicht signifikant geschlechtsabhängig. Die in Tabelle 17 angegebenen p-Werte beziehen sich hier auf den Unterschied innerhalb der jeweiligen Altersgruppen. Im Durchschnitt unterschied sich in unserer Stichprobe die FEV1 um 1293,76 ml, die FVC um 1267,28 ml und das Verhältnis FEV1/FVC um 7,77% im Vergleich zwischen der jungen und der alten Probandengruppe. Abbildung 20 und 21 zeigen nochmals den direkten Vergleich der Lungenvolumina in Bezug auf Alter und Geschlecht im Boxplot.

Tabelle 17 : deskriptiv-statistische Verteilung der Lungenvolumina FEV1, FVC und FEV1/FVC im Geschlechtsvergleich innerhalb der jeweiligen Altersgruppen

Test- variable	Geschlecht	n	Median	Mittelwert [ml]	SD	Signifikanz (2-seitig)*
<i>FEV1 [ml]</i>						
23.-34. Lj.	weiblich	50	3287	3338,54	407,703	p < 0,001
	männlich	47	4246	4258,51	602,480	
60.-84. Lj.	weiblich	216	2176	2175,93	426,139	p < 0,001
	männlich	155	2942	2928,95	661,384	
<i>FVC [ml]</i>						
23.-34. Lj.	weiblich	50	3963	4018,52	437,115	p < 0,001
	männlich	47	5301	5269,13	653,842	
60.-84. Lj.	weiblich	216	2892	2884,44	511,334	p < 0,001
	männlich	155	3920	4016,02	756,450	
<i>FEV1/FVC [ml]</i>						
23.-34. Lj.	weiblich	50	83	83,16	6,151	p = n.s.
	männlich	47	82	81,00	7,792	
60.-84. Lj.	weiblich	216	76	75,41	6,599	p = 0,003
	männlich	155	74	72,85	9,283	

*Vergleich zwischen den Geschlechtern in den jeweiligen Altersgruppen; n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; Min-Max: minimale und maximale Werte für FEV1, FVC bzw. FEV1/FVC; Median = Mittelwert der Verteilung; FEV1 = Einsekundenkapazität; FVC = forcierte Vitalkapazität; FEV1/FVC = Tiffeneau-Index

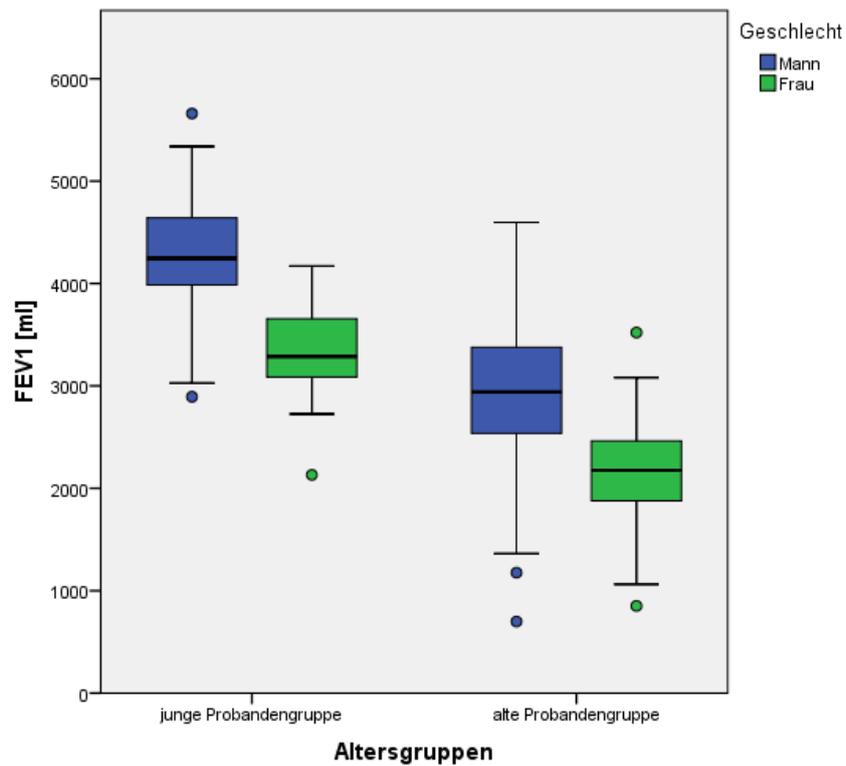


Abbildung 20: Darstellung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) im Alters- und Geschlechtsvergleich

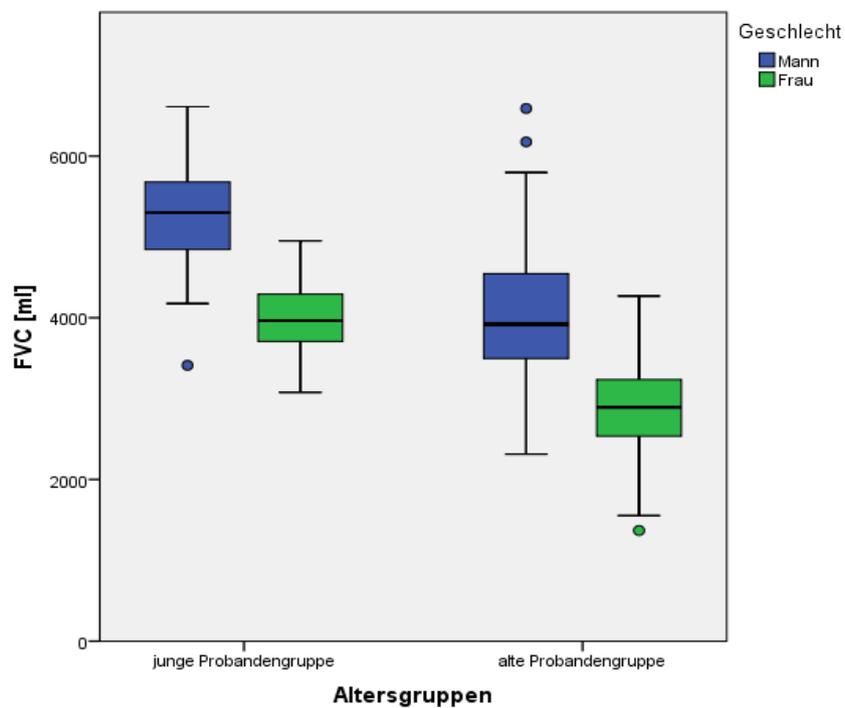


Abbildung 21: Darstellung der forcierten Vitalkapazität (FVC) im Alters- und Geschlechtsvergleich

5.1.3 Prävalenz von pulmonaler Obstruktion

Abbildung 22 zeigt das Verhältnis FEV1/FVC im Alters- und Geschlechtsvergleich. Hier sah man im Vergleich zu den einzelnen Lungenvolumina einen weniger deutlichen Unterschied zwischen alten und jungen bzw. männlichen und weiblichen Probanden. Zur Beurteilung der Prävalenz von pulmonaler Obstruktion wurden für beide Gruppen die Definitionen nach GOLD, Hardie und die DAL-Kriterien angewandt. Ältere Probanden hatten in allen drei Definitionen einen signifikant erhöhten Anteil an obstruktiven Ventilationsstörungen. Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse der Lungenfunktion bezüglich der Häufigkeit von Obstruktion nach den verschiedenen Definitionen (GOLD, Hardie, DAL). Je nach zu Grunde liegender Definition ergab sich hier eine Häufigkeit von 7,3% - 21,3% für das Vorhandensein einer pulmonalen Obstruktion in der Gruppe der Studienteilnehmer ab dem 60. Lebensjahr. Die Definitionen GOLD und Hardie differierten hierbei nur unwesentlich. In der jungen Vergleichsgruppe konnten jeweils dieselben Probanden durch die Auswertungskriterien nach GOLD, Hardie und nach den DAL-Kriterien als pulmonal obstruktiv erkannt werden. Bei der älteren Gruppe der Studienteilnehmer wurden durch die Definition nach DAL 27 Probanden durch die Spirometrie als pulmonal obstruktiv identifiziert. Diese fanden sich auch in der Gruppe derer, die nach Hardie erkannt wurden, diese Gruppe umfasste noch 49 weitere Probanden (Insgesamt 76 Probanden). Die Definition nach GOLD registrierte insgesamt 79 Probanden als pulmonal obstruktiv. Unter diesen waren auch die Studienteilnehmer, die durch die Definition nach Hardie als pulmonal obstruktiv erkannt wurden. Abbildung 23 gibt dies im Kreisdiagramm wieder.

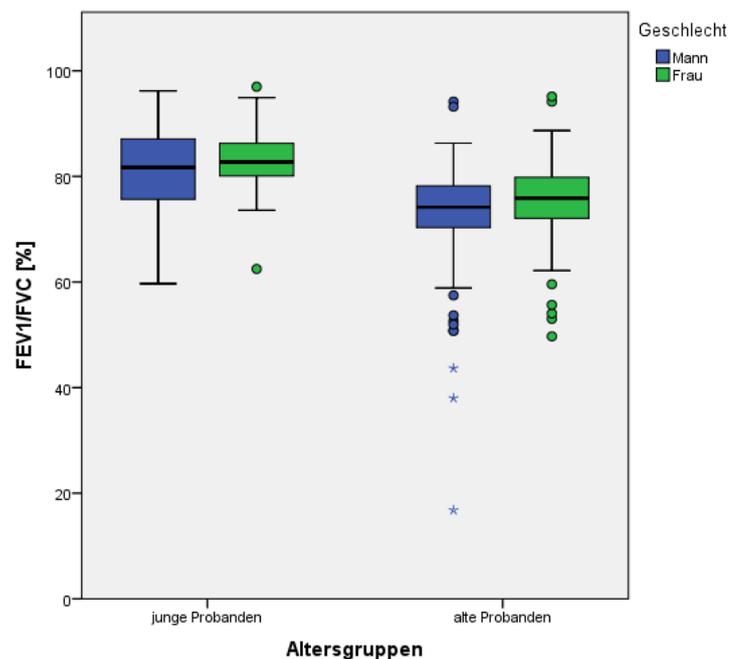


Abbildung 22: Darstellung des Tiffeneau-Indexes (FEV1/FVC) im Alters- und Geschlechtsvergleich

Tabelle 18: Beschreibung der Verteilung einer pulmonalen Obstruktion nach den Diagnosekriterien von GOLD, Hardie und nach DAL

Lungenfunktion	Altersgruppe	Geschlecht	Anteil der Altersgruppe [%]
Obstruktion (GOLD)	23.-34. Lj.	weiblich	2
		männlich	8,5
		gesamt	5,2
	60.-84. Lj.	weiblich	19,4
		männlich	23,9
		gesamt	21,3
Obstruktion (Hardie)	23.-34. Lj.	weiblich	2
		männlich	8,5
		gesamt	5,2
	60.-84. Lj.	weiblich	15,7
		männlich	20
		gesamt	17,5
Obstruktion (DAL)	23.-34. Lj.	weiblich	2
		männlich	8,5
		gesamt	5,2
	60.-84. Lj.	weiblich	6
		männlich	9
		gesamt	7,3

GOLD: nach den Richtlinien der "Global Initiative for Lung Disease" FEV1/FVC<70%; Hardie: nach Hardie et al. FEV1/FVC<altersspezifischer Sollwert; DAL: FEV1/FVC<LLN („lower limit of normal“); Insgesamt war die Prävalenzerhebung der pulmonalen Obstruktion in der jungen Probandengruppe definitionsunabhängig. In der Gruppe der älteren Probanden fanden sich jedoch Prävalenzschwankungen zwischen 7,3 – 21,3%, je nach Diagnosekriterium.

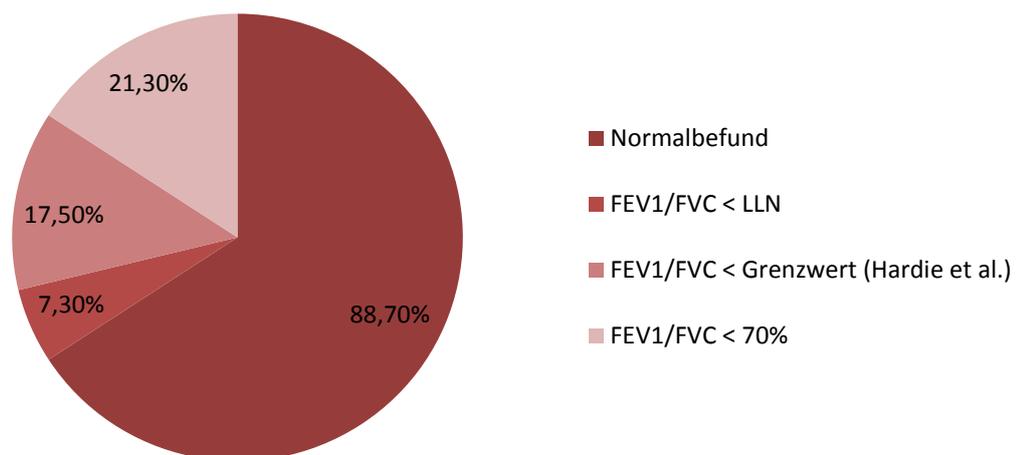


Abbildung 23: Prävalenz von Obstruktion nach verschiedenen Definitionskriterien

5.1.4 Häufigkeit neu diagnostizierter pulmonaler Obstruktion und Häufigkeit antiobstruktiver Therapie

Insgesamt gaben 62,9% der jungen Probanden an, in ihrem Leben schon einmal eine Lungenfunktionsprüfung absolviert zu haben. In der Gruppe der älteren Probanden berichteten dies 71,7%. Bei den Teilnehmern der alten Gruppe, die nach spirometrischer Testung eine Obstruktion nach der Definition der Deutschen Atemwegsliga aufwiesen, wurde bei 22 Studienteilnehmern im ambulanten Bereich bereits eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt. Von den Probanden mit einer obstruktiven Lungenfunktionseinschränkung nach den GOLD-Richtlinien hatten 63 Probanden eine Lungenfunktionsprüfung absolviert. In Tabelle 19 ist die Häufigkeit bereits bekannter pulmonaler Diagnosen, die mit einer pulmonalen Obstruktion einhergehen können, aufgezeigt und den in unserer Untersuchung neu erstellten Diagnosen nach den jeweiligen Definitionskriterien gegenübergestellt. Insgesamt war bei den Probanden ohne auffälligen Spirometriebefund keine pulmonale Diagnose, die mit einer obstruktiven Ventilationsstörung in der Spirometrie einhergehen könnte, in der Eigen- oder Hausarztanamnese erfasst. In der jungen Teilnehmergruppe konnte aus der Anamnese auch bei den Probanden, die in unserer Untersuchung ein auffälliges Spirometrieergebnis aufwiesen, keine pulmonale Erkrankung, die mit einem obstruktiven Spirometriebefund einhergehen könnte, erhoben werden. In dieser Gruppe erhielt keiner der Studienteilnehmer, obwohl 5,2% der jungen

Probanden als pulmonal obstruktiv diagnostiziert werden konnten, eine antiobstruktive Medikation.

Tabelle 19: Gegenüberstellung von neu diagnostizierter pulmonaler Obstruktion nach den Diagnosekriterien von GOLD, Hardie und DAL-Kriterien mit bekannten Diagnosen und Therapiehäufigkeit

Anzahl	n	bekannte pulmonale Diagnose*	Therapie mit Bronchodilatoren
<i>Obstruktion (GOLD)</i>			
23.-34. Lj.	5	0 (0%)	0 (0%)
60.-84. Lj.	79	12 (15,19%)	4 (5,06%)
<i>Obstruktion (Hardie)</i>			
23.-34. Lj.	5	0 (0%)	0 (0%)
60.-84. Lj.	76	12 (15,79%)	4 (5,26%)
<i>Obstruktion (DAL)</i>			
23.-34. Lj.	5	0 (0%)	0 (0%)
60.-84. Lj.	27	6 (22,2%)	4 (14,81%)

GOLD: nach den Richtlinien der "Global Initiative for Lung Disease" FEV1/FVC<70%; Hardie: nach Hardie et al. FEV1/FVC<altersspezifischer Sollwert; DAL: FEV1/FVC<LLN („lower limit of normal“); n: Anzahl; *Hier wurde das Anamneseprotokoll manuell nach aktuellen Erkrankungen, die mit einer pulmonalen Obstruktion einhergehen können, durchsucht. Hierunter fallen Cystische Fibrose, Silikose, Stenose im Bereich der großen Atemwege (Tumorgeschehen) oder Lungenparenchymerkrankungen (z.B. Sarkoidose), sowie alle Diagnosen, die das Wort „Lunge“, „Bronch“ oder „pulmo“ beinhalten

Unter den Studienteilnehmern innerhalb der alten Teilnehmergruppe erbrachte die spirometrische Testung in insgesamt 79 Fällen eine pulmonale Obstruktion nach GOLD. In Tabelle 20 ist nochmals detailliert das Ergebnis der Anamneseerhebung des pulmonalen Systems aufgeführt. 4 der insgesamt 6 Studienteilnehmer mit bekannter COPD erhielten eine

antiobstruktive Therapie. Ein Proband ohne bekannte pulmonale Diagnose in der Eigenanamnese bekam ebenfalls einen kurzwirksamen Bronchodilatator bei Bedarf. Andere 6 Probanden hatten eine pulmonale Diagnose in der Eigenanamnese, die mit einer pulmonalen Funktionseinschränkung einhergehen kann. Bei 66 Studienteilnehmern mit spirometrisch nachgewiesener pulmonaler Obstruktion nach GOLD lag keine bekannte Diagnose (83,5%) vor. In der Gruppe mit pulmonaler Obstruktion nach DAL existierte bei insgesamt 6 Probanden eine pulmonale Diagnose, die mit einer Obstruktion assoziiert sein kann. 21 Studienteilnehmer waren noch nicht diagnostiziert (77,7%). Insgesamt erhielt von diesen keiner eine feste antiobstruktive Therapie. Die antiobstruktiv medizierten Teilnehmer in der alten Probandengruppe gaben alle eine antiobstruktive Medikation bei Bedarf in Form von kurzwirksamen Bronchodilatoren an. Zusammenfassend konnte bei allen Probanden, die eine obstruktive pulmonale Diagnose in der Eigen- oder Hausarztanamnese hatten, auch ein auffälliger Spirometriebefund erhoben werden.

Tabelle 20: Verteilung der anamnestisch eruierbaren Diagnosen und Therapien

Diagnosehäufigkeit*	Diagnose	Therapie	Diagnose	Therapie
<i>Altersgruppen</i>	23.-34. Lj.	23.-34. Lj.	60.-84. Lj.	60.-84. Lj.
Keine Diagnose	97	0	359	1
COPD	0	0	6	4
Chronische obstruktive Bronchitis	0	0	3	0
Bronchitis	0	0	0	0
Lungenemphysem	0	0	0	0
Bronchiektasie	0	0	1	0
Sonstiges*	0	0	2	0
Pulmonale Obstruktion	0	0	0	0
Pulmonale Diagnosen gesamt	0	0	12	5

*Hier wurde das Anamneseprotokoll manuell nach aktuellen Erkrankungen, die mit einer pulmonalen Obstruktion einhergehen können, durchsucht. Hierunter fallen Cystische Fibrose, Silikose, Stenose im Bereich der großen Atemwege (Tumorgeschehen) oder Lungenparenchymerkrankungen (z.B. Sarkoidose), sowie alle Diagnosen, die das Wort „Lunge“, „Bronch“ oder „pulmo“ beinhalteten

5.2 Das metabolische Syndrom

5.2.1 Prävalenz des metabolischen Syndroms

Bezüglich der für das metabolische Syndrom relevanten Parameter zeigte sich im Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov bei der jungen Probandengruppe lediglich beim Taillenumfang von Männern keine Normalverteilung. Zu weiteren Gruppenvergleichen wurde für diese Variablen ein nichtparametrischer Test angewandt. In der Gruppe der Probanden ab dem 60. Lebensjahr war bei Männern der Nüchternglukosespiegel nicht normalverteilt, bei Frauen neben dem Nüchternglukosespiegel ebenfalls der Triglyceridspiegel. Auch hier wurden im Folgenden Vergleiche anhand des Mann-Whitney U Tests durchgeführt und die weiteren Variablen mittels parametrischer Tests analysiert.

Nach der Definition des metabolischen Syndroms gemäß den Empfehlungen der IDF/AHA/NHLBI (2009) ergab sich in der Altersgruppe zwischen 23-34 Jahren wie in Tabelle 21 dargestellt eine Prävalenz von 0% für Frauen bzw. 13,3% für Männer. Bei den Studienteilnehmern der Altersgruppe 60-84 Jahre brachte der Vergleich zur jungen Probandengruppe eine signifikant erhöhte Prävalenz für das Vorhandensein eines metabolischen Syndroms im exakten Test nach Fisher. Insgesamt konnte die Diagnose bei 29,7% der Frauen und 37,2% der Männer in der Gruppe der 60-84-jährigen gestellt werden. Innerhalb dieser Gruppen zeigte sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied. Männer hatten jedoch sowohl in der jungen als auch in der älteren Probandengruppe eine höhere Prävalenz des metabolischen Syndroms. In der Eigen- und Hausarztanamnese war die Diagnose eines metabolischen Syndroms bei keinem Probanden, unabhängig von der Altersgruppe, gestellt.

Tabelle 21: Prävalenz des metabolischen Syndroms im Alters- und Geschlechtsvergleich

Gruppe	Geschlecht	n	metabolisches Syndrom*	Signifikanz (2-Seitig)**
23.-34. Lj.	weiblich	44	0%	p = 0,026
	männlich	45	13,3%	
60.-84. Lj.	weiblich	202	29,7%	p = n.s.
	männlich	137	37,2%	

* Nach der Definition nach IDF/AHA/NHLBI 2009; n: Anzahl; **Vergleich zwischen Männern und Frauen in der jeweiligen Altersgruppe

5.2.2 Ergebnisse der Taillenumfangsmessung

In Tabelle 22 ist der Taillenumfang bei jungen und älteren Probanden geschlechtsgetrennt aufgezeigt. Bei der älteren Studienpopulation (60-84.Lj.) nach den Definitionen der IDF/AHA/NHLBI (2009) erfüllten mehr als 80% der älteren Probanden das Kriterium für einen erhöhten Taillenumfang. Signifikant häufiger war hier im Mann-Whitney U Test ein erhöhter Taillenumfang bei Frauen zu beobachten ($p < 0,001$). Der Vergleich der Häufigkeit eines erhöhten Taillenumfangs mit der Geschlechtsverteilung ergab innerhalb dieser Altersgruppen im exakten Test nach Fisher eine Signifikanz von $p < 0,001$. Unabhängig von den Definitionskriterien des metabolischen Syndroms resultierte bei der älteren Probandengruppe für Männer ein durchschnittlicher Taillenumfang von 100,5 cm, bei Frauen von 92,3 cm. Bei den jüngeren Probanden erfüllten 28,1% die Definition für einen erhöhten Taillenumfang nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009). Hier fand sich ebenfalls ein signifikanter Geschlechtsunterschied zu Ungunsten der Frauen. Vergleicht man die Häufigkeit eines erhöhten Taillenumfangs mit der Geschlechtsverteilung, ergibt sich im exakten Test nach Fisher eine Signifikanz von $p = 0,033$. Innerhalb der jüngeren Gruppe hatten Frauen im Durchschnitt einen Taillenumfang von 79,1cm, Männer einen Taillenumfang von 88,7 cm. Im Vergleich zwischen der älteren und der jüngeren Probandengruppe erkennt man im Mann-Whitney U Test eine signifikante Erhöhung des Taillenumfangs im Alter ($p < 0,001$) bei beiden Gruppen.

Tabelle 22: Kenngrößen des Taillenumfangs

Gruppe	Geschlecht	n	Min-Max [cm]	Median [cm]	Mittelwert [cm]	SD [cm]	erhöhter Taillen- umfang*	Signifikanz (2-seitig)**
23.-34. Lj.	weiblich	43	63,3-116,0	79	79,1	10,80	39,5%	$p < 0,033$
	männlich	45	73,0-135,0	86	88,7	10,56	17,8%	
60.-84. Lj.	weiblich	202	62,0-122,0	92	92,3	10,90	87,1%	$p < 0,001$
	männlich	137	81,0-137,0	99,6	100,5	10,94	70,8%	

* Taillenumfang > 80 cm bei Frauen oder > 94 cm bei Männern; n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; Min-Max: minimaler und maximaler Taillenumfang; Median = Mittelwert der Verteilung; **Vergleich zwischen Männern und Frauen in der jeweiligen Altersgruppe

5.2.3 Ergebnisse der Blutdruckmessungen

Tabelle 23 gibt einen Überblick über die Verteilung der Blutdruckwerte. Sowohl in der jungen als auch in der alten Probandengruppe war bei den männlichen Teilnehmern im Vergleich zu den weiblichen ein höherer Blutdruck systolisch und diastolisch zu erkennen. In der alten Studiengruppe betrug der durchschnittliche systolische Blutdruck für Männer 146,9 mmHg und diastolisch 84,5 mmHg. Die jungen männlichen Teilnehmer erreichten einen durchschnittlichen systolischen Blutdruck von 130,2 mmHg und diastolisch von 80,3 mmHg. Bei den weiblichen Studienteilnehmern lag der durchschnittliche Blutdruck der jungen Teilnehmergruppe bei 117 mmHg systolisch und 75,2 mmHg diastolisch, in der älteren Vergleichsgruppe der durchschnittliche systolische Blutdruck bei 143,4 mmHg, der diastolische bei 84 mmHg. Die Gegenüberstellung der jungen mit den alten Studienteilnehmern zeigte im t-Test eine signifikante Erhöhung der Blutdrucke in der Gruppe der älteren Probanden ($p < 0,001$). Ebenfalls ist ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied innerhalb der jeweiligen Altersgruppen und im Vergleich dieser erkennbar. Die Kriterien eines erhöhten Blutdruckes nach der Definition der IDF/AHA/NHLBI (2009) erfüllten in der jungen Probandengruppe 11,6% der Frauen und 20% der Männer. Bei den älteren Probanden stieg der Anteil auf 69,3% bei den Frauen und 77,4% bei den Männern. Im exakten Test nach Fisher zeigt sich hier kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied innerhalb der jeweiligen Altersgruppe.

Tabelle 23: Kenngrößen des Blutdruckes

Gruppe	Geschlecht	Blutdruck	n	Min- Max [mmHg]	Median [mmHg]	Mittel- wert [mmHg]	SD	erhöhter Blut- druck*	Signifikanz (2-seitig)**
23.-34. Lj.	weiblich	systolisch	43	96-144	115	117	11,43		p = 0,385
		diastolisch	43	55-92	73	75,2	8,01	11,6%	
	männlich	systolisch	45	98-180	129	130,2	14,59		
		diastolisch	45	60-123	80	80,3	11,42	20%	
60.-84. Lj.	weiblich	systolisch	202	88-216	141,5	143,4	19,56		p = 0,108
		diastolisch	202	48-124	82	82,2	11,58	69,3%	
	männlich	systolisch	137	100-202	144	146,9	19,04		
		diastolisch	137	59-119	84	84,5	10,54	77,4%	

* RR systolisch > 130mmHg und RR diastolisch >85mmHg oder bekannte arterielle Hypertonie oder Therapie; n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; Min-Max: minimaler und maximaler Blutdruck; Median = Mittelwert der Verteilung;

**Vergleich zwischen Männern und Frauen in der jeweiligen Altersgruppe

5.2.4 Verteilung der Triglycerid-Werte

Die Verteilung der Serenspiegel der Triglyceride ist alters- und geschlechtergetrennt in Tabelle 24 aufgetragen. In der jungen Probandengruppe fanden sich die niedrigsten Serenspiegel an Triglyceriden mit im Durchschnitt 89,6 mg/dl bei Frauen und 104,0 mg/dl bei Männern, in der alten Vergleichsgruppe waren die Triglyceridwerte für Männer im Durchschnitt bei 124,2 mg/dl, bei Frauen bei 108,4 mg/dl. In der jungen Studiengruppe ergab sich eine Tendenz ($p = 0,09$) zu Ungunsten des männlichen Geschlechts, dahingegen war in der alten Probandengruppe dieser Unterschied im Geschlechtsvergleich signifikant ($p < 0,001$). Ebenfalls stellte sich ein signifikanter Unterschied in den zwei Altersgruppen zwischen der Verteilung der Triglyceride heraus. Nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009) erfüllten in der jungen Probandengruppe 4,7% der Frauen und 17,8% der Männer das Kriterium eines erhöhten Triglyceridspiegels, in der alten Probandengruppe 24,3% der Frauen und 35,8% der Männer. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Geschlechtsvergleich innerhalb der alten Probandengruppe ($p = 0,028$). Insgesamt erfüllten mehr ältere Probanden das Kriterium einer Triglyceriderhöhung nach IDF/AHA/NHLBI (2009) als junge. Dieser Effekt bestätigte sich auch im Geschlechtsvergleich zwischen älteren und jüngeren Probanden.

Tabelle 24: Kenngrößen der Triglyceridspiegel

Gruppe	Geschlecht	n	Min-Max [mg/dl]	Median [mg/dl]	Mittelwert [mg/dl]	SD	erhöhte Triglyceride*	Signifikanz (2-Seitig)**
23.-34. Lj.	weiblich	43	31-190	92	89,6	33,89	4,7%	$p = 0,09$
	männlich	45	38-295	82	104,0	60,33	17,8%	
60.-84. Lj.	weiblich	202	32-420	90,5	108,4	56,68	24,3%	$p = 0,028$
	männlich	137	33-425	109	124,2	60,50	35,8%	

* Triglyceridspiegel > 150 mg/dl oder Therapie; n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; Min-Max: minimaler und maximaler Triglyceridspiegel; Median = Mittelwert der Verteilung; **Vergleich zwischen Männern und Frauen in der jeweiligen Altersgruppe

5.2.5 Verteilung der Nüchternglukosespiegel

In Tabelle 25 ist die Verteilung der Serumnüchternglukose dargestellt. Der durchschnittliche Nüchternglukosewert in der Gruppe der jungen Probanden lag bei 80,3 mg/dl für Frauen und 86,8 mg/dl bei Männern. 4,7% der weiblichen Probanden, keiner der männlichen Probanden

innerhalb der jungen Teilnehmergruppe erfüllten das Kriterium einer Insulinresistenz nach den IDF/AHA/NHLBI Kriterien von 2009. In der Gruppe der alten Studienteilnehmer war dies jedoch bei 18,8% der Frauen und 31,4% der Männer der Fall. Hier zeigte sich ein signifikant erhöhter Glukosespiegel beim Vergleich der jungen Teilnehmergruppe mit der alten. Der durchschnittliche Nüchternglukosespiegel im höheren Alter betrug bei Frauen 92,0 mg/dl, bei Männern 100,1 mg/dl. Der geschlechtsspezifische Unterschied bezüglich des Erreichens eines erhöhten Blutzuckers nach IDF/AHA/NHLBI (2009) ist im exakten Test nach Fisher in dieser Gruppe signifikant ($p = 0,009$).

Tabelle 25: Kenngrößen der Nüchternglukose

Gruppe	Geschlecht	n	Min-Max [mg/dl]	Median [mg/dl]	Mittelwert [mg/dl]	SD	Insulin- resistenz*	Signifikanz **
23.-34. Lj.	weiblich	43	67-106	79,5	80,3	7,77	4,7%	
60.-84. Lj.	männlich	45	72-100	86	86,8	6,20	0%	$p = 0,236$
23.-34. Lj.	weiblich	202	69-225	89	92,0	17,0	18,8%	
60.-84. Lj.	männlich	137	69-241	95	100,1	22,1	31,4%	$p = 0,009$

*Nüchternglukose >100 mg/dl oder bekannter Diabetes mellitus oder Therapie; n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; Min-Max: minimale und maximale Nüchternglukose; Median = Mittelwert der Verteilung; Nüchternglukose: Serum-Glucose nach > 8 Stunden Nahrungskarenz; **Vergleich zwischen Männern und Frauen in der jeweiligen Altersgruppe

5.2.6 Verteilung der HDL-Werte

Die deskriptive Beschreibung des HDL-Spiegels ist in Tabelle 26 ersichtlich. Frauen hatten in beiden Altersgruppen einen signifikant niedrigeren HDL-Spiegel als Männer ($p < 0,001$). Das Kriterium für einen erniedrigten HDL-Spiegel nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009) erfüllten 4,7% der jungen Frauen und 26,7% der jungen Männer. In der alten Probandengruppe konnte bei 22,3% der Frauen und 16,1% der Männer ein erniedrigter HDL-Spiegel gesehen werden. Der mittlere HDL-Wert in der jungen Probandengruppe lag bei 69,4 mg/dl bei den Frauen und 48,7 mg/dl bei den Männern. In der alten Studiengruppe zeigte sich ein mittlerer HDL-Wert von 68,7 mg/dl für Frauen und 54,9 mg/dl für Männer.

Tabelle 26: Kenngrößen der HDL-Serumspiegel

Gruppe	Geschlecht	n	Min-Max [mg/dl]	Median [mg/dl]	Mittelwert t [mg/dl]	SD	erniedrigtes HDL*	Signifikanz (2-Seitig)**
23.-34. Lj.	weiblich	43	36-108	68	69,4	15,57	4,7%	p < 0,001
	männlich	45	23-89	48	48,7	15,12	26,7%	
60.-84. Lj.	weiblich	202	32-130	66,5	68,7	14,04	22,3%	p < 0,001
	männlich	137	23-107	54	54,9	14,35	16,1%	

* HDL < 40 mg/dl bei Männern oder HDL < 50 mg/dl bei Frauen oder Therapie; n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; Min-Max: minimaler und maximaler HDL-Serumspiegel; Median: Mittelwert der Verteilung; HDL: high-density lipoprotein; **Vergleich zwischen Männern und Frauen in der jeweiligen Altersgruppe

5.2.6.1 Binär logistische Regressionsanalyse

Zur genaueren Einschätzung, welcher Faktor das Auftreten des metabolischen Syndroms in unserer Studienpopulation am stärksten beeinflusst, wurde im Anschluss bei der Gruppe der alten Probanden eine binär logistische Regression durchgeführt, in der das metabolische Syndrom als abhängige Variable, die einzelnen Faktoren als Einflussvariablen definiert wurden. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 27 und 28 dargestellt. Den größten Einfluss auf die Zielvariable nehmen der Triglyceridspiegel, die Nüchtern glukose und der Taillenumfang bei Männern ein, bei Frauen die Nüchtern glukose, Triglyceridspiegel und HDL-Spiegel. Der Taillenumfang spielt hier bei Frauen eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 27: Einfluss von Faktoren des metabolischen Syndroms auf diesen Symptomkomplex bei Männern

Einflussvariablen*	Triglycerid- Spiegel	HDL- Spiegel	systolischer Blutdruck	diastolischer Blutdruck	Nüchtern- glukose	Taillen- umfang
Wald	10,546	,594	,251	1,157	8,239	6,953
Signifikanz**	,001	,441	,616	,282	,004	,008

*Cox & Snell R-Quadrat: 0,429; **abhängige Variable: metabolisches Syndrom; Nüchtern glukose: Serum-Glucose nach > 8 Stunden Nahrungskarenz; HDL: high-density lipoprotein; Wald: Signifikanztest

Tabelle 28: Einfluss von Faktoren des metabolischen Syndroms auf diesen Symptomkomplex bei Frauen

Einflussvariablen*	Triglycerid-Spiegel	HDL-Spiegel	systolischer Blutdruck	diastolischer Blutdruck	Nüchtern-glukose	Taillen-umfang
Wald	8,217	5,603	,667	,502	9,022	3,387
Signifikanz**	,004	,018	,414	,479	,003	,066

*Cox & Snell R-Quadrat: 0,295; **abhängige Variable: metabolisches Syndrom; Nüchtern-glukose: Serum-Glucose nach > 8 Stunden Nahrungskarenz; HDL: high-density lipoprotein; Wald: Signifikanztest

5.2.7 Abhängigkeit von Faktoren des metabolischen Syndroms untereinander

5.2.7.1 Korrelationsanalyse

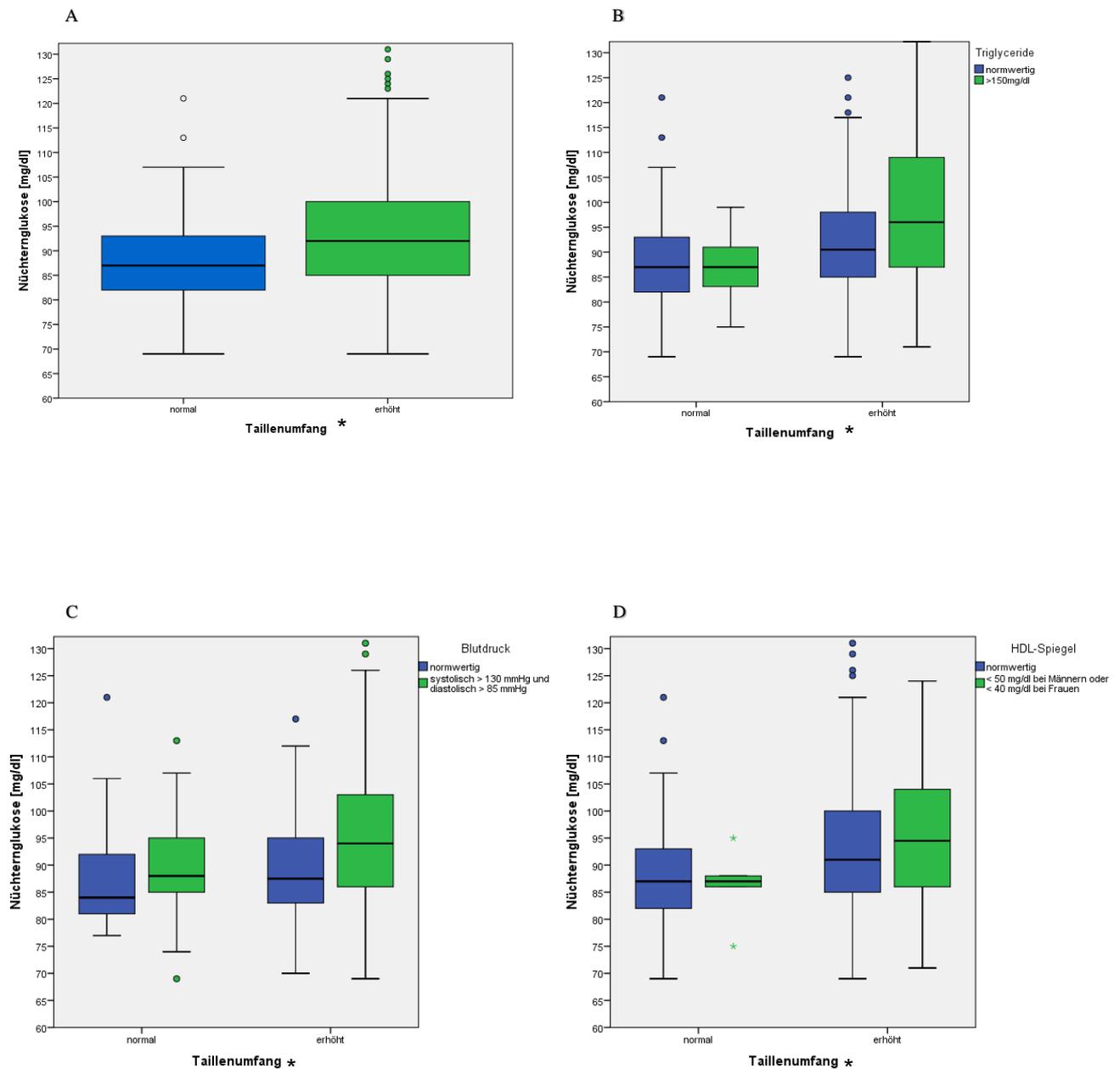
Die einzelnen Faktoren des metabolischen Syndroms wurden weiter auf ihre Abhängigkeit untereinander getestet. Hierzu kam eine 2-seitige Korrelationsanalyse nach Spearman zur Anwendung.

Die genauen Korrelationskoeffizienten für Männer und Frauen in der alten Probandengruppe finden sich in Tabelle 29 wieder. Insgesamt korrelierten alle Faktoren, die zur Definition eines metabolischen Syndroms herangezogen werden, untereinander leicht bis mittel. Eine Ausnahme stellte die in Tabelle 29 nicht dargestellte Blutdruckmessung dar, die keine höhergradigen Korrelationen aufzeigte. Hier sah man Korrelationskoeffizienten von 0,17 (zwischen systolischem Blutdruck und Nüchtern-glukose) bzw. 0,15 (zwischen diastolischem Blutdruck und Nüchtern-glukose) bei Frauen. In Abbildung 24 ist nochmals der gegenseitige Einfluss von Taillenumfang und Nüchtern-glukose im Boxplot dargestellt, ferner der zusätzliche Einfluss von weiteren Parametern des metabolischen Syndroms auf den Nüchtern-glukosespiegel bei älteren Probanden mit hohem und normalem Taillenumfang. Bis auf den Faktor Blutdruck führten alle übrigen weiteren Parameter lediglich bei Probanden mit erhöhtem Taillenumfang zu einer nochmaligen Erhöhung des Nüchtern-glukosespiegels.

Tabelle 29 : Korrelationsanalyse zwischen Faktoren des metabolischen Syndroms nach Spearman bei Männern und Frauen

Spearman-Rho; Korrelationskoeffizienten	Taillenumfang		Nüchtern glukose		HDL-Spiegel		Triglycerid-Spiegel	
	<i>n</i>							
<i>Geschlecht</i>	Frau	Mann	Frau	Mann	Frau	Mann	Frau	Mann
Taillenumfang	1,000	1,000	,428	,378	-,338	-,292	,355	,307
Nüchtern glukose	,428	,378	1,000	1,000	-,208	-,189	,346	,254
HDL-Spiegel	-,338	-,292	-,208	-,189	1,000	1,000	-,394	-,580
Triglycerid-Spiegel	,355	,307	,364	,254	-,394	-,580	1,000	1,000

Nüchtern glukose: Serum-Glucose nach > 8 Stunden Nahrungskarenz; HDL: high-density lipoprotein; n: Anzahl



*erhöhter Taillenumfang: > 80cm bei Frauen oder > 94cm bei Männern

Abbildung 24: Abhängigkeit des Nüchternglukosespiegels von Faktoren des metabolischen Syndroms.

A: Bereits bei Erhöhung des Taillenumfangs nach den Kriterien der IDF ist eine Erhöhung des Nüchternglukosespiegels der Probanden erkennbar. Dieser Effekt verstärkt sich bei Hinzunahme weiterer Kriterien wie HDL-Spiegel oder Triglyceridspiegel (B ; D), jedoch nicht bei Hinzunahme des Blutdruckes als Einflussfaktor (C).

5.3 Kovariablen

5.3.1 Raucherstatus

In Tabelle 30 ist der Raucherstatus in Bezug auf die Prävalenz einer pulmonalen Obstruktion nach den jeweiligen Definitionskriterien nach GOLD, Hardie und DAL (Deutsche Atemwegsliga) aufgetragen. Der höchste Anteil an Probanden mit einer pulmonalen Obstruktion fand sich hier bei allen Definitionen in der Gruppe der Raucher. Nach den Definitionskriterien der GOLD-Initiative wiesen 48,1% der Raucher eine spirometrische Obstruktion auf. Zum gleichen Ergebnis kamen die Untersuchungen in Hinblick auf die Definition nach Hardie. Die DAL-Kriterien für das Vorhandensein einer pulmonalen Obstruktion ergaben, dass 22,7% der aktuellen Raucher eine pulmonale Obstruktion aufwiesen. Der Anteil der Raucher mit pulmonaler Obstruktion im Vergleich zur Gruppe der Nicht- und Ex-Raucher war jedoch nur nach der Definition GOLD und Hardie signifikant erhöht.

Der Anteil der Ex-Raucher mit pulmonaler Obstruktion betrug in der Definition nach GOLD 20,8%, in der nach Hardie 16,9% und in der Definition nach den DAL-Kriterien 7,7%. Betrachtet man die Studienteilnehmer, die angaben, nie geraucht zu haben, so sah man nach der Definitionskriterien der GOLD-Initiative 17,2% der Studienteilnehmer als pulmonal obstruktiv, nach Hardie waren dies 14% und nach den DAL-Kriterien 5,3%.

Tabelle 30 : Raucherstatus und pulmonale Obstruktion

	Raucher	Exraucher	Nie geraucht
Normale Lungenfunktion (GOLD)	14	173	77
Obstruktion (GOLD)	13	46	16
Signifikanz (2-seitig)		p = 0,002	
Normale Lungenfunktion (Hardie)	14	182	80
Obstruktion (Hardie)	13	37	13
Signifikanz (2-seitig)		p < 0,001	
Normale Lungenfunktion (DAL)	22	202	88
Obstruktion (DAL)	5	17	5
Signifikanz (2-seitig)		p = n.s.	

GOLD: nach den Richtlinien der "Global Initiative for Lung Disease" FEV1/FVC<70%; Hardie: nach Hardie et al.

FEV1/FVC<altersspezifischer Sollwert; DAL: FEV1/FVC<LLN („lower limit of normal“)

Unabhängig von der Definition einer pulmonalen Obstruktion zeigte sich, dass aktuelle Raucher die höchste Prävalenz für das Vorhandensein einer pulmonalen Obstruktion boten. Die niedrigste

Prävalenz wiesen in allen drei Definitionskriterien Probanden auf, die angaben, nie geraucht zu haben. Im exakten Test nach Fisher ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede nur bei den Obstruktionsdefinitionen nach GOLD und Hardie. Hier nicht dargestellt ergab sich im exakten Test nach Fisher kein Unterschied in der Verteilung der jeweiligen Gruppen in Bezug auf das metabolische Syndrom.

5.3.2 Statintherapie

Im Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion und dem Vorhandensein einer Statintherapie in der alten Probandengruppe untersucht, wie in Tabelle 31 dargestellt. Hier zeigte sich in allen Definitionen für eine pulmonale Obstruktion ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Therapie mit Simvastatin und pulmonaler Obstruktion bei Frauen, nicht jedoch in der männlichen Vergleichsgruppe. Die deutlichste Signifikanz fand sich nach den Kriterien von Hardie ($p = 0,019$). Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Statintherapie und metabolischem Syndrom ergab sich eine Tendenz, jedoch kein signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 31: Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion nach den jeweiligen Definitionen und der Therapie mit Simvastatin

Lungenfunktion	Geschlecht	n	Statintherapie	Keine Statintherapie
Keine Obstruktion (GOLD)	Männer	102	12	90
	Frauen	162	11	151
Obstruktion (GOLD)	Männer	35	6	29
	Frauen	40	8	32
Signifikanz (2-seitig)	Männer	137		$p = \text{n.s.}$
	Frauen	202		$p = \mathbf{0,029}$
Keine Obstruktion (Hardie)	Männer	107	13	94
	Frauen	169	12	157
Obstruktion (Hardie)	Männer	30	5	25
	Frauen	33	7	12
Signifikanz (2-seitig)	Männer	137		$p = \text{n.s.}$
	Frauen	202		$p = \mathbf{0,019}$
Keine Obstruktion (DAL)	Männer	123	11	119
	Frauen	189	15	174
Obstruktion (DAL)	Männer	14	3	11
	Frauen	13	4	9
Signifikanz (2-seitig)	Männer	137		$p = \text{n.s.}$
	Frauen	202		$p = \mathbf{0,023}$

GOLD: nach den Richtlinien der "Global Initiative for Lung Disease" FEV1/FVC < 70%; Hardie: nach Hardie et al.

FEV1/FVC < altersspezifischer Sollwert; DAL: FEV1/FVC < LLN („lower limit of normal“); n = Anzahl

5.3.3 Lungenvolumina in Abhängigkeit von Simvastatintherapie und Raucherstatus

Im Folgenden wurden unabhängig von den jeweiligen Definitionskriterien einer pulmonalen Obstruktion die Lungenvolumina FEV1, FVC bzw. das Verhältnis der beiden (FEV1/FVC) auf die Verteilung innerhalb der Gruppe der Raucher, Ex-Raucher und Nichtraucher, bzw. auf die Verteilung innerhalb der Gruppe derer, die aktuell mit Simvastatin therapiert waren und derer ohne Statintherapie untersucht. In Tabelle 32 und 33 sind hier die jeweiligen Lungenvolumina aufgetragen. Weder bei der Einsekundenkapazität noch bei der forcierten Vitalkapazität ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Gruppe mit und ohne Simvastatintherapie. Auch im Vergleich zwischen Rauchern und den Probanden, die angaben nie geraucht zu haben, konnte kein Unterschied in Bezug auf FEV1 oder FVC bei Frauen gesehen werden. Signifikante Unterschiede zeigten sich sowohl beim Vergleich der aktuellen Raucher mit den Nichtrauchern und Exrauchern bei Männern bei der Betrachtung des zur Definition einer pulmonalen Obstruktion wegweisenden Quotienten FEV1/FVC und der FEV1.

Tabelle 32: Abhängigkeit der Lungenvolumina FEV1 und FVC sowie deren Quotient FEV1/FVC von der Medikation mit Simvastatin bzw. des Raucherstatus bei Männern

		Simvastatin		Rauchen		
		Keine Therapie	Therapie	Raucher	nie geraucht	Exraucher
FEV1 [ml]	n	119	18	12	74	51
	Mittelwert	2924	2724	2944	2946	2816
	Median	2924	2573	2967	2971	2744
	Standardabweichung	671	713	850	713	580
Signifikanz (2-seitig)		p= n.s.		P = 0,013		
FVC [ml]	n	119	18	12	74	51
	Mittelwert	4020	3867	4247	4101	3794
	Median	3932	3655	4467	3954	3745
	Standardabweichung	767	808	924	792	664
Signifikanz (2-seitig)		p= n.s.		p= n.s.		
FEV1/FVC [ml]	n	119	18	12	74	51
	Mittelwert	72,69	70,04	68,35	71,83	74,03
	Median	74,05	72,02	69,83	74,11	74,16
	Standardabweichung	9,80	7,81	7,33	11,40	6,41
Signifikanz (2-seitig)		p= n.s.		p = 0,007		

n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; Median = Mittelwert der Verteilung; FEV1 = Einsekundenkapazität; FVC = forcierte Vitalkapazität; FEV1/FVC = Tiffeneau-Index

Tabelle 33: Abhängigkeit der Lungenvolumina FEV1 und FVC sowie deren Quotient FEV1/FVC von der Medikation mit Simvastatin bzw. des Raucherstatus bei Frauen

		Simvastatin		Rauchen		
		Keine Therapie	Therapie	Raucher	nie geraucht	Exraucher
FEV1 [ml]	n	183	19	15	145	42
	Mittelwert	2186	2128	1915	2201	2204
	Median	2184	2148	2017	2221	2121
	Standardabweichung	417	491	454	418	411
Signifikanz (2-seitig)		p= n.s.		p= n.s.		
FVC [ml]	n	183	19	15	145	42
	Mittelwert	2888	2932	2683	2903	2932
	Median	2891	3033	2729	2929	2990
	Standardabweichung	515	495	571	511	487
Signifikanz (2-seitig)		p= n.s.		p= n.s.		
FEV1/FVC [ml]	n	183	19	15	145	42
	Mittelwert	75,73	72,25	70,99	75,93	75,15
	Median	75,81	74,65	73,68	76,58	75,33
	Standardabweichung	6,16	9,80	5,46	6,80	5,91
	Signifikanz (2-seitig)	p= n.s.		p= n.s.		

n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; Median = Mittelwert der Verteilung; FEV1 = Einsekundenkapazität; FVC = forcierte Vitalkapazität; FEV1/FVC = Tiffeneau-Index

5.4 Zusammenhänge zwischen metabolischem Syndrom und pulmonaler Obstruktion

5.4.1 Obstruktion nach den GOLD-Richtlinien und metabolisches Syndrom

In Tabelle 34 ist der Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion gemäß der Definition der GOLD-Richtlinien (FEV1/FCV<70%) und der Prävalenz eines metabolischen Syndroms im Geschlechtsvergleich aufgetragen. Ferner wurden die einzelnen das metabolische Syndrom definierenden Faktoren auf einen Zusammenhang zur Prävalenz eines metabolischen Syndroms untersucht. Im exakten Test nach Fisher findet sich hier weder für das metabolische Syndrom noch für die einzelnen das metabolische Syndrom definierenden Faktoren ein signifikanter Zusammenhang. Ersichtlich ist jedoch, dass - wenn ein Kriterium des metabolischen Syndroms erfüllt ist - die Prävalenz der pulmonalen Obstruktion nach GOLD oft höher ist als in der Gesamtpopulation.

Tabelle 34: Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion nach GOLD und dem Vorhandensein eines metabolischen Syndroms bzw. dessen Definitionskomponenten nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009)

Variable*	Geschlecht	n	normale Lungenfunktion (GOLD)	Obstruktion (GOLD)	Signifikanz (2-seitig)
metabolisches Syndrom	männlich	51	38	13 (25,5%)	p=1,000
	weiblich	60	47	13 (21,7%)	p=0,701
erhöhter Blutdruck	männlich	106	81	25 (23,6%)	p=0,354
	weiblich	140	111	29 (20,7%)	p=0,704
erhöhte Triglyceride	männlich	49	35	14 (28,6%)	p=0,547
	weiblich	49	38	11 (22,5%)	p=0,681
Insulinresistenz	männlich	43	34	9 (20,9%)	p=0,527
	weiblich	38	32	6 (15,8%)	p=0,652
erhöhter Taillenumfang	männlich	97	74	23 (23,7%)	p=0,519
	weiblich	176	142	34 (19,3%)	p=0,607
erniedrigtes HDL	männlich	22	15	7 (31,8%)	p=0,438
	weiblich	45	34	11 (24,4%)	p=0,399

*Nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009); HDL = high-density lipoprotein; n = Anzahl

5.4.2 Obstruktion nach Hardie et al. und metabolisches Syndrom

Betrachtet man die Zusammenhänge zwischen der Prävalenz eines metabolischen Syndroms und einer pulmonalen Obstruktion nach der Definition nach Hardie, so findet sich im exakten Test nach Fisher ebenso wie bei der Definition nach GOLD keinerlei Beziehung, weder hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung des metabolischen Syndroms noch dessen Faktoren nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009), wie in Tabelle 35 zusammengefasst.

Tabelle 35: Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion nach Hardie und dem Vorhandensein eines metabolischen Syndroms bzw. dessen Definitionskomponenten nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009)

Variable*	Geschlecht	n	normale Lungenfunktion (Hardie)	Obstruktion (Hardie)	Signifikanz (2-seitig)
metabolisches Syndrom	männlich	51	42	9 (17,7%)	p=0,339
	weiblich	60	48	12 (20%)	p=0,406
erhöhter Blutdruck	männlich	106	85	21 (19,8%)	p=0,324
	weiblich	140	116	24 (17,1%)	p=0,686
erhöhte Triglyceride	männlich	49	39	10 (20,4%)	p=0,832
	weiblich	49	39	10 (20,4%)	p=0,832
Insulinresistenz	männlich	43	36	7 (16,3%)	p=0,374
	weiblich	38	33	5 (13,2%)	p=0,635
erhöhter Taillenumfang	männlich	97	78	19 (19,6%)	p=0,365
	weiblich	176	116	24 (13,6%)	p=0,686
erniedrigtes HDL	männlich	22	16	6 (27,3%)	p=0,574
	weiblich	45	35	10 (18,5%)	p=0,254

*Nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009); HDL = high-density lipoprotein; n = Anzahl

5.4.3 Obstruktion nach DAL-Kriterien und metabolisches Syndrom

In Tabelle 36 ist schließlich der Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom, Blutdruck, HDL, Triglyceriden, Insulinresistenz, Taillenumfang und HDL in Bezug zu einer pulmonalen Obstruktion nach den DAL-Kriterien ($FEV_1/FVC < LLN$) zusammengefasst. Hier sah man ebenfalls im exakten Test nach Fisher keine signifikanten Verteilungsunterschiede.

Tabelle 36: Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion ($FEV_1/FVC < LLN$) und dem Vorhandensein eines metabolischen Syndroms, bzw. dessen Definitionskomponenten

Variable*	Geschlecht	n	normale Lungenfunktion (DAL)	Obstruktion (DAL)	Signifikanz (2-seitig)
metabolisches Syndrom	männlich	51	48	3 (5,8%)	p=0,252
	weiblich	60	55	5 (8,3%)	p=0,534
erhöhter Blutdruck	männlich	106	95	11 (10,4%)	p=1,000
	weiblich	140	131	9 (6,4%)	p=1,000
erhöhte Triglyceride	männlich	49	44	5 (10,2%)	p=1,000
	weiblich	49	44	5 (10,2%)	p=0,312
Insulinresistenz	männlich	43	39	4 (9,3%)	p=1,000
	weiblich	38	36	2 (5,3%)	p=1,000
erhöhter Taillenumfang	männlich	97	89	8 (8,3%)	p=0,234
	weiblich	176	165	11 (6,3%)	p=0,676
erniedrigtes HDL	männlich	22	19	3 (13,6%)	p=0,699
	weiblich	45	40	5 (11,1%)	p=0,169

*Nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009); HDL = high-density lipoprotein; n = Anzahl

5.4.4 Zusammenhänge zwischen Lungenvolumina und Faktoren des metabolischen Syndroms

Unabhängig von den jeweiligen Definitionen der pulmonalen Obstruktion wurden im Folgenden das metabolische Syndrom und die diesen Symptomkomplex definierenden Faktoren nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009) in Bezug auf die einzelnen Lungenvolumina FEV_1 , FVC

und das Verhältnis FEV1/FVC untersucht, wie in Tabelle 37 und 38 aufgezeigt. Die Einsekundenkapazität war hier bei Männern mit erhöhter Insulinresistenz signifikant erniedrigt ($p = 0,023$). Ebenfalls zeigte sich die FVC bei Männern mit erhöhter Insulinresistenz erniedrigt ($p = 0,027$), nicht jedoch der Quotient FEV1/FVC. Die anderen Testvariablen, insbesondere die Prävalenz des metabolischen Syndroms, waren in Bezug auf die Lungenvolumina bei Männern nicht signifikant unterschiedlich verteilt.

Tabelle 37: t-Test zwischen dichotomen Faktoren des metabolischen Syndroms nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009) und Lungenvolumina bei Männern

		Blutdruck		Insulinresistenz		Taillenumfang		HDL-Spiegel		Triglycerid-Spiegel		metabolisches Syndrom	
		normal	erhöht	normal	erhöht	normal	erhöht	normal	erniedrigt	normal	erhöht	normal	erhöht
FEV1 [ml]	n	31	106	94	43	40	97	115	22	88	49	86	51
	Mittelwert	2842	2914	2992	2692	2906	2894	2929	2735	2922	2855	2914	2869
	Median	2942	2877	2971	2804	2946	2886	2942	2592	2907	2867	2957	2833
	SD	644	689	638	723	831	608	679	662	704	633	729	586
	Signifikanz (2-seitig)	p= n.s.		p= 0,023		p= n.s.		p= n.s.		p= n.s.		p= n.s.	
FVC [ml]	n	31	106	94	43	40	97	115	22	88	49	86	51
	Mittelwert	3955	4013	4100	3780	4104	3957	4028	3853	4020	3963	4025	3958
	Median	4016	3881	4007	3799	3889	3914	3938	3740	3941	3822	3954	3822
	SD	805	764	749	782	829	746	775	748	784	753	787	750
	Signifikanz (2-seitig)	p= n.s.		p= 0,027		p= n.s.		p= n.s.		p= n.s.		p= n.s.	
FEV1/ FVC [ml]	n	31	106	94	43	40	97	115	22	88	49	86	51
	Mittelwert	71,73	72,5	72,97	70,98	70,32	73,2	72,67	70,65	72,61	71,9	72,29	72,4
	Median	70,95	74,4	74,27	73,66	72,97	74,0	74,02	72,40	74,11	73,7	74,16	73,7
	SD	7,31	10,2	8,85	11,01	12,50	8,01	9,93	7,43	10,44	7,87	11,06	6,45
		Signifikanz (2-seitig)	p= n.s.		p= n.s.		p= n.s.		p= n.s.		p= n.s.		p= n.s.

n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; Median = Mittelwert der Verteilung; FEV1 = Einsekundenkapazität; FVC = forcierte Vitalkapazität; FEV1/FVC = Tiffeneau-Index

Bei den hier untersuchten Frauen war in Hinblick auf die Insulinresistenz bei einer Erhöhung dieser nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009) sowohl FVC erniedrigt als auch das Verhältnis FEV1/FVC, nicht jedoch die Einsekundenkapazität. Weiter ergaben sich hier signifikant verringerte Werte für FVC bei erhöhtem Blutdruck ($p = 0,024$) nach den Kriterien der

IDF/AHA/NHLBI (2009). Die FEV1 war ebenfalls tendenziell bei weiblichen Probanden mit erhöhtem Blutdruck erniedrigt ($p = 0,069$). Bezüglich des metabolischen Syndroms nach der Definition der IDF/AHA/NHLBI (2009) ergaben sich bei Frauen signifikant erniedrigte Werte für FEV1 ($p = 0,05$) und FVC ($p = 0,034$) bei Vorhandensein des metabolischen Syndroms, nicht jedoch für den Quotienten FEV1/FVC. Die weiteren Definitionskriterien des metabolischen Syndroms waren bei Vorhandensein dieser Kriterien nicht mit einer signifikanten Verringerung etwaiger Lungenvolumina assoziiert.

Tabelle 38: t-Test zwischen dichotomen Faktoren des metabolischen Syndroms nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009) und Lungenvolumina bei Frauen

		Blutdruck		Insulin-resistenz		Taillenumfang		HDL-Spiegel		Triglycerid-Spiegel		metabolisches Syndrom	
		normal	erhöht	normal	erhöht	normal	erhöht	normal	erniedrigt	normal	erhöht	normal	erhöht
FEV1 [ml]	n	62	140	164	38	26	176	157	45	153	49	142	60
	Mittelwert	2257	2147	2200	2097	2201	2178	2194	2134	2188	2158	2219	2089
	Median	2233	2131	2210	2103	2224	2169	2187	2140	2182	2209	2222	2074
	SD	371	442	426	407	324	437	407	479	422	431	415	433
	Signifikanz (2-seitig)	p=0,069		p= n.s.		p= n.s.		p= n.s.		p= n.s.		p=0,05	
FVC [ml]	n	62	140	164	38	26	176	157	45	153	49	142	60
	Mittelwert	3011	2840	2933	2718	2966	2882	2900	2867	2892	2893	2944	2771
	Median	2973	2811	2944	2778	2926	2892	2892	2929	2882	2959	2944	2695
	SD	476	520	506	506	377	529	493	579	514	511	496	532
	Signifikanz (2-seitig)	p= 0,024		p=0,022		p= n.s.		p= n.s.		p= n.s.		p=0,034	
FEV1/ FVC [ml]	n	62	140	164	38	26	176	157	45	153	49	142	60
	Mittelwert	75,12	75,52	74,96	77,28	74,19	75,58	75,66	74,50	75,63	74,68	75,34	75,54
	Median	75,1	76,6	75,4	78,2	75,0	76,3	75,6	76,56	75,6	76,4	75,5	77,76
	SD	5,97	6,92	6,69	6,10	5,19	6,81	6,06	8,34	6,12	8,04	5,89	8,18
	Signifikanz (2-seitig)	p= n.s.		p= 0,043		p= n.s.		p= n.s.		p= n.s.		p= n.s.	

n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; Median = Mittelwert der Verteilung; FEV1 = Einsekundenkapazität; FVC = forcierte Vitalkapazität; FEV1/FVC = Tiffeneau-Index

Zur weiteren Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den Parametern der Lungenfunktion und denen des metabolischen Syndroms wurde im Folgenden eine Korrelationsanalyse erstellt. Dazu wurden die das metabolische Syndrom definierenden Faktoren ebenfalls auf

Zusammenhänge überprüft. Tabellen 39 und 40 zeigen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für Frauen und Männer in der älteren Probandengruppe. Bei Betrachtung der Kenngrößen der Lungenfunktion ergibt sich für Frauen ein schwacher Zusammenhang zwischen FEV1 und Taillenumfang. Die FVC weist ebenfalls schwache Korrelationen zu Taillenumfang und Insulinresistenz auf. Das Verhältnis aus FEV1/FVC korreliert schwach mit den Werten der Insulinresistenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Bei den Definitionskriterien des metabolischen Syndroms zeigen sich mittlere Korrelationen zwischen Taillenumfang, HDL, Triglyceriden und der Insulinresistenz. Die Blutdruckmessungen stehen zumeist nicht oder schwach in Zusammenhang mit den weiteren Faktoren des metabolischen Syndroms bzw. den Kenngrößen der Lungenfunktionsparameter FEV1, FVC und FEV1/FVC. Bei den in Tabelle 39 und 40 aufgeführten Ergebnissen der Korrelationsanalyse für Männer ergeben sich für die Kennwerte der Lungenfunktion lediglich schwache Zusammenhänge zu FVC und Taillenumfang. Bezüglich der Definitionskriterien des metabolischen Syndroms ähneln sich die Ergebnisse bei Männern und Frauen. Auch hier sieht man mittlere Korrelationen zwischen Taillenumfang, HDL, Triglyceriden und der Insulinresistenz. Eine Korrelation zwischen systolischen oder diastolischen Blutdruckwerten findet sich hier zu keinem der untersuchten Parameter.

Tabelle 39: Korrelationsanalyse zwischen Parametern des metabolischen Syndroms und Parametern der Lungenfunktion bei Frauen

Variablen (n = 202)	FEV1 [ml]	FVC [ml]	FEV1 /FVC [ml]	systolischer Blutdruck [mmHg]	diastolischer Blutdruck [mmHg]	Taillen- umfang [cm]	Nüchtern- glukose [mg/dl]	Triglycerid- Spiegel [mg/dl]	HDL- Spiegel [mg/dl]
FEV1 [ml]	1,000	,904**	,352**	-,042	,000	-,161*	-,083	-,012	,102
FVC [ml]	,904**	1,000	-,033	-,093	-,042	-,195**	-,155*	-,050	,101
FEV1/FVC [ml]	,352**	-,033	1,000	,172*	,163*	,063	,168*	,113	-,005

n: Anzahl; FEV1 = Einsekundenkapazität; FVC = Forcierte Vitalkapazität; FEV1/FVC = Tiffeneau-Index; * Die Korrelation ist auf dem Niveau 0,05 signifikant; ** Die Korrelation ist auf dem Niveau 0,001 signifikant

Tabelle 40: Korrelationsanalyse zwischen Parametern des metabolischen Syndroms und Parametern der Lungenfunktion bei Männern

Variablen (n = 137)	FEV1 [ml]	FVC [ml]	FEV1 /FVC [ml]	systolischer Blutdruck [mmHg]	diastolischer Blutdruck [mmHg]	Taillen- umfang [cm]	Nüchtern- glukose [mg/dl]	Triglycerid- Spiegel [mg/dl]	HDL- Spiegel [mg/dl]
FEV1 [ml]	1,000	,867**	,478**	-,042	,115	-,130*	-,132	-,091	,049
FVC [ml]	,867**	1,000	,070	-,056	,143	-,188*	-,146*	-,075	,051
FEV1/FVC [ml]	,478**	,070	1,000	,052	,071	,085	,050	-,104	,044

n: Anzahl; FEV1 = Einsekundenkapazität; FVC = Forcierte Vitalkapazität; FEV1/FVC = Tiffeneau-Index; * Die Korrelation ist auf dem Niveau 0,05 signifikant; ** Die Korrelation ist auf dem Niveau 0,001 signifikant

5.4.5 Multivariate Regressionsanalyse zwischen Faktoren des metabolischen Syndroms und Obstruktion nach GOLD, Hardie et al. und DAL

Zur besseren Beurteilung der Einflussgrößen der in den obigen Abschnitten mit der Lungenfunktion in Verbindung gebrachten Parameter wie Insulinresistenz, HDL, Taillenumfang, Simvastatintherapie und Raucherstatus in der Gruppe der älteren Probanden wurde eine binär logistische Regressionsanalyse für die verschiedenen Definitionen einer pulmonalen Obstruktion durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 41 zusammengefasst.

Die Regressionsanalyse zeigte bei Männern in der Definition nach GOLD einen signifikanten Einfluss insbesondere des Triglyceridspiegels ($p= 0,013$), des Rauchens ($p= 0,022$), des Taillenumfangs ($p= 0,031$) sowie der Insulinresistenz ($p= 0,047$).

Bei Frauen war lediglich das Rauchen ($p= 0,007$) signifikant und die Statintherapie tendenziell ($p= 0,084$) als Einfluss auf das Vorhandensein einer Obstruktion zu beobachten.

Betrachtet man die Regressionsanalyse mit Obstruktion nach Hardie als abhängige Variable, so findet sich bei den Männern ein Einfluss durch die Variablen Triglycerid-Spiegel ($p= 0,029$), Nüchternglukose ($p= 0,041$) und Rauchen ($p= 0,046$). Beim Taillenumfang ergab sich hier lediglich eine Tendenz ($p= 0,059$).

Bei den Frauen fielen lediglich die Faktoren Rauchen signifikant ($p= 0,003$) und Statintherapie tendenziell ($p= 0,097$) ins Gewicht.

Zuletzt wurde eine binär logistische Regressionsanalyse mit Obstruktion nach der Definition der Deutschen Atemwegsliga durchgeführt. Bei Männern erwiesen sich hier die Variablen Rauchen ($p= 0,002$) und Taillenumfang ($p= 0,042$) als Einflussfaktoren. Bei Frauen war lediglich das Rauchen ein signifikanter Einflussfaktor ($p= 0,031$).

Tabelle 41 : Binär-logistische Regressionsanalyse zur Bestimmung der Einflussfaktoren auf pulmonale Obstruktion nach GOLD, Hardie und DAL

Obstruktionskriterien:	Männer			Frauen		
	DAL	GOLD	Hardie	DAL	GOLD	Hardie
Cox & Snell R-Quadrat	0,122	0,139	0,119	0,073	0,07	0,044
Einflussvariablen						
Simvastatintherapie [mg]	-	-	-	-	+/-	+/-
Rauchen [py]	+	+	+	+	+	+
Taillenumfang [cm]	+	+	+/-	-	-	-
HDL-Serumspiegel [mg/dl]	-	-	-	-	-	-
Triglycerid-Serumspiegel [mg/dl]	-	+	+	-	-	-
Nüchtern-glukose [mg/dl]	-	+	+	-	-	-
Systolischer Blutdruck [mmHg]	-	-	-	-	-	-
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	-	-	-	-	-	-

+ = $p < 0,05$; +/- = $p < 0,1$ und $p > 0,05$; - = $p > 0,1$; GOLD: nach den Richtlinien der "Global Initiative for Lung Disease"

FEV1/FVC < 70%; Hardie: nach Hardie et al. FEV1/FVC < altersspezifischer Sollwert; DAL: FEV1/FVC < LLN („lower limit of normal“) HDL: high-density lipoprotein; Nüchtern-glukose: Serum-Glukose nach > 8 Stunden Nahrungskarenz; py: pack years

6 Diskussion

6.1 Probandenkollektiv der Berliner Altersstudie

6.1.1 Bewertung des Gesundheitszustandes des Probandenkollektivs der Berliner Altersstudie II

Die Probanden in der BASE-II Studie scheinen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung einen relativ guten Gesundheitszustand aufzuweisen. Zurückführen lässt sich dies insbesondere darauf, dass nur Probanden an der Studie teilnehmen konnten, die in der Lage waren selbstständig zu einem vereinbarten Untersuchungstermin die Forschungseinrichtung aufzusuchen. Die Studienteilnehmer mussten selbstständig öffentliche Verkehrsmittel verwenden bzw. mit dem Auto anreisen. Dies schließt automatisch Personen mit stärkeren Mobilitätseinschränkungen oder fortgeschrittenen Erkrankungen aus. Zudem erfolgte die Teilnahme auf freiwilliger Basis. Es kann angenommen werden, dass insbesondere Personen, die an den medizinischen Untersuchungen innerhalb der Berliner Altersstudie II wie z.B. der Knochendichtemessung oder der ausführlichen Laboruntersuchung interessiert waren, auch an der Studie partizipierten. Eventuell könnte diese Tatsache auch für ein größeres Gesundheitsbewusstsein innerhalb der untersuchten Population sprechen. Diese Annahme wird durch die Tatsache gestützt, dass die initiale Rekrutierung der Probanden über Aushänge unter anderem in Berliner U-Bahnen erfolgte. Es kann vermutet werden, dass insbesondere kognitiv und motorisch kaum eingeschränkte und gesundheitlich bewusste Personen sich von solchen Aushängen angesprochen fühlten. Diese Tatsache könnte in der aktuellen Datenauswertung zur Unterschätzung von Prävalenzdaten bestimmter Erkrankungen führen. Insbesondere Lungenfunktionseinschränkungen und das metabolische Syndrom stellen Erkrankungen dar, die von Lebensgewohnheiten wie Rauchen, Ernährung, Mobilität und Aktivität, sowie vom Bildungsstatus beeinflusst werden können.

6.1.2 Raucherstatus im Vergleich zur Normalbevölkerung

In der Altersgruppe der 23-34-Jährigen gaben zum Zeitpunkt der Datenerhebung 25,2% der Studienteilnehmer an, aktive Raucher zu sein, weitere 15,7% in ihrem Leben bereits geraucht zu haben, 59,6% waren Nichtraucher. Im Vergleich zu Untersuchungen der Europäischen Kommission von 2006 erscheint der Anteil an aktiven Rauchern in unserer Studienpopulation gering, denn in vergleichbaren Altersgruppen fanden sich hier in etwa 35% der deutschen Bevölkerung zwischen dem 25.-39. Lebensjahr als aktive Raucher.⁸⁰ In der Gruppe der

Probanden ab dem 60. Lebensjahr berichteten in unserer Datenerhebung 7,8% aktiv zu rauchen, 27,6% gaben an Exraucher zu sein, 64,4% hatten nie in ihrem Leben geraucht. Im Vergleich zu nationalen Prävalenzdaten liegt die Anzahl der aktiven Raucher somit auch in der älteren Vergleichsgruppe deutlich niedriger als im nationalen Durchschnitt. Die Datenerhebung der Europäischen Kommission beschreibt, dass ca. 14% der Einwohner im Alter von über 55 Jahren aktiv raucht. In Tabelle 42 sind zur Verdeutlichung nationale Prävalenzdaten des Raucherstatus geschlechtsgetrennt aufgeführt. Da Rauchen als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer Lungenfunktionseinschränkung gilt, ist davon auszugehen, dass die Prävalenz der obstruktiven Lungenerkrankungen in unserer Auswertung unterschätzt werden könnte. Auch in Hinblick auf das kardiovaskuläre Risikoprofil der Probanden allgemein kann angenommen werden, dass dieses niedriger als in der Gesamtbevölkerung ausfällt.

Es gibt Hinweise darauf, dass Rauchen ein Risiko für abdominale Adipositas sein könnte.⁸¹ Weiter können auch Dyslipidämien, arterielle Hypertonie oder Insulinresistenz gehäuft bei Rauchern beobachtet werden.^{82,83} Dies würde zu einer Unterschätzung sowohl der Prävalenz des metabolischen Syndroms als auch des Zusammenhangs zwischen diesem und pulmonaler Obstruktion beitragen. So wäre es wahrscheinlich, dass Studien, die eine höhere Prävalenz an Rauchern und damit evtl. auch höhere Prävalenzen an Studienteilnehmern mit pulmonaler Obstruktion oder dem metabolischen Syndrom aufwiesen, größere Zusammenhänge zwischen diesen Krankheitsbildern erkannten.

Tabelle 42: Nationale Prävalenzdaten zum Raucherstatus bei Männern und Frauen

<i>Studie</i>	<i>Alter in Jahren</i>	<i>aktive Raucher in %</i>
Frauen		
Lampert et al. ⁸⁴	60 - 69	13,5
Lampert et al	70+	8,8
GEDA 2009 ⁸⁵	65+	8,7
Männer		
Lampert et al.	60 - 69	20,6
Lampert et al	70+	12,5
GEDA 2009	65+	13,7

Auch in unserer Datenauswertung konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Raucherstatus und pulmonaler Obstruktion bzw. Verringerung spezifischer Lungenvolumina beobachtet werden. Eine Abhängigkeit des metabolischen Syndroms vom Raucherstatus ergab sich nicht, dieser wurde jedoch auf Grund seines Einflusses auf die Lungenfunktion jeweils in multivarianten Regressionsanalysen als Kovariable berücksichtigt.

6.1.3 Bewertung der Ausschlusskriterien vorangegangener Studien

Wie bereits beschrieben, gab es für die Berliner Altersstudie II Ausschlusskriterien. In Tabelle 43 ist ein Überblick über die für die aktuelle Datenanalyse relevanten Ausschlusskriterien in diesen Studien gegeben. Dabei ist besonders im Hinblick auf die Lungenfunktionsergebnisse der Ausschluss von Rauchern, die zum damaligen Zeitpunkt mehr als 10 Zigaretten/Tag konsumierten, zu nennen. Diese wurden in 3 der 5 Vorstudien ausgeschlossen. Hinsichtlich der Untersuchung bezüglich der Kenngrößen des metabolischen Syndroms muss insbesondere auch der Ausschluss der Übergewichtigen (>120kg) in drei der fünf Vorstudien sowie der Ausschluss derer, die einen insulinbedürftigen Diabetes mellitus, Z.n. Apoplex oder Myokardinfarkt zum Zeitpunkt der damaligen Datenerhebung angaben, erwähnt werden. Deswegen können die Prävalenzdaten der aktuellen Datenanalyse bezüglich der pulmonalen Obstruktion als auch derer des metabolischen Syndroms im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung unterschätzt werden.

Tabelle 43: Ausschlusskriterien vorangegangener Studien

Ausschlusskriterium	DA-Studie	Cogito	Space	Telefonstudie
<i>Übergewicht (>120kg)</i>	+	-	-	+
<i>Raucher (>10/Tag)</i>	+	-	-	+
<i>Diabetes(insulinbedürftig)</i>	-	-	+	-
<i>Schlaganfall</i>	+	-	+	+
<i>Herzinfarkt</i>	+	-	+	+

+ = Kriterium wurde ausgeschlossen; - = Kriterium wurde nicht ausgeschlossen

Andererseits bleibt zu erwähnen, dass auch in die aktuellen Datenanalyse Probanden miteinbezogen werden konnten, welche Kriterien aufwiesen, die zum damaligen Zeitpunkt als Ausschlusskriterien galten. So kann durch die Aufführung der Ausschlusskriterien lediglich der Stand dieser Faktoren zum Zeitpunkt der jeweiligen Studie beschrieben werden. Bereits an

diesem Punkt sei erwähnt, dass Studienteilnehmer der Berliner Altersstudie II trotz dieser Ausschlusskriterien überdurchschnittlich häufig erhöhte Blutdruckmesswerte bzw. abdominale Adipositas aufwiesen. Zudem handelt es sich bei der aktuellen Datenanalyse lediglich um die erste Datenerhebung. Im weiteren Verlauf sollen, um Mechanismen von Krankheitsentstehung zu erkennen, in regelmäßigen Abschnitten erneut Untersuchungen der Probanden stattfinden um Veränderungen im Altersverlauf verstehen und beurteilen zu können. Da es sich aktuell lediglich um einen Querschnitt handelt, soll die Eingliederung der aktuellen Ergebnisse in den Langzeitverlauf weitere Aufschlüsse über Pathomechanismen und Krankheitsentstehung erbringen.

6.1.4 Bewertung der Stichprobenauswahl innerhalb des Probandenkollektives der Berliner Altersstudie II anhand des spirometrischen Qualitätsgrades

Die Auswahl der zur Datenanalyse ausgesuchten Stichprobe innerhalb der Studienteilnehmer der Berliner Altersstudie II erfolgte anhand des in der Spirometrie erreichten Qualitätsgrades. Das Kriterium eines ausreichenden Qualitätsgrades konnten 43,5 % der Probanden erfüllen. Im Vergleich zu anderen Studien, in denen die Spirometrie als Methodik gewählt wurde, befinden sich die Ergebnisse der Berliner Altersstudie damit im Unterfeld wie in Tabelle 44 dargestellt. Nur bei solchen Probanden kann nach Meinung der führenden Fachgesellschaften eine glaubhafte Aussage bezüglich der Lungenventilation erbracht werden.

Innerhalb der hier durchgeführten Datenanalyse sind die ausgewählten Probanden nach Ausschluss derer mit einem unzureichenden Qualitätsgrad jedoch weiterhin als repräsentativ für die Studienpopulation innerhalb der Berliner Altersstudie II zu betrachten. In der statistischen Auswertung konnte kein signifikanter Unterschied in der Gruppe derer, die einen ausreichenden Qualitätsgrad im Vergleich zu denen, die einen Qualitätsgrad D-F erreichten, erkannt werden. Weder im Alters-, noch im Größen-, Geschlechts oder Gewichtsvergleich fanden sich hier signifikante Unterschiede. Lediglich bei Betrachtung der Größendifferenz zwischen Teilnehmern mit gutem und schlechtem Qualitätsgrad in der Gruppe der älteren Frauen ergab sich ein signifikanter Unterschied. Bei einer Effektstärke von Cohens $d = 0,27$ ist dieser allerdings als gering anzusehen. Zur Beurteilung einer permanenten pulmonalen Obstruktion wurden ferner Probanden, die angaben unter einem Asthma bronchiale zu leiden oder diesbezügliche Symptome aufwiesen, von der Datenanalyse ausgeschlossen. Ein analoges Vorgehen wird in der „NICE“-Studie (COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study) beschrieben. Diese Auswertung von 2343 Probanden zur epidemiologischen Erfassung der COPD in Japan richtete sich nach den GOLD-Kriterien für COPD ohne post-bronchodilatatorische Testung, nahm aber

gleichzeitig Asthmatiker und solche Studienteilnehmer, die asthmaspezifische Symptome beschrieben, aus der Datenauswertung heraus.⁸⁶ Da zum Zeitpunkt der Datenanalyse bei 32 Studienteilnehmern nicht alle Informationen zur Bestimmung der Definition eines metabolischen Syndroms erfasst waren, wurden diese im Verlauf ebenfalls nicht berücksichtigt

Tabella 44: Publikationen, in denen Qualitätskriterien der DAL und GOLD zur Auswertung herangezogen und beschrieben wurden, im Vergleich zu BASE II

Autor	Jahr	n	Alter	Probanden mit gutem Qualitätsgrad [%]
BASE II	2013	1075	60-84	43.5
Vaz, Fragoso et al. ⁸⁷	2012	3578	65-80	88.4
Hill et al. ⁸⁸	2010	1459	ab dem 40. Lj.	68.7
Eaton et a. I ⁸⁹	1999	559	0-89	13.5
Pezzoli et al. ⁹⁰	2003	585	65-94	81.8
Bellia et al. ⁹¹	2000	638	65-91	83.6
Enright et al. ⁹²	2011	9893	56,6	90
Szanto et al. ⁹³	2010	574	60-93	52

n = Anzahl

6.2 Pulmonale Obstruktion

6.2.1 Diskussion über Spirometrie als Messmethode für pulmonale Obstruktion im Alter

Innerhalb der Datenauswertung der Berliner Altersstudie II wurde ein Augenmerk auf die Veränderung der Lungenvolumina im Alters- und Geschlechtsvergleich gelegt. Hier fanden sich wie nach Lehrmeinung und Studienlage zu vermuten signifikante Unterschiede in der Verteilung der einzelnen Lungenvolumina. Die Lungenfunktionsparameter FEV1, FVC und FEV1/FVC waren im Altersvergleich signifikant verringert ($p < 0,001$). Auch im Geschlechtsvergleich konnten signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern gesehen werden. Innerhalb der Gruppe der Frauen waren FEV1, FVC und FEV1/FVC jeweils signifikant verringert. Lediglich bei den jungen Probanden fand sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied im Tiffeneau-Index. Diese Ergebnisse spiegeln auch eine altersspezifische Verringerung der Lungenfunktionsparameter wider, denen unter Umständen kein Krankheitswert zugeordnet werden kann. Inwiefern die verschiedenen, in dieser Arbeit herangezogenen Diagnosekriterien für das Vorhandensein einer pulmonalen Obstruktion solche altersentsprechenden

Veränderungen der Lungenfunktion berücksichtigen, wird im Weiteren diskutiert. Einleuchtend erscheint jedoch, dass für junge und alte Probanden andere Kriterien zur Beurteilung einer Lungenfunktionseinschränkung herangezogen werden müssen.

Eine genaue Aussage bezüglich der Ätiologie eines Funktionsverlustes der Lunge lässt sich allerdings innerhalb der Berliner Altersstudie II nicht treffen. Zwar erfolgte eine ausführliche Krankheitsanamnese auch des respiratorischen Systems, eine bildgebende Diagnostik war jedoch nicht Teil der Studie. Hierdurch hätten spezielle, für eine obstruktive Erkrankung spezifische Veränderungen gesehen und mit den Ergebnissen der Lungenfunktionsprüfung in Einklang gebracht werden können.

6.2.2 Diskussion über die verschiedenen Definitionskriterien einer pulmonalen Obstruktion

Uneinheitlich wird in der Literatur die Definition einer pulmonalen Obstruktion gehandhabt. In der hier durchgeführten Analyse wurden die zwei gängigsten Definitionskriterien nach GOLD ($FEV_1/FVC < 70\%$) und ATS/ERS bzw. derer der Deutschen Atemwegsliga verwendet ($FEV_1/FVC < LLN$). Da es sich bei den Studienteilnehmern in unserer Stichprobe auch um Probanden im höheren Lebensalter handelt, kam zudem die altersadaptierte Definition nach Hardie et al. zur Anwendung.

Es gibt jedoch einige Hinweise dafür, dass die Definition nach GOLD im höheren und niedrigeren Altersbereich deutliche Einschränkungen aufweist. So werden durch diese einfache Formel zu wenig junge Probanden als pulmonal obstruktiv erkannt, wohingegen bei älteren Probanden eine Überschätzung der Häufigkeit einer Lungenfunktionsstörung stattfinden kann.⁹⁴ Diese Fehleinschätzung minimiert eventuell die Verwendung der Definition nach Hankinson et al. ($FEV_1/FVC < LLN$). Hier besteht jedoch auch die Gefahr einer Unterschätzung der Häufigkeit pulmonaler Obstruktion.⁹⁵ Einige Studien weisen darauf hin, dass mit der Methode nach GOLD Personen, die nach der Definition DAL eine Obstruktion aufweisen, nicht erkannt werden.⁹⁶ Eine Studie von Hansen et al. aus dem Jahr 2007 an 5906 Studienteilnehmern, die in ihrem Leben nie geraucht hatten, und 3497 aktuellen Rauchern ergab, dass sich die Ergebnisse einer Lungenfunktionsprüfung nach den Kriterien der GOLD-Initiative ($FEV_1/FVC < 70\%$) stark von denen, die unter anderem die Deutsche Atemwegsliga empfiehlt ($FEV_1/FVC < LLN$), unterscheiden. Die Obstruktionsdefinition nach GOLD erfasste hier knapp 50% der jungen Probanden, die nach der Definition $FEV_1/FVC < LLN$ als pulmonal obstruktiv erkannt wurden, nicht. Umgekehrt wurden in der älteren Studienpopulation knapp 20% mehr Probanden als pulmonal obstruktiv erkannt als nach der Alternativdefinition.⁹⁷ Innerhalb unserer Auswertung

konnte jeder Studienteilnehmer, der eine Lungenfunktionseinschränkung nach DAL aufwies, auch durch die Definition nach GOLD identifiziert werden. Als altersadaptierte Beurteilung einer obstruktiven Ventilationsstörung wurde zudem die Definition nach Hardie et al. angewandt. Inwiefern die Erweiterung nach Hardie et al. hierbei eine Verbesserung der Diagnostik erbringt, bleibt unklar. Sicher jedoch entsteht je nach verwendeter Definition ein deutlicher Unterschied in der Prävalenz pulmonaler Obstruktion. Einen Goldstandard, welche Definition gewählt werden sollte, gibt es aktuell nicht. Obwohl in der Literatur und nationalen Leitlinien vermehrt die Definition $FEV1/FVC < LLN$ verwendet wird, bleibt unklar, inwiefern diese zum Beispiel auch praktikabel im Rahmen einer hausärztlichen Screeninguntersuchung ist oder zu Unterschätzungen führt. Zusammenfassend ist jedoch zu erwähnen, dass in unserer Datenauswertung jeder Proband, der anamnestisch eine Diagnose berichtete, die mit einer pulmonalen Obstruktion einhergehen könnte, unabhängig von den jeweiligen Definitionskriterien als pulmonal obstruktiv erkannt wurde.

6.2.3 Prävalenz von pulmonaler Obstruktion nach verschiedenen Definitionskriterien

Die Prävalenz einer pulmonalen Obstruktion richtete sich auch in unserer Datenauswertung nach den zu Grunde liegenden Definitionskriterien. In Tabelle 45 sind internationale und nationale Prävalenzen für die BASE-II entsprechenden Altersbereiche aufgelistet und nach den verschiedenen Definitionskriterien untergliedert. Wie aus Tabelle 45 ersichtlich, unterscheiden sich die Prävalenzen nicht nur nach den verschiedenen Definitionskriterien, sondern auch innerhalb der Definitionen.

Die Prävalenz der pulmonalen Obstruktion innerhalb der Studienteilnehmer der Berliner Altersstudie schwankte in der älteren Probandengruppe zwischen 7,3 – 21,3% je nach zu Grunde liegender Definition und spiegelt so die Ergebnisse nationaler und internationaler Studien tendenziell wider. Hierbei ist zu erwähnen, dass es sich bei den BASE II-Probanden um eine relativ gesunde Stichprobe selbstständig zu Hause lebender Senioren handelt. Auch erfassten die Ergebnisse unserer Datenauswertung teilweise Probanden im höheren Alter als in den meisten Vergleichsstudien. Der Ausschluss von Asthmatikern bzw. Probanden mit potentiell Asthma bronchiale bei asthmatypischen Beschwerden stellte eine Besonderheit der Stichprobenauswahl innerhalb der Berliner Altersstudie II dar, andere Studien handhabten dies teilweise nicht so. Einige Studien definierten eine pulmonale Obstruktion lediglich durch den jeweiligen Quotienten aus $FEV1/FVC$, andere führten, wie nach den Leitlinien der maßgebenden Fachgesellschaften empfohlen, einen Bronchospasmodolysetest durch. Eine direkte Vergleichbarkeit ergibt sich somit nur eingeschränkt. Inwiefern die national und international

empfohlenen Qualitätsgrade zur Beurteilung der Ergebnisse herangezogen wurden, bleibt ebenfalls unklar.

Allgemein bestätigten die Ergebnisse der Berliner Altersstudie II jedoch die bereits in der Literatur genannten Werte und die deutliche Differenz zwischen den verschiedenen Definitionskriterien einer pulmonalen Obstruktion. Bei der Definition nach GOLD fand sich in jeder der Vergleichsstudien stets die höchste Prävalenz gefolgt von der Definition nach Hardie. Die niedrigsten Prävalenzraten ergaben sich nach der Definition, die auch die Deutsche Atemwegsliga empfiehlt (LLN).

Tabelle 45: Internationale Prävalenzerhebungen der pulmonalen Obstruktion nach den verschiedenen Definitionskriterien

Autor	Region	Jahr	n	Alter in Jahren	Definitions- kriterium	Obstruktion [%]
BASE II	Deutschland	2013	339	60-84	DAL	7,3
					GOLD	21,3
					Hardie	17,5
Bridevaux et al. ⁹⁸	Schweiz	2010	1378	60-69	DAL	5-8,9
					GOLD	7,4-15,2
					Hardie	-
Miravittles et al. ⁹⁹	Spanien	2009	3802	40.-80	DAL	-
					GOLD	10,2
					Hardie	-
Maio et al. ¹⁰⁰	Multi- zentrisch (Europa)	2012	4021	19-80	DAL	12,4
					GOLD	20,3
					Hardie	-
Szanto et al. ⁹³	Schweden	2010	574	60-93	DAL	10,1
					GOLD	22,5
					Hardie	14,1

GOLD: nach den Richtlinien der "Global Initiative for Lung Disease" FEV1/FVC<70%; Hardie: nach Hardie et al.

FEV1/FVC<altersspezifischer Sollwert; DAL: FEV1/FVC<LLN („lower limit of normal“)

6.2.4 Diskussion über die Aussage bezüglich COPD

Die innerhalb der Berliner Altersstudie II durchgeführte Spirometrie erfasste keine Daten über Lungenvolumina nach Gabe eines Bronchodilatators und entspricht in dieser Hinsicht nicht den Kriterien aktueller Leitlinien zur Erfassung einer COPD. Die Durchführung einer solchen

Untersuchung war bei der Datenerhebung innerhalb der Berliner Altersstudie II bei insgesamt 2200 geplanten Probanden nicht möglich. Durch den Ausschluss der Probanden mit bekanntem Asthma bronchiale, aber auch derer, die eine diesbezügliche Symptomatik aufwiesen (diese wurden mit dem Zusatz „Asthma möglich“ versehen) ist davon auszugehen, dass die hier erhobenen Daten nahezu ausschließlich Probanden mit einer COPD erkannten. Ein solches Vorgehen wird in der Literatur unter anderem durch die bereits erwähnte „NICE-Studie“ beschrieben. In dieser japanischen Prävalenzerhebung für COPD wurde durch Fukuchi et al. an insgesamt 2343 Studienteilnehmern ab dem 40. Lebensjahr eine Spirometrie durchgeführt. Die Definition einer COPD erfolgte anhand der GOLD-Kriterien ($FEV_1/FVC < 70\%$), eine auch in dieser Arbeit angewandte Definition. Anhand von anamnestisch erhobenen Angaben der Probanden zum Asthmastatus wurden diese aus der Datenauswertung ausgeschlossen. Eine Reihe weiterer Studien, die eine Aussage über COPD tätigen, geben eine ähnliche Definition an, auch ohne solche asthmaspezifischen Fragen zu stellen.⁸⁶ Eine Studie aus dem Jahr 2012 durch Kato et al. konnte zudem an der Studienpopulation der BOLD-Studie ($n = 6600$) den Nachweis erbringen, dass die prä-bronchodilatatorische Testung der Lungenvolumina sich von der post-bronchodilatatorischen lediglich in Hinsicht auf die Sensitivität der Detektion pulmonaler Obstruktion leicht unterschied. Es wurde nur eine geringe Beeinflussung der spirometrischen Ergebnisse gesehen.¹⁰¹ Zusammenfassend könnte auch die Datenauswertung innerhalb der Berliner Altersstudie II zur Prävalenzbestimmung von COPD herangezogen werden und spiegelt tendenziell bereits erhobene Prävalenzdaten bezüglich COPD wider.

6.2.5 Über- bzw. Unterdiagnostiziertheit im internationalen Vergleich

COPD ist eine der häufigsten Erkrankungen im hohen Lebensalter. Obwohl die Diagnostik mittels Spirometrie in Hausarztpraxen möglich wäre, stellt sie noch lange keine Selbstverständlichkeit dar. Auch wenn in unserer Datenauswertung ein Großteil der Probanden angab, bereits in ihrem Leben eine Spirometrie durchgeführt zu haben, so bleibt doch unklar, in welchen Abständen eine solche Untersuchung vorgenommen, nach welchen Kriterien diese beurteilt und ob ein Spasmolysetest durchgeführt, bzw. ob die entsprechenden Therapiemöglichkeiten besprochen wurden.

In unserer Datenauswertung fand sich so trotz der hohen Anzahl derer, die berichteten, bereits einmal in ihrem Leben eine Lungenfunktionsprüfung gemacht zu haben, eine deutliche Unterdiagnostiziertheit pulmonaler Obstruktionen. Je nach zu Grunde liegender Definition konnte bei 77,7% – 83,5% der Probanden mit einem pathologischen Spirometriebefund eine pulmonale Obstruktion neu diagnostiziert werden. Ein ähnliches Bild ergibt sich bei der

Betrachtung der Therapiehäufigkeit. Lediglich 5,06% - 14,81% der Probanden mit spirometrischer Obstruktion gaben an, eine spezifische Therapie zu erhalten.

Neben der Vermeidung von schädlichen Noxen ist bei einer pulmonalen Obstruktion bereits bei einer leichtgradigen Einschränkung die Bedarfsmedikation mit einem kurzwirksamen Bronchodilatator empfohlen. Eine solche Medikation erhielten lediglich 4 der Probanden. Auch bei bereits gestellter Diagnose COPD war eine Medikation keine Selbstverständlichkeit.

Internationale Vergleichsdaten ergeben ein ähnliches Bild. Zu beachten bleibt bei der Interpretation dieser Studien, dass die jeweiligen Definitionskriterien für pulmonale Obstruktion auch zu Über- oder Unterschätzung der Diagnose Obstruktion führen können. In Tabelle 46 ist ein Überblick über vergleichbare Studien gegeben. Zumeist handelt es sich hier um Studienteilnehmer mit Diagnose einer COPD. Diese Studien legen ebenfalls nahe, dass sowohl die Diagnosehäufigkeit als auch die Therapiehäufigkeit der pulmonalen Obstruktion bzw. der COPD gering ist.

Tabelle 46: Über- und Unterdiagnostiziertheit pulmonaler Obstruktion im internationalen Vergleich

Autor	Jahr	Unterdiagnostiziert [%]	Untertherapiert [%]
Bednarek et al. ¹⁰²	2006	81,2	-
Mannino et al. ¹⁰³	2000	63,3	-
Zhang et al. ¹⁰⁴	2013	92,2	72,9
Hill et al. ⁸⁸	2010	67,3	-
Make et al. ¹⁰⁵	2012	-	66,3

6.2.6 Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion und Statintherapie

Die Anzahl derer, die eine Statintherapie erhalten, beläuft sich in Deutschland auf ca. 5% der Bevölkerung.¹⁰⁶ Im höheren Alter nimmt diese Zahl zu. Dies liegt zum einen an späten Manifestationen von Erkrankungen, die zu einer solchen Therapie führen, wie zum Beispiel dem Diabetes mellitus Typ 2 als kardiovaskulärem Risikofaktor, als auch an den Folgen solcher

Erkrankungen, die sich im Laufe der Lebensjahre manifestieren, wie zum Beispiel der koronaren Herzerkrankung oder dem Bluthochdruck. Innerhalb der Datenauswertung der Berliner Altersstudie II gaben ca. 10% der Probanden im höheren Lebensalter an, eine Statintherapie zu erhalten. Unter den jungen Probanden fand sich kein Studienteilnehmer mit aktueller Statintherapie. Nebenwirkungen einer solchen Therapie sind in erster Linie Myalgien, Myopathien und Transaminasenerhöhungen. Doch auch bezüglich der Lungenfunktion kann es zu Nebenwirkungen kommen. Eine 2013 erschienene Studie von Saad et al. diskutiert den Zusammenhang zwischen Statintherapie und interstitiellen Lungenerkrankungen, der bereits in der Literatur beschrieben wurde.^{107,108} Andere Autoren betonen jedoch den protektiven Nutzen von Statinen auch bei COPD-Patienten. Sowohl Mortalität allgemein als auch die verminderte Reduktion von Lungenfunktionsparametern wird beschrieben.^{109,110} Grundsätzlich führt man die Schutzwirkung gegenüber dem altersbedingten Verlust der Lungenfunktion darauf zurück, dass Statine in der Lunge Entzündungen reduzieren und dadurch Gewebeschäden aufhalten. Nicht vergessen darf man natürlich den kardiovaskulären Aspekt.

Die Datenauswertung innerhalb der Berliner Altersstudie II zeigte bezüglich der Therapie mit Statinen zunächst einen signifikanten Zusammenhang zwischen Therapiehäufigkeit und pulmonaler Obstruktion für alle in dieser Arbeit untersuchten Definitionskriterien bei Frauen. Betrachtet man jedoch die Therapie mit Statinen in Bezug auf die Definitionskriterien einer pulmonalen Obstruktion nach GOLD, Hardie oder der Definition der Deutschen Atemwegsliga, so sieht man in der binär logistischen Regressionsanalyse, dass dieser Effekt geschlechtergetrennt keinen signifikanten Einfluss besitzt. In der Gruppe der älteren Frauen findet sich lediglich eine Tendenz. Auch die einzelnen Lungenvolumina FEV₁, FVC und FEV₁/FVC waren nicht signifikant unterschiedlich in der Gruppe mit oder ohne Statintherapie verteilt. Einschränkend zu erwähnen ist, dass die Gruppe derer, die eine solche Therapie erhielten, in unserer Auswertung lediglich 37 Probanden beinhaltete. Hier wäre zur besseren Einschätzung des Einflusses von Simvastatin auf die Lungenfunktion sowohl eine größere Stichprobe als auch evtl. eine bildgebende Untersuchung nötig, um bereits erhobene Studienergebnisse zu verifizieren. Unsere Datenanalyse scheint die Ergebnisse tendenziell zu unterstützen, dass insbesondere Probanden, die eine Statintherapie erhalten und rauchen, unter pulmonalen Funktionseinschränkungen leiden. Aus dieser Erkenntnis heraus wurde neben dem bereits erwähnten Raucherstatus auch die Statintherapie als Kovariable in die Regressionsanalysen mitaufgenommen.

6.2.7 Diskussion über die Sinnhaftigkeit eines spirometrischen Screenings der Bevölkerung

Ein Screening der Allgemeinbevölkerung auf COPD raten in den letzten Jahren viele Autoren an. Insbesondere Personen im hohen Alter oder mit erhöhtem Risikoprofil für eine COPD sollen laut dieser Autoren von einem Screening profitieren.^{111,112} Als Methode der Wahl wird durch Fachgesellschaften wie die Deutsche Atemwegsliga die Spirometrie als einfache Screeningmethode empfohlen, da die Progression und Exacerbation einer Lungenfunktionseinschränkung durch frühes Eingreifen verhindert bzw. herausgezögert werden kann. Es wird aktuell wie bereits diskutiert eine deutliche Unterdiagnostiziertheit der pulmonalen Obstruktion bzw. der COPD in der Allgemeinbevölkerung angenommen. Eine Studienanalyse von Kenneth Lin et al. im Jahr 2008 hingegen beschreibt, dass trotz der hohen Rate an undiagnostizierter pulmonaler Obstruktion hunderte Personen gescreent werden müssten, um eine Exacerbation einer COPD zu verhindern. Laut dieser Veröffentlichung fehlt in der Literatur der direkte Nachweis, dass ein Screening auf COPD das Outcome bei solchen Probanden verbessern könnte.¹¹³ Ein weiterer Kritikpunkt an einem Screening ist die Rate der falsch positiv bzw. falsch negativ festgestellten pulmonalen Obstruktionen. Je nach verwendeter Definition schwanken Prävalenzdaten in unserer Studie zwischen ca. 7,3-21,3%. Vergleichbare Studien, in denen die Anzahl derer, die einen ausreichenden Qualitätsgrad nach den GOLD-Richtlinien bzw. den DAL-Kriterien als Kriterium für die Datenauswertung bei älteren Probanden benennen, erheben wie bereits diskutiert ähnliche Werte.

Hausärzte, die ein spirometrisches Screening durchführen, bedürfen einer regelmäßigen Schulung. Doch auch dann kommt es wie bereits diskutiert dazu, dass trotz der Spirometrie der Verdacht auf eine COPD häufig bei den falschen Personen gestellt wird. So werden insbesondere Männer oder Personen mit Symptomen wie Husten oder Auswurf als pulmonal obstruktiv identifiziert. Zudem muss ein ausreichender Qualitätsgrad beachtet und eingehalten werden. Diesen zu erreichen kann im ambulanten Bereich erschwert sein. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass insgesamt nur 43,5% der Studienteilnehmer einen interpretierbaren Qualitätsgrad in der Spirometrie erreichen konnten. Trotz regelmäßiger Schulungen und täglicher Durchführung dieser Methode an einem modernen Ultraschallpneumotachographen, der zudem über eine Feedbackfunktion verfügte, konnte sowohl in der Gruppe der jungen Probanden als auch in der Gruppe der älteren häufig kein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht werden. Es ist zu erwarten, dass die Bedingungen in Hausarztpraxen denen der Berliner Altersstudie II nicht entsprechen können und so auch unter guten Bedingungen keine hohe Ausbeute an interpretierbaren Ergebnissen entstehen würde.

Dem gegenübergestellt muss allerdings bedacht werden, dass die Spirometrie als eine in der theoretischen Anwendung einfache Methode auch wiederholt an unterschiedlichen Tagen durchgeführt werden könnte, was in unserem Studienablauf nicht der Fall war. Auf Grund der bereits beschriebenen Unterdiagnostiziertheit und Untertherapiertheit wäre eine Screeninguntersuchung jedoch trotz der genannten Einschränkungen sinnvoll. Insbesondere bei Risikopatienten kann auf kostengünstige Art und Weise in jedem Fall der Hinweis auf Lungenfunktionsstörungen aufgezeigt und eventuell in der fachärztlichen Weiterbehandlung detaillierter analysiert werden.

6.3 Das metabolische Syndrom

6.3.1 Diskussion über das Konzept des metabolischen Syndroms

Das Konzept des metabolischen Syndroms blickt auf eine lange Entwicklungsgeschichte zurück. In den ersten Definitionen waren noch Faktoren wie „Harnsäure“ fester Bestandteil. In aktuellen Definitionen sind sich Fachgesellschaften weitestgehend einig darüber, dass die Faktoren HDL, Triglyceride, Insulinresistenz, Blutdruck und abdominale Adipositas das metabolische Syndrom als Komplex kardiovaskulärer Risikofaktoren bestimmen sollen. Diese Faktoren treten häufig in Kombination auf und haben ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Andere Ansätze zur Qualifizierung des kardiovaskulären Risikos, wie zum Beispiel die Beurteilung nach den Ergebnissen der Framinghamstudie, der PROCAM-Score oder der ESC Euro-SCORE, beinhalten neben oder anstatt dieser Definitionskriterien noch weitere bzw. andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Hierunter zählen Raucherstatus, kardiovaskuläre Vorgeschichte, Gesamtcholesterin, LDL und Alter der Patienten. Mit solchen Risikoscores lassen sich Aussagen bezüglich des Risikos eines Herzinfarktes oder Schlaganfalls innerhalb eines bestimmten Zeitraumes treffen. Der Taillenumfang, in der Literatur bereits anerkannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, wird in diesen Risikoscores nicht aufgenommen, bleibt jedoch in den aktuellen Definitionen des metabolischen Syndroms ein zentraler Faktor. Neben der Frage, wieso sich Einflussgrößen wie LDL oder Alter nicht in der Definition des metabolischen Syndroms wiederfinden, bleibt zudem unklar, weshalb andere Werte wie Lp(a) oder Homocystein, die ebenfalls als kardiovaskuläre Risikofaktoren gelten, ausgespart bleiben. Auch Blutgerinnungsveränderungen, Mikroalbuminurie oder die bereits in früheren Definitionen verwendete Hyperurikämie finden sich gehäuft bei Patienten mit einem metabolischen Syndrom, werden aber nicht zu dessen Definition herangezogen. Weiter ist als problematisch die Tatsache zu nennen, dass die unterschiedlichen Definitionen eines metabolischen Syndroms, das von

verschiedenen Fachgesellschaften definiert wird, zu deutlich variierenden Prävalenzzahlen führt. Sie können somit um bis zu 50% in der Prävalenzeinschätzung voneinander abweichen.

Trotz all dieser Unklarheiten bleibt doch gesichert, dass das metabolische Syndrom mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht. Kritiker sehen das metabolische Syndrom weniger als Erkrankung, sondern eher als unklaren Risikoscore für kardiovaskuläre Ereignisse an. Doch in einigen Untersuchungen konnte bereits gezeigt werden, dass die einzelnen Definitionskriterien über der wahrscheinlichen Verteilung gehäuft miteinander auftreten. Dies weist darauf hin, dass dieses spezielle Krankheitsbild, das auch genetisch determiniert sein kann, sich von einzelnen Risikofaktoren oder Scores aus diversen Risikofaktoren abhebt. Es handelt sich um eine Erkrankung, die neben der genetischen Komponente insbesondere durch den Lebensstil des Patienten bestimmt und auch durch Änderung dieses, neben medikamentösen Maßnahmen, therapiert werden kann.

Das Konzept des metabolischen Syndroms wurde auch innerhalb dieser Datenauswertung noch einmal beleuchtet, um schließlich herauszufinden, ob Faktoren, die das metabolische Syndrom besonders prägen, auch die Lungenfunktion beeinträchtigen können und welche Faktoren hier eine zentrale Rolle spielen.

In der Korrelationsanalyse der einzelnen das metabolische Syndrom definierenden Faktoren konnten leichte bis mittlere Zusammenhänge zwischen den jeweiligen Faktoren des metabolischen Syndroms, ausgeschlossen des Blutdruckes, gesehen werden. Dies könnte bereits auf eine gemeinsame Pathogenese und die Sinnhaftigkeit, das metabolische Syndrom als Krankheitsbild und nicht als Risikoscore zu betrachten, hinweisen. Zur genaueren Beurteilung der Fragestellung, ob die abdominelle Adipositas oder die gestörte Insulinresistenz, die pathogenetisch eng miteinander verknüpft sind, eine zentrale Rolle im Konzept des metabolischen Syndroms spielen, folgte eine binär logistische Regressionsanalyse der Faktoren des metabolischen Syndroms mit dem metabolischen Syndrom als Zielgröße. Das Cox & Snell R-Quadrat betrug in den Modellen zwischen 0,295 - 0,429 und erlaubt somit eine gute Aussagemöglichkeit. Der Triglyceridspiegel war bei Männern und Frauen Einflussfaktor auf die Definition eines metabolischen Syndroms, ebenso die Nüchtern glukose. Bei Frauen hatte der HDL-Spiegel noch einen signifikanten Einfluss, bei Männern der Taillenumfang. Lediglich der systolische und diastolische Blutdruck wirkten nicht auf die Diagnose eines metabolischen Syndroms ein. Zusammenfassend konnten wie in Abbildung 25 dargestellt, mit Ausnahme des Blutdrucks, in unserer Datenauswertung die das metabolische Syndrom definierenden Faktoren als eng miteinander verflochten gesehen werden. Eine zentrale Rolle unter anderem des

Triglyceridspiegels, der abdominellen Adipositas bzw. des Nüchternglukosespiegels konnte gesehen werden und ist pathogenetisch zu vermuten.

In der Abbildung 24 (a-d) sind die Nüchternglukose-Werte der einzelnen Probanden in Abhängigkeit vom Taillenumfang und der Einfluss der weiteren das metabolische Syndrom definierenden Faktoren dargestellt. Hier sah man eine Erhöhung der Nüchternglukose bei erhöhtem Taillenumfang, weiter war die Nüchternglukose bei erhöhtem Taillenumfang nochmals gesteigert, sobald Triglyceride oder HDL als weiterer Einflussfaktor hinzukamen. Auch wenn sich bei normalem Taillenumfang nach den Kriterien der IDF keine Unterschiede in der Gruppe derer mit normwertigem oder pathologisch veränderten Triglyceriden oder HDL zeigte, erschien dies in der Gruppe derer mit erhöhtem Taillenumfang einen zusätzlichen Einfluss zu haben. Erhöhter Blutdruck war in unserer Datenauswertung generell mit einem erhöhten Nüchternglukosespiegel assoziiert, weitestgehend unabhängig vom Taillenumfang. Diese Ergebnisse unterstreichen nochmals die Sinnhaftigkeit, das metabolische Syndrom als Erkrankung und nicht als Risikoscore zu betrachten, auch wenn der Faktor Blutdruck in unserer Auswertung eine untergeordnete Rolle spielte.

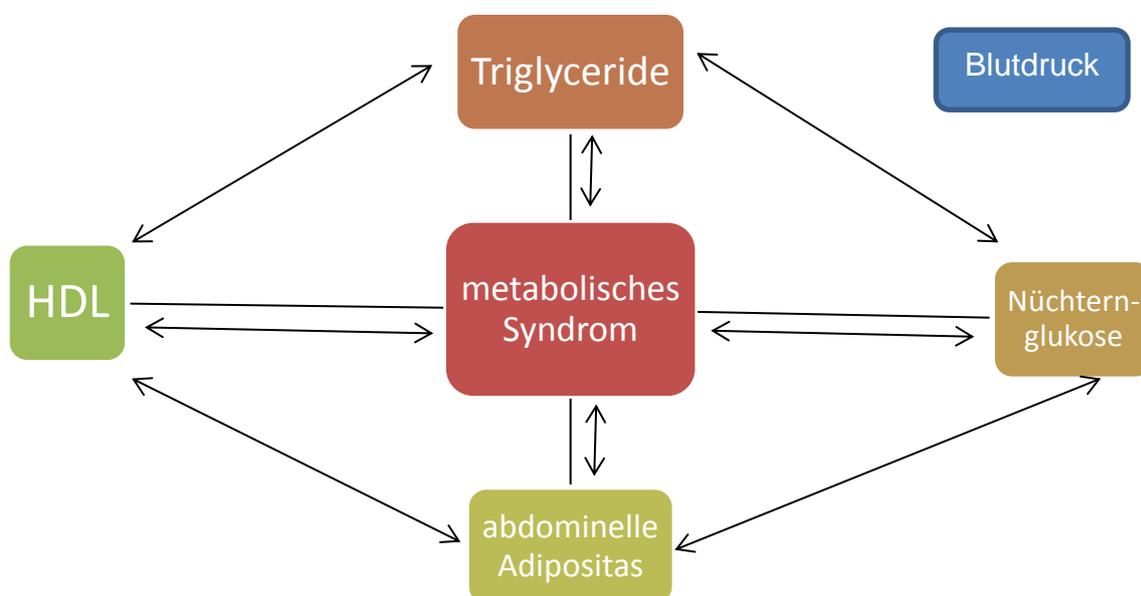


Abbildung 25: Zusammenhänge zwischen den Faktoren des metabolischen Syndroms untereinander

6.3.2 Prävalenz des metabolischen Syndroms im nationalen und internationalen Vergleich

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms ist von der zu Grunde liegenden Definition abhängig. Nationale und internationale Prävalenzerhebungen zeigen, dass Schwankungen zwischen 13,6% und 86% durchaus möglich sind. Unterschiedliche Erhebungen zur Prävalenz des metabolischen Syndroms sind in Tabelle 47 aufgeführt. Nationale Studien sehen eine Prävalenz zwischen 13,6% und 36,6%. Höhere Prävalenzdaten finden sich in nationalen Studien in erster Linie für besondere Risikogruppen wie Diabetiker. Internationale Studien sehen Prävalenzen je nach Region und Definition sowie der eingeschlossenen Altersgruppe von bis zu 86%.

Tabelle 47: Prävalenzdaten des metabolischen Syndroms im nationalen und internationalen Vergleich

Autor	Land	Jahr	Bevölkerungsgruppe	Anzahl	Definition	Prävalenz [%]
BASE II	Deutschland	2013	Gruppe 23-34-jähriger;	89	IDF/AHA/	0-13,3
			Gruppe >60-jähriger	339	NHLBI 2009	29,7-37,2
Alexander et al. ⁵⁶	USA	2003	>50-jährige Diabetiker	3510	NCEP III	86
Koehler et al. ⁵⁷	Deutschland	2007	Diabetiker im Alter von 35-80	4020	WHO,	26,1
					AHA/NHLBI,	79,3
					IDF	82,6
Ford et al. ¹¹⁴	USA	2004	ab dem 20. Lj.	3601	NCEP	34,6
					IDF	39,1
Athyros et al. ¹¹⁵	Griechenland	2005	ab dem 18. Lj	9 669	NCEP III	24,5
					IDF	43,5
Moebus et al. ¹¹⁶	Deutschland	2008	18.-99. Lj	35 869	NCEP III	20
Neuhauser et al. ¹¹⁷	Deutschland	2005	18-79	7124	ATP III	13,6
Pieper et al. ¹¹⁸	Deutschland	2008	Keine KHK, kein Diabetes mellitus	4846	NCEP III	25,2
					IDF	36,6

WHO: "World Health Organisation"; AHA/NHLBI: "American Heart Association"/ "National Heart, Lung, and Blood Institute"; IDF: International Diabetes Foundation; NCEP: National Cholesterol Education Program

In unserer Datenauswertung fand sich gemäß der Definition nach den IDF/AHA/NHLBI-Kriterien von 2009 eine Prävalenz von 13,3% in der Gruppe der jungen Männer und 0% der jungen Frauen. Bei den älteren Probanden war das Auftreten dieses Symptomkomplexes deutlich häufiger. Männer waren zu 37,2% betroffen, Frauen zu 29,7%.

Die Ergebnisse der Berliner Altersstudie II bestätigen im Wesentlichen die Tendenz bereits erhobener Prävalenzdaten.

6.3.3 Faktoren des metabolischen Syndroms im internationalen und nationalen Vergleich

Nicht nur die Prävalenz des metabolischen Syndroms, sondern auch die der einzelnen Faktoren dieses Symptomkomplexes unterscheiden sich nicht nur in verschiedenen Altersgruppen, sondern auch regionale Unterschiede machen einen großen Einfluss aus. Eine Übersicht über die Definitionskriterien in verschiedenen Regionen ist in Tabelle 48 aufgeführt und den Daten der Berliner Altersstudie II gegenübergestellt.

Tabelle 48: Prävalenzdaten für die einzelnen das metabolische Syndrom definierenden Faktoren im nationalen und internationalen Vergleich

Autor	Region	HDL [%]		Triglyceride [%]		Insulinresistenz [%]		Taillenumfang [%]		Blutdruck [%]	
		m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
BASE II (23.-34. Lj.)	Deutschland	26,7	6,8	17,8	4,5	0	2,3	17,8	30,6	20	11,4
BASE II (> 60.Lj.)	Deutschland	16,1	21,3	35,8	24,3	31,4	18,8	70,8	87,1	77,4	69,3
Lorenzo et al ¹¹⁹	Spanien	30,6	36	28,4	13,1	7,4	6,4	23	66,4	48,1	50,5
Lorenzo et al	St Antonio	57,7	52,7	37,6	28,8	2,9	1,5	29,7	40,2	33,9	28,9
Arderin et al ¹²⁰	Kanada	32- 34	35- 44	33-38	22-26	3-5	3-5	17- 24*	19- 22*	38- 47	24- 30
Ervin et al ¹²¹	USA**	21,6	27,8	35,6	26,9	45,8	31,3	44,8	60,7	43,4	35,2

[%] = % der Personen, die das Kriterium nach AHA/NHLBI/IDF (2009) erfüllen; * BMI als Kriterium; ** ab dem 20. Lebensjahr

Hier ergeben sich je nach Studiensetting, Region und Geschlecht deutliche Unterschiede in der Prävalenz der einzelnen Faktoren des metabolischen Syndroms. Zu erwähnen ist, dass bei dem Kriterium der abdominellen Adipositas teilweise der BMI als Marker verwendet wurde.

Bei der Größe der Differenzen erscheint es erschwert, die Werte der Berliner Altersstudie II in Vergleich zu den bereits erhobenen Daten anderer Studien zu stellen.

Da in dieser Übersicht, wie auch in der gesamten Datenauswertung, jeweils geschlechtsgetrennt und für eine junge und alte Probandengruppe die jeweiligen Faktoren bestimmt wurden, ist eine Eingliederung in die Literatur ebenfalls erschwert. Auffällt, dass die Prävalenz eines ethniespezifischen erhöhten Taillenumfangs und eines erhöhten Blutdrucks überdurchschnittlich oft in der BASE-II Population vertreten war. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass mit steigendem Alter generell auch das Risiko für einen erhöhten Taillenumfang steigt. Dies ist unter anderem auf die veränderte Verteilung von Fett-, Muskel- und Wasseranteil im Alter zurückzuführen.

6.4 Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und dem metabolischen Syndrom

6.4.1 Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion nach GOLD, Hardie und DAL mit dem metabolischen Syndrom

In der Datenauswertung der Berliner Altersstudie II findet sich kein signifikant gehäuftes Auftreten einer pulmonalen Obstruktion in der Gruppe derer, die ein metabolisches Syndrom aufweisen. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms liegt jedoch in der Gruppe der pulmonal obstruktiven Studienteilnehmer tendenziell höher nach den Obstruktionskriterien von GOLD und Hardie, aber niedriger nach den DAL-Kriterien (nach GOLD: 25,5% der Männer und 21,7% der Frauen; nach Hardie: 17,6% der Männer und 20% der Frauen, nach DAL: 5,9% der Männer und 8,3% der Frauen). Betrachtet man umgekehrt, wieviele Studienteilnehmer mit pulmonaler Obstruktion ein metabolisches Syndrom auswiesen, so erkennt man, dass je nach Definition bis zu 37,1% der Männer (GOLD) und 38,5% der Frauen (DAL) ein metabolisches Syndrom hatten. Somit konnte in unserer Datenauswertung ebenfalls, jedoch abhängig von jeweiligen Definitionen, ein häufigeres Auftreten des metabolischen Syndroms als in der allgemeinen Studienpopulation bei der Gruppe der pulmonal obstruktiven Probanden detektiert werden. Andere Studien sehen hier ebenfalls bei fast der Hälfte der Probanden mit COPD auch ein metabolisches Syndrom.²⁰

Ursächlich für den im Vergleich zu anderen Studien geringeren Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom und pulmonaler Obstruktion könnte der gute Gesundheitszustand

unserer Studienteilnehmer sein. Waren Taillenumfang und Blutdruck zwar im nationalen und internationalen Vergleich relativ häufig erhöht, so zeigte sich dies bei der Nüchtern glukose und dem HDL-Spiegel seltener. Da es einer Kombination aus jeweils 3 der 5 Komponenten des metabolischen Syndroms bedarf, um dieses zu definieren, könnte sich dieser Symptomkomplex in vergleichbaren Studien andersartig zusammengesetzt haben. Dies ist insbesondere bei Verwendung älterer Definitionen des metabolischen Syndroms anzunehmen, bei diesen waren teilweise Faktoren wie abdominelle Adipositas oder Insulinresistenz als ausschlaggebend für die Diagnose eines metabolischen Syndroms. Der Taillenumfang wurde in anderen Definitionen zudem erst ab einem höheren Wert als pathologisch angesehen. Auch einzelne, den Symptomkomplex des metabolischen Syndroms definierende Faktoren konnten nicht signifikant gehäuft in der Gruppe der pulmonal obstruktiven Studienteilnehmer nach den jeweiligen Definitionskriterien gefunden werden.

6.4.2 Zusammenhang zwischen Lungenvolumina und dem metabolischen Syndrom

Unabhängig von der Definition einer pulmonalen Obstruktion wird in der Literatur ein Zusammenhang der einzelnen Lungenfunktionsparameter mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bzw. einer erhöhten Mortalität allgemein beschrieben.¹²² Insbesondere geht die gestörte Glukosetoleranz, vornehmlich bei Männern, mit einer Verringerung von FEV1 und FVC einher.¹²³ Auch die Rolle der abdominellen Adipositas bei der Entstehung einer pulmonalen Obstruktion konnte schon vielfach berichtet werden, diese geht mit einer Erniedrigung von FEV1 und FVC einher. Bezüglich der Triglyceride konnte ebenfalls eine Assoziation zu erniedrigten Lungenfunktionsparametern erkannt werden, ebenso bei HDL, wobei hier eine Erniedrigung und nicht eine Erhöhung von HDL bei einer Verschlechterung der jeweiligen Funktionsparameter stattfindet.¹²⁴

Betrachtet man die einzelnen Lungenfunktionsparameter, so ergab sich in unserer Datenauswertung zunächst bezüglich der Parameter des metabolischen Syndroms nach den Definitionskriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009), dass die Einsekundenkapazität bei Männern mit erhöhter Nüchtern glukose signifikant erniedrigt war, ebenso die FVC, nicht jedoch der Quotient FEV1/FVC.

In der Teilnehmergruppe der älteren Frauen zeigten sich in Hinblick auf die Insulinresistenz bei einer Erhöhung dieses Faktors gemäß den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009) sowohl FVC als auch das Verhältnis FEV1/FVC signifikant erniedrigt, nicht jedoch die Einsekundenkapazität. Weiter ergaben sich bei Frauen signifikant verringerte Werte für FVC bei erhöhtem Blutdruck.

Die FEV1 war ebenfalls tendenziell bei weiblichen Probanden mit erhöhtem Blutdruck erniedrigt.

Bezüglich des metabolischen Syndroms ließen sich bei Frauen signifikant erniedrigte Werte für FEV1 und FVC, nicht jedoch für den Quotienten FEV1/FVC ermitteln.

Auch wenn also kein direkter Zusammenhang der Gruppen mit einem metabolischen Syndrom bzw. dessen Faktoren und den Obstruktionskriterien nach GOLD, Hardie und DAL bestand, so konnten doch die Verringerungen einzelner Lungenvolumina signifikant in Zusammenhang mit bestimmten Faktoren des metabolischen Syndroms gebracht werden. Dies betraf hier jedoch meist nur die Lungenvolumina FEV1 und FVC, nicht den für die Definition einer obstruktiven Ventilationsstörung ausschlaggebenden Quotienten FEV1/FVC, zudem variierten die Ergebnisse dieser Auswertung geschlechtsabhängig. Dies erklärt in Teilen, warum sich kein Zusammenhang zwischen den Gruppen mit einem metabolischen Syndrom und mit pulmonaler Obstruktion zeigte. Dennoch kann aus dieser Auswertung abgeleitet werden, dass die bei der Entstehung bzw. Definition eines metabolischen Syndroms beteiligten Faktoren sehr wohl auch einen Einfluss auf die Lungenfunktion haben können. Teilweise bestätigte die Datenauswertung der Berliner Altersstudie II so die Ergebnisse der Literatur, insbesondere in Hinblick auf die Insulinresistenz. Bei Frauen ließ sich ebenfalls der bereits beschriebene Einfluss von Blutdruck und metabolischem Syndrom auf Lungenvolumina eruieren.

Auch hier spielen wieder die verschiedenen Definitionen des metabolischen Syndroms und der einzelnen Komponenten dieses Symptomkomplexes eine Rolle. Die in dieser Arbeit relativ aktuellen Definitionen wurden in den aufgeführten Vergleichsstudien nicht eingesetzt. Generell waren jedoch auch in unserer Datenauswertung die Lungenvolumina FEV1 und FVC bei Vorhandensein der Diagnose des metabolischen Syndroms bzw. dessen Komponenten (außer bei erhöhtem Blutdruck bei Männern bzw. Triglyceriderhöhung bei Frauen) erniedrigt, jedoch bis auf die zuvor angeführten nicht signifikant. Zusammenfassend konnten somit Daten der Literatur in dieser Arbeit bestätigt bzw. in Tendenzen wiedergefunden werden.

6.4.3 Abhängigkeit der pulmonalen Obstruktion von Faktoren des metabolischen Syndroms

Um den Einfluss der verschiedenen Parameter des metabolischen Syndroms und der in dieser Arbeit herangezogenen Kovariablen (Statintherapie, Raucherstatus) auf pulmonale Obstruktion nach GOLD, Hardie und DAL genauer zu testen, kam eine binär logistische Regressionsanalyse mit Zielgröße „pulmonale Obstruktion“ zum Einsatz. Hierdurch sollte, auch wenn sich kein direkter Zusammenhang zwischen dem metabolischen Syndrom und pulmonaler Obstruktion ergab, überprüft werden, inwiefern die einzelnen Variablen dieses Symptomkomplexes das

Auftreten einer obstruktiven Ventilationsstörung beeinflussen. In beiden Geschlechtergruppen war bezüglich der Kovariablen die pulmonale Obstruktion nach allen hier angewendeten Definitionskriterien vom Rauchen (pack years) abhängig.

Die Statintherapie, die wie bereits beschrieben in der Literatur sowohl mit einer Verbesserung der Lungenfunktion als auch mit interstitiellen Lungenerkrankungen gesehen werden konnte, hatte in unserer Auswertung lediglich bei Frauen einen tendenziellen Einfluss auf die Diagnose „pulmonale Obstruktion“ nach GOLD und Hardie.

Der Taillenumfang, der in der Literatur zum Teil als zentrales Bindeglied zwischen metabolischem Syndrom und pulmonaler Obstruktion ermittelt wurde, war in unserer Datenauswertung bei Männern nach den DAL-Kriterien und denen der GOLD-Initiative signifikanter Einflussfaktor für die Diagnose einer pulmonalen Obstruktion, nach der Definition von Hardie fand sich hier eine Tendenz. Bei Frauen spielte der Taillenumfang für die Diagnose einer pulmonalen Obstruktion keine Rolle.

Weiter beeinflussten die Nüchtern glukose und der Triglyceridspiegel bei Männern die Diagnose pulmonale Obstruktion nach GOLD und Hardie signifikant.

Betrachtet man nun die Faktoren, die in unserer Datenanalyse vorrangig für die Definition eines metabolischen Syndroms verantwortlich waren, so erkennt man, dass dies die gleichen Faktoren waren, die zumindest bei Männern einen signifikanten Einfluss auf die Diagnose einer pulmonalen Obstruktion hatten. Damit erscheinen die Faktoren Taillenumfang, Triglyceridspiegel und Nüchtern glukose in der Gruppe der Männer einen gemeinsamen Verknüpfungspunkt zwischen pulmonaler Obstruktion und metabolischem Syndrom darzustellen. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede, die in dieser Erhebung herausgearbeitet wurden, könnten auch in der unterschiedlichen Körperzusammensetzung von Frauen und Männern, insbesondere in Hinblick auf die Fettverteilung, begründet sein, jedoch auch von der Obstruktionsdefinition abhängen. Insgesamt erscheint ein diesen beiden Erkrankungen gemeinsamer Pathomechanismus durch die hier gewonnenen Ergebnisse wahrscheinlich. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen die Auswertungen von Lam et al. an einer Probandengruppe von 7358 Studienteilnehmern. Bei Männern konnten hier ebenfalls der Triglyceridspiegel und die abdominelle Adipositas, bei Frauen nur die abdominelle Adipositas als signifikant erhöht bei Teilnehmern mit einer pulmonalen Obstruktion gesehen werden, der in dieser Arbeit gefundene Zusammenhang zur Insulinresistenz wurde nicht beobachtet.⁷⁵

6.4.4 Zusammenfassung der Verknüpfungspunkte zwischen Lungenfunktion und metabolischem Syndrom

Zusammenfassend konnten in dieser Arbeit, auch wenn sich kein direkter signifikanter Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion und dem metabolischen Syndrom ergab, doch Faktoren identifiziert werden, die sowohl zur Entstehung einer pulmonalen Obstruktion als auch eines metabolischen Syndroms beitragen können. Hierbei handelte es sich insbesondere bei Männern um Nüchternblutglukose, Triglyceridspiegel, Taillenumfang und Raucherstatus. Diese Faktoren waren jedoch nicht in dem Maße erhöht oder verteilt, dass sie zwangsläufig auch zu einem metabolischen Syndrom führen mussten. Bei Frauen zeigte sich hier ein anderes Bild. Lediglich das Rauchen stellte sich als signifikanter Einflussfaktor auf die Diagnose „pulmonale Obstruktion“ heraus. Neben der pulmonalen Obstruktion an sich konnten allerdings bei Betrachtung der einzelnen Lungenvolumina noch weitere Zusammenhänge zwischen Lungenfunktion und Faktoren des metabolischen Syndroms gesehen werden. Die Lungenvolumina FEV1 und FVC waren sowohl bei Männern als auch bei Frauen bei Vorhandensein eines metabolischen Syndroms oder dessen Komponenten zumeist, wenn auch nicht in allen Fällen signifikant, erniedrigt. Faktoren, die das metabolische Syndrom definieren, nahmen somit in unserer Datenauswertung signifikante Einflüsse auf Lungenfunktionsparameter und pulmonale Obstruktion. Es ergab sich hier jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden. Abbildung 26 erfasst nochmals die gemeinsame Abhängigkeit von pulmonaler Obstruktion und metabolischem Syndrom, wie sie in der Gruppe der Männer > 60 Jahre gefunden wurde.

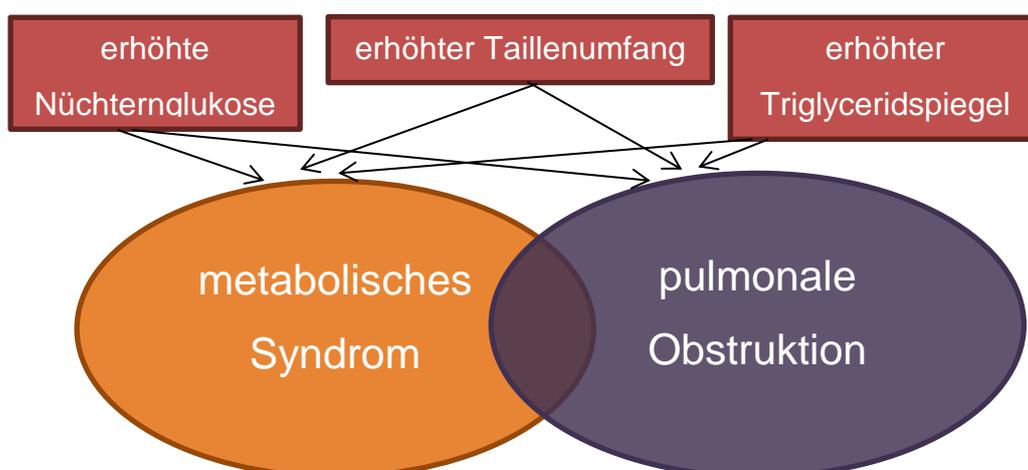


Abbildung 26: Abhängigkeit der pulmonalen Obstruktion und des metabolischen Syndroms von Faktoren des metabolischen Syndroms bei Männern

6.5 Zusammenfassung

In Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion und metabolischem Syndrom an einer Gruppe selbstständig zu Hause lebender Studienteilnehmer untersucht. Diese beiden Krankheitsbilder sind unter den Probanden der Berliner Altersstudie II sowie in der Allgemeinbevölkerung häufig anzutreffen, selten diagnostiziert und häufig untertherapiert.

Für die pulmonale Obstruktion fanden die drei gängigen Definitionen nach den Richtlinien der GOLD-Initiative, altersadaptiert nach Hardie et al. und nach den DAL-Kriterien Anwendung. Das metabolische Syndrom als Symptomkomplex kardiovaskulärer Risikofaktoren wurde nach der Definition IDF/AHA/NHLBI von 2009 untersucht. Sowohl die pulmonale Obstruktion als auch das metabolische Syndrom finden sich gehäuft im höheren Lebensalter. Die Annahme dieser Arbeit war, dass das Vorhandensein einer pulmonalen Obstruktion mit einer erhöhten Prävalenz des metabolischen Syndroms einhergeht.

Um diesen Zusammenhang zu klären, wurden insgesamt 1075 Probanden, darunter 218 junge (23-36 Jahre) und 857 Probanden in einer Altersgruppe ab dem 60. Lebensjahr untersucht und einer spirometrischen Testung unterzogen. Zur Sicherung eines glaubhaften Ergebnisses sowie zur Bestimmung einer permanenten pulmonalen Obstruktion mussten Probanden von der endgültigen Datenauswertung ausgeschlossen werden, die einen nach den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga ausreichenden Qualitätsgrad in der Atemflussmessung nicht erreichten, sowie anamnestizierbares Asthma bronchiale oder etwaige Symptome aufwiesen. Zur definitiven Klärung der Fragestellung waren so Daten zu 339 Studienteilnehmern in der Altersgruppe zwischen dem 60. und 84. Lebensjahr auswertbar, 89 Probanden in der jungen Vergleichsgruppe wurden bezüglich der Verteilung von Lungenvolumina, pulmonaler Obstruktion, Faktoren des metabolischen Syndroms und metabolisches Syndrom deskriptiv analysiert und der Gruppe der älteren Studienteilnehmer gegenübergestellt.

Zur Erfassung des metabolischen Syndroms kamen neben Blutdruckmessungen und Taillenumfangsbestimmung laborchemische Methoden zu Bestimmung von HDL, Triglyceriden und Nüchtern glukose zum Tragen. Weiter wurden die detaillierten Anamneseinformationen und Medikationsinformationen verwertet, um die Kriterien „erhöhte Insulinresistenz“, „erniedrigtes HDL“, „erhöhte Triglyceride“, „erhöhter Taillenumfang“ oder „erhöhter Blutdruck“ nach den jeweiligen Grenzwerten zu bestimmen. Ein metabolisches Syndrom lag gemäß der Definition nach IDF/AHA/NHLBI von 2009 vor, falls ein Proband drei von fünf dieser Kriterien erfüllte.

Die Prävalenzerhebung ergab für die Prävalenz der pulmonalen Obstruktion eine weitestgehende Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Vergleichsdaten. So zeigte sich je nach

Definition (GOLD, Hardie, DAL) eine Prävalenz von ca. 5% in der Gruppe der jungen und 7,3-21,3% bei den alten Teilnehmern. 0-13,3% der Studienteilnehmer in der jungen Vergleichsgruppe und 29,7-37,2% der Teilnehmer in der Altersgruppe ab dem 60. Lebensjahr erfüllten die Kriterien eines metabolischen Syndroms. Hier schwanken je nach Definitionskriterien der jeweiligen Fachgesellschaften nationale und internationale Vergleichsdaten stark. Ein ähnliches Bild konnte bei den einzelnen Faktoren des metabolischen Syndroms gesehen werden.

In den durchgeführten Analysen konnte zunächst kein Zusammenhang zwischen der pulmonalen Obstruktion und dem metabolischen Syndrom erkannt werden, lediglich eine leicht höhere Verteilung der Probanden mit pulmonaler Obstruktion in der Teilnehmergruppe mit metabolischem Syndrom. Bezüglich der einzelnen Definitionskriterien des metabolischen Syndroms wurde ein Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und dem FEV1-Wert sowie dem FVC-Wert bei Männern erkannt. Diese Werte waren signifikant erniedrigt, wenn das Kriterium einer Insulinresistenz nach IDF/AHA/NHLBI von 2009 erfüllt war.

Bei Frauen zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen Nüchtern glukose, Blutdruck und metabolischem Syndrom in Hinblick auf die Atemvolumina FEV1, FVC oder FEV1/FVC.

Weiter wurden die Faktoren des metabolischen Syndroms selbst auf ihre gegenseitige Abhängigkeit untersucht, um somit das Konzept des metabolischen Syndroms nochmals zu beleuchten und zu überprüfen, ob Einflussvariablen, die dieses Konzept prägen, auch Lungenfunktionsparameter beeinflussten. Hier stellten sich die Triglyceridspiegel, abdominelle Adipositas und die gestörte Glukosetoleranz als zentrale Faktoren heraus.

Sowohl bei der pulmonalen Obstruktion als auch beim Konzept des metabolischen Syndroms konnten die abdominelle Adipositas und der Nüchtern glukosespiegel sowie die Triglyceride als Faktoren und eventuelle Bindeglieder zwischen diesen beiden Erkrankungen identifiziert werden. Als weitere Berührungspunkte fanden sich Raucherstatus und Statintherapie. Deutliche Unterschiede ergaben sich hier bei der geschlechtergetrennten Beurteilung der jeweiligen Einflussfaktoren.

Da es sich bei der aktuellen Auswertung der Daten nur um einen Querschnitt selbstständig zu Hause lebender Senioren handelt, wird es im weiteren Verlauf der Studie, die als Längsschnittstudie angelegt ist interessant sein, inwiefern sich diese Zusammenhänge im Altersvergleich und auch bei der Gruppe der jüngeren Probanden, entwickeln.

Insgesamt konnten die Ergebnisse innerhalb der Berliner Altersstudie II keinen direkten, signifikanten Zusammenhang zwischen den Krankheitsbildern „pulmonale Obstruktion“ und „metabolisches Syndrom“ darlegen, lediglich bezüglich einzelner Risikofaktoren, die das

metabolische Syndrom definieren. Dass andere Forschungsgruppen eine solche Kausalität herausfanden, könnte zum einen an der relativ gesunden Stichprobenauswahl der BASE II Teilnehmer, zum andern an den jeweiligen Definitionskriterien für pulmonale Obstruktion oder metabolisches Syndrom liegen. Da BASE II als longitudinale Studie angelegt ist, wird im Verlauf ein Vergleich in höheren Altersstadien sowohl der jungen als auch der älteren Probanden zu den Analysen des aktuellen Querschnitts sowie im Vergleich zu anderen Studien interessant sein.

Weitere Untersuchungen der gesamten Stichprobe von 2200 Probanden in BASE II könnten in Kombination mit anderen Parametern wie z.B. bildgebenden Verfahren oder molekularbiologischen Ansätzen Zusammenhänge zwischen diesen beiden Krankheitsbildern, für die es pathogenetisch theoretische Zusammenhänge gibt, ergeben. Bei Betrachtung der Entwicklung der zukünftigen Bevölkerungsstruktur nicht nur in Hinblick auf das Altern, sondern auch auf die Prävalenz pulmonaler Obstruktion oder Lebensgewohnheiten, erscheint die weitere Erforschung dieser Hintergründe nicht nur wünschenswert sondern auch sehr interessant.

7 Abkürzungsverzeichnis

A.D.	Anno Domini (dt. "nach Christi Geburt")
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
Assessment	Beurteilungsinstrument
ATP	Adenosintriphosphat
ATS	American Thoracic Society
Barthel-Index	Assessmentinstrument zur Bewertung von alltäglichen Fähigkeiten
BASE	Berliner Altersstudie
BASE II	Berliner Altersstudie 2
BIA	Bioelektrische Impedanzmessung (Messung der Körperzusammensetzung)
BMI	Body-Mass-Index
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CD	Cluster of Differentiation
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (Depressionsfragebogen)
cm	Zentimeter
COGITO	Kognitive Interventionsstudie des MPI
Cohens d	Effektgröße
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstructive Lungenerkrankung)
CRF	Case Report Form (dt. Patientenerhebungsbogen)
CRP	C-reaktives Protein
CSE-Hemmer	Cholesterinsyntheseenzymhemmer
CT	Computertomographie
DA-Studie	Studie zum Thema „Lernen und Entwicklung über die Lebensspanne“

DAL	Deutsche Atemwegsliga und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
Dem Tect	Demenz Detection (dt. Demenz-Detektion)
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DXA	Dual energy X-ray Absorptiometry (dt. Doppel-Röntgen-Absorptiometrie)
ERS	European Respiratory Society
ERV	expiratorisches Reservevolumen
ESC Euro-SCORE	Risikoscore zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos
et al.	lat. „und andere“
etc.	et cetera (dt. „und so weiter“)
FEV1	Volumen, das nach maximaler Inspiration innerhalb der ersten Sekunde maximal ausgeatmet werden kann
FEV1/FVC	Verhältnis aus FEV1 und FVC (= Tiffeneau-Index)
FFS	freie Fettsäuren
Follow-up	Verlaufsuntersuchung
FRC	funktionelle Residualkapazität
FVC	Volumen, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann
g/min	Gramm pro Minute
GDS	Geriatric Depression Scale (dt. geriatrische Depressionsskala)
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell – telefonische Gesundheitsbefragung des Robert-Koch-Instituts
ggf.	gegebenenfalls
GINA	Global INitiative for Asthma
GK	Glycerinkinase
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung

GOLD	Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease
GPO	Glutathionperoxidase
H ⁺	Wasserstoffion
Hardie	Nach der Definition nach Hardie et al. (FEV1/FVC < altersspezifischer Sollwert)
HCL	Strukturformel für Chlorwasserstoff
HDL	high-density lipoprotein
high-dose	hohe Dosierung
HK	Hexokinase
H ₂ O	Strukturformel für Wasser
H ₂ O ₂	Strukturformel für Wasserstoffperoxid
IADL	Instrumental Activities of Daily Living (dt. instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens)
ICD	International Classification of Diseases (dt. internationale Klassifikation der Krankheiten)
ICS	inhalatives Kortikosteroid
IDF	International Diabetes Foundation
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL-4	Interleukin-4
IL-5	Interleukin-5
IL-6	Interleukin-6
Inc.	incorporated
IRV	inspiratorisches Reservevolumen
i.S.	im Sinn
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzerkrankung
l	Liter
LDL	low-density lipoprotein
Lj.	Lebensjahr

LLN	Lower Limit of Normal (FEV1/FVC < der 5. Perzentile des Sollwertes)
low-dose	niedrig dosiert
Lpa	Lipoprotein (a)
LPL	Lipoproteinlipase
Max	Maximum
Median	Mittelwert der Verteilung
medium-dose	mittlere Dosierung
MEF	Maximaler expiratorischer Fluss
MEF 25	expiratorischer Fluss bei 25% der forcierten Vitalkapazität
MEF 50	expiratorischer Fluss bei 50% der forcierten Vitalkapazität
MEF 75	expiratorischer Fluss bei 75% der forcierten Vitalkapazität
mg	Milligramm
Mg ²⁺	Magnesium
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/g	Milligramm pro Gramm
Min	Minimum
ml	Milliliter
mmHg	Maßeinheit Millimeter Quecksilbersäule (1mmHg ist der Druck, den ein Millimeter einer Quecksilbersäule ausübt)
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
MNA	Mini-Nutritional-Assessment
MPI	Max-Planck-Institut
n	Stichprobenumfang bzw. Anzahl von Probanden
NADP ⁺	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NADPH	reduzierte Form von NADP ⁺
NCEP	National Cholesterol Education Program
NHANES	National Health and Nutrition Examination

	Survey
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
NICE	the Nippon COPD Epidemiology study
NLHEP	National Lung Health Education Program
nm	Nanometer
n.s.	nicht signifikant
Nüchtern glukose	Serum-Glucose nach > 8 Stunden
	Nahrungskarenz
O ₂	Strukturformel für Sauerstoff
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
p	Signifikanz
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
PEF	Spitzenfluss während der Expiration
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster
py	pack year(s)
r ²	Bestimmtheitsmaß
RAPA	Fragebögen zur körperlichen Aktivität
Ratio	Verhältnis
RV	Residualvolumen
SD	Standardabweichung
SF-36	Gesundheitsfragebogen
SNS	sympathisches Nervensystem
SOEP	Sozio-oekonomisches Panel
Soll	spezifischer Sollwert
Space	Kognitionsstudie des MPI für Bildungsforschung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Telefonstudie	Telefonische Befragungsstudie des MPI
TG	Triglyceride
Timed Up & Go	Mobilitätstest unter anderem zur Erfassung von Sturzrisiko
TLC	Totale Lungenkapazität (= TC)
TNF- α	Tumornekrosefaktor Alpha

u.a.	unter anderem
VC	Vitalkapazität
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

8 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:* Möglicher pathomechanistischer Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom, kardiovaskulärem Risiko und Lungenfunktion angelehnt an Tiengo et al.
- Abbildung 2:* An der Berliner Altersstudie II (BASE II) beteiligte Institutionen, und deren Aufgabenschwerpunkte
- Abbildung 3:* Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion, COPD, Asthma bronchiale, chronischer (obstruktiver) Bronchitis und Lungenemphysem angelehnt an Ullmer et al.
- Abbildung 4:* Grundlegender Pathomechanismus pulmonaler Obstruktion und dessen Folgen.
- Abbildung 5:* Pathogenese der COPD angelehnt an Wood et al.
- Abbildung 6:* Gegenüberstellung histologischer Veränderungen kleiner Atemwege bei COPD und Asthma bronchiale nach Barnes et al
- Abbildung 7:* Pathophysiologische Veränderungen nach Allergenkontakt bei Asthma bronchiale aus Harrisons Innere Medizin, 18. Auflage
- Abbildung 8:* Veränderungen von Lungenvolumina in Abhängigkeit von Alter und Raucherstatus.
- Abbildung 9:* Häufigkeit des metabolischen Syndroms in Abhängigkeit von Definition und Geschlecht nach Koehler et al.
- Abbildung 10:* Pathomechanistische Zusammenhänge des metabolischen Syndroms nach Harrisons Innere Medizin, 18. Auflage.
- Abbildung 11:* Mögliche Zusammenhänge zwischen pulmonaler Obstruktion und dem metabolischen Syndrom
- Abbildung 12:* Auswahl der Studienteilnehmer innerhalb des Probandenkollektives und Aufteilung in Gruppen anhand des Alters, des Asthmastatus und des Qualitätsgrades der Spirometrie
- Abbildung 13:* Kennwerte der Altersverteilung in der jungen Probandengruppe
- Abbildung 14:* Kennwerte der Altersverteilung in der alten Probandengruppe
- Abbildung 15:* Funktionsweise moderner Spirometer
- Abbildung 16:* Lungenvolumina aus Harrison Innere Medizin, 18. Auflage
- Abbildung 17:* Fluss-Volumen-Kurven
- Abbildung 18:* Auswertungsalgorithmus zur Beurteilung der Spirometrie.

Abbildung 19 :Verteilung der Qualitätsgrade in der Spirometrie im Geschlechtsvergleich

Abbildung 20: Darstellung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) im Alters- und Geschlechtsvergleich

Abbildung 21: Darstellung der forcierten Vitalkapazität (FVC) im Alters- und Geschlechtsvergleich

Abbildung 22: Darstellung des Tiffeneau-Indexes (FEV1/FVC) im Alters- und Geschlechtsvergleich

Abbildung 23: Prävalenz von Obstruktion nach verschiedenen Definitionskriterien

Abbildung 24: Abhängigkeit des Nüchternglukosespiegels von Faktoren des metabolischen Syndroms.

Abbildung 25: Zusammenhänge zwischen den Faktoren des metabolischen Syndroms untereinander

Abbildung 26: Abhängigkeit der pulmonalen Obstruktion und des metabolischen Syndroms von Faktoren des metabolischen Syndroms bei Männern

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über Risikofaktoren für die Entwicklung einer pulmonalen Obstruktion

Tabelle 2: Spirometrische Kriterien zur Schweregradeinteilung der COPD nach den GOLD-Leitlinien

Tabelle 3: Stufenschema zur Therapie bei COPD nach den Leitlinien der deutschen Atemwegsliga (DAL)

Tabelle 4: Unterscheidungsmerkmale zwischen COPD und Asthma bronchiale angelehnt an Buhl et al

Tabelle 5: Schweregradeinteilung bei Asthma bronchiale nach GINA (Global INitiative for Asthma) 2010

Tabelle 6: Medikamentöse Stufentherapie bei Asthma bronchiale nach GINA (Global INitiative for Asthma) 2010

Tabelle 7: Überblick über die Veränderung der Lungenfunktion im Alter

Tabelle 8: Unterschiedliche Definitionsansätze des metabolischen Syndroms im Überblick

Tabelle 9: Deskriptiv-statistische Kennwerte des Alters der Studienteilnehmer in Jahren

Tabelle 10: Deskriptiv-statistische Darstellung des Raucherstatus in den jeweiligen Altersgruppen

Tabelle 11: Ablauf des ersten Untersuchungstages der Berliner Altersstudie II

Tabelle 12: Ablauf des zweiten Untersuchungstages der Berliner Altersstudie II

Tabelle 13: Indikationen und Kontraindikationen einer spirometrischen Untersuchung.

Tabelle 14: Differenzierung von dynamischen und statischen Lungenvolumina

Tabelle 15: Vergleich von Größe, Gewicht und Alter in Jahren in Hinblick auf den spirometrischen Qualitätsgrad bei Frauen

Tabelle 16: Vergleich von Größe, Gewicht und Alter in Jahren in Hinblick auf den spirometrischen Qualitätsgrad bei Männern

Tabelle 17: deskriptiv-statistische Verteilung der Lungenvolumina FEV₁, FVC und FEV₁/FVC im Geschlechtsvergleich innerhalb der jeweiligen Altersgruppen

Tabelle 18: Beschreibung der Verteilung einer pulmonalen Obstruktion nach den Diagnosekriterien von GOLD, Hardie und nach DAL.

- Tabelle 19:* Gegenüberstellung von neu diagnostizierter pulmonaler Obstruktion nach den Diagnosekriterien von GOLD, Hardie und DAL-Kriterien mit bekannten Diagnosen und Therapiehäufigkeit
- Tabelle 20:* Verteilung der anamnestisch eruierbaren Diagnosen und Therapien
- Tabelle 21:* Prävalenz des metabolischen Syndroms im Alters- und Geschlechtsvergleich
- Tabelle 22:* Kenngrößen des Taillenumfangs
- Tabelle 23:* Kenngrößen des Blutdruckes
- Tabelle 24:* Kenngrößen der Triglyceridspiegel
- Tabelle 25:* Kenngrößen der Nüchtern glukose
- Tabelle 26:* Kenngrößen der HDL-Serumspiegel
- Tabelle 27:* Einfluss von Faktoren des metabolischen Syndroms auf diesen Symptomkomplex bei Männern
- Tabelle 28:* Einfluss von Faktoren des metabolischen Syndroms auf diesen Symptomkomplex bei Frauen
- Tabelle 29 :* Korrelationsanalyse zwischen Faktoren des metabolischen Syndroms nach Spearman bei Männern und Frauen
- Tabelle 30 :* Raucherstatus und pulmonale Obstruktion
- Tabelle 31:* Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion nach den jeweiligen Definitionen und der Therapie mit Simvastatin
- Tabelle 32:* Abhängigkeit der Lungenvolumina FEV1 und FVC sowie deren Quotient FEV1/FVC von der Medikation mit Simvastatin bzw. des Raucherstatus bei Männern
- Tabelle 33:* Abhängigkeit der Lungenvolumina FEV1 und FVC sowie deren Quotient FEV1/FVC von der Medikation mit Simvastatin bzw. des Raucherstatus bei Frauen
- Tabelle 34:* Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion nach GOLD und dem Vorhandensein eines metabolischen Syndroms bzw. dessen Definitionskomponenten nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009)
- Tabelle 35:* Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion nach Hardie und dem Vorhandensein eines metabolischen Syndroms bzw. dessen Definitionskomponenten nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009)
- Tabelle 36:* Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion (FEV1/FVC<LLN) und dem Vorhandensein eines metabolischen Syndroms, bzw. dessen Definitionskomponenten
- Tabelle 37:* t-Test zwischen dichotomen Faktoren des metabolischen Syndroms nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009) und Lungenvolumina bei Männern

- Tabelle 38:* t-Test zwischen dichotomen Faktoren des metabolischen Syndroms nach den Kriterien der IDF/AHA/NHLBI (2009) und Lungenvolumina bei Frauen
- Tabelle 39:* Korrelationsanalyse zwischen Parametern des metabolischen Syndroms und Parametern der Lungenfunktion bei Frauen
- Tabelle 40:* Korrelationsanalyse zwischen Parametern des metabolischen Syndroms und Parametern der Lungenfunktion bei Männern
- Tabelle 41 :* Binär-logistische Regressionsanalyse zur Bestimmung der Einflussfaktoren auf pulmonale Obstruktion nach GOLD, Hardie und DAL
- Tabelle 42:* Nationale Prävalenzdaten zum Raucherstatus bei Männern und Frauen
- Tabelle 43:* Ausschlusskriterien vorangegangener Studien
- Tabelle 44:* Publikationen, in denen Qualitätskriterien der DAL und GOLD zur Auswertung herangezogen und beschrieben wurden, im Vergleich zu BASE-II
- Tabelle 45:* Internationale Prävalenzerhebungen der pulmonalen Obstruktion nach den verschiedenen Definitionskriterien
- Tabelle 46:* Über- und Unterdiagnostiziertheit pulmonaler Obstruktion im internationalen Vergleich
- Tabelle 47:* Prävalenzdaten des metabolischen Syndroms im nationalen und internationalen Vergleich
- Tabelle 48:* Prävalenzdaten für die einzelnen das metabolische Syndrom definierenden Faktoren im nationalen und internationalen Vergleich

10 Literaturverzeichnis

1. Engstrom G, Hedblad B, Janzon L, Valind S. Respiratory decline in smokers and ex-smokers--an independent risk factor for cardiovascular disease and death. *Journal of cardiovascular risk* 2000;7:267-72.
2. Arcari A, Magnacca S, Bracone F, et al. Relation between pulmonary function and 10-year risk for cardiovascular disease among healthy men and women in Italy: the Moli-sani Project. *European journal of preventive cardiology* 2012.
3. Kannel WB, Hubert H, Lew EA. Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease: the Framingham study. *American heart journal* 1983;105:311-5.
4. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2003;22:809-14.
5. Sin DD, Wu L, Man SFP. The Relationship Between Reduced Lung Function and Cardiovascular Mortality*A Population-Based Study and a Systematic Review of the Literature. *CHEST Journal* 2005;127:1952-9.
6. Melbye H, Medbo A, Crockett A. The FEV1/FEV6 ratio is a good substitute for the FEV1/FVC ratio in the elderly. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2006;15:294-8.
7. Klein OL, Kalhan R, Williams MV, et al. Lung spirometry parameters and diffusion capacity are decreased in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2012;29:212-9.
8. Irfan M, Jabbar A, Haque AS, Awan S, Hussain SF. Pulmonary functions in patients with diabetes mellitus. *Lung India : official organ of Indian Chest Society* 2011;28:89-92.
9. Leone N, Courbon D, Thomas F, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;179:509-16.
10. Engstrom G, Wollmer P, Valind S, Hedblad B, Janzon L. Blood pressure increase between 55 and 68 years of age is inversely related to lung function: longitudinal results from the cohort study 'Men born in 1914'. *Journal of hypertension* 2001;19:1203-8.
11. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514-9.
12. Cirillo DJ, Agrawal Y, Cassano PA. Lipids and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of epidemiology* 2002;155:842-8.

13. Jacobs DR, Jr., Muldoon MF, Rastam L. Invited commentary: low blood cholesterol, nonillness mortality, and other nonatherosclerotic disease mortality: a search for causes and confounders. *American journal of epidemiology* 1995;141:518-22.
14. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation* 2002;106:2555-60.
15. Jiang R, Burke GL, Enright PL, et al. Inflammatory markers and longitudinal lung function decline in the elderly. *American journal of epidemiology* 2008;168:602-10.
16. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;178:1211-8.
17. Holguin F. The metabolic syndrome as a risk factor for lung function decline. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;185:352-3.
18. Scarlata S, Fimognari FL, Cesari M, et al. Lung function changes in older people with metabolic syndrome and diabetes. *Geriatrics & gerontology international* 2013.
19. Fimognari FL, Pasqualetti P, Moro L, et al. The association between metabolic syndrome and restrictive ventilatory dysfunction in older persons. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2007;62:760-5.
20. Watz H, Waschki B, Kirsten A, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest* 2009;136:1039-46.
21. Mancuso P. Obesity and lung inflammation. *J Appl Physiol* 2010;108:722-8.
22. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Body fat distribution, body composition, and respiratory function in elderly men. *The American journal of clinical nutrition* 2005;82:996-1003.
23. Minas M, Kostikas K, Papaioannou AI, et al. The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without comorbidities. *Copd* 2011;8:414-20.
24. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, et al. Insulin resistance and inflammation - A further systemic complication of COPD. *Copd* 2007;4:121-6.
25. Lin CC, Chang CT, Li TC, Kao A. Objective evidence of impairment of alveolar integrity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus using radionuclide inhalation lung scan. *Lung* 2002;180:181-6.
26. Palange P, Testa U, Huertas A, et al. Circulating haemopoietic and endothelial progenitor cells are decreased in COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2006;27:529-41.

27. Kuliszewski MA, Ward MR, Kowalewski JW, et al. A direct comparison of endothelial progenitor cell dysfunction in rat metabolic syndrome and diabetes. *Atherosclerosis* 2013;226:58-66.
28. Jialal I. Endothelial progenitor cell status in metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders* 2010;8:193-5.
29. Fadini GP, Losordo D, Dimmeler S. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. *Circulation research* 2012;110:624-37.
30. Tiengo A, Fadini GP, Avogaro A. The metabolic syndrome, diabetes and lung dysfunction. *Diabetes & metabolism* 2008;34:447-54.
31. Steinhagen-Thiessen E BM. Disziplinspezifische Befunde. Morbidität, Medikation und Funktionalität im Alter. Lindenberger U, Smith J, Mayer KU, et al (Hgg) *Die Berliner Altersstudie*, Akademie Verlag Berlin 2010;3. Aufl.
32. Vogelmeier C, Buhl R, Criece CP, et al. [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie* 2007;61:e1-40.
33. Ullmer E, Solèr M. Asthma bronchiale und chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COPD) Unterschiede und Gemeinsamkeiten. *Der Internist* 1999;40:837-43.
34. Asthma (2011); Fact sheet N°307, May 2011, online available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html> [03.12.2012]
35. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (2012); Fact sheet N°315, November 2012, online available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html> [03.12.2012]
36. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
37. Konietzko N. *Weissbuch Lunge 2000 : die Lunge und ihre Erkrankungen : zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland*. Stuttgart; New York: Georg Thieme; 2000.
38. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
39. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;176:532-55.
40. Matsubayashi K, Okumiya K, Nakamura T, Fujisawa M, Osaki Y. Global burden of disease. *The Lancet* 1997;350:144.
41. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research* 2006;7:130.

42. Poanta L, Rusu D, Dumitrascu DL. The correlation between symptoms and spirometry in patients presenting with smoking-related symptoms. In: Automation Quality and Testing Robotics (AQTR), 2010 IEEE International Conference on; 2010 28-30 May 2010; 2010. p. 1-4.
43. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature reviews Immunology* 2008;8:183-92.
44. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M. *Harrisons Innere Medizin*. 18. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft mbH (In Zusammenarbeit mit der Charité, online available at: http://www.eharrison.de/b2b-web/public/book/chapter/cp_H18_11_254/highlight?searchTermOriginal=asthma%7CAsthma%7CAsthma+bronchiale%7CBronchial-Asthma%7CBronchiale&searchTermSingle=asthma+bronchiale&operator=+AND+&chaptersOn=c_on&imageLegendsOn=c_on&videoDescriptionsOn=c_on&writersOn=c_on&fullTextOn=c_on) (05.06.2012)
45. Buhl R, Berdel D, Criege CP, et al. [Guidelines for diagnosis and treatment of asthma patients]. *Pneumologie* 2006;60:139-77.
46. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2008;31:143-78.
47. Krumpe PE, Knudson RJ, Parsons G, Reiser K. The aging respiratory system. *Clinics in geriatric medicine* 1985;1:143-75.
48. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *British medical journal* 1977;1:1645-8.
49. Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, Nixon CR. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire* 1982;18:419-25.
50. Turner JM, Mead J, Wohl ME. Elasticity of human lungs in relation to age. *J Appl Physiol* 1968;25:664-71.
51. Well DS, Meier JM, Mahne A, et al. Detection of age-related changes in thoracic structure and function by computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Seminars in nuclear medicine* 2007;37:103-19.
52. Meyer KC, Ershler W, Rosenthal NS, Lu XG, Peterson K. Immune dysregulation in the aging human lung. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996;153:1072-9.
53. Budweiser S, Meyer K, Jorres RA, Heinemann F, Wild PJ, Pfeifer M. Nutritional depletion and its relationship to respiratory impairment in patients with chronic respiratory failure due to COPD or restrictive thoracic diseases. *European journal of clinical nutrition* 2008;62:436-43.
54. Hallberg J, Iliadou A, Anderson M, et al. Genetic and environmental influence on lung function impairment in Swedish twins. *Respiratory research* 2010;11:92.

55. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. 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* 2009;120:1640-5.
56. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210-4.
57. Koehler C, Ott P, Benke I, Hanefeld M, The DIGSG. Comparison of the Prevalence of the Metabolic Syndrome by WHO, AHA/NHLBI, and IDF Definitions in a German Population with Type 2 Diabetes: The Diabetes in Germany (DIG) Study. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2007;39:632-5.
58. Chen SJ, Yen CH, Huang YC, Lee BJ, Hsia S, Lin PT. Relationships between Inflammation, Adiponectin, and Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *PLoS one* 2012;7:e45693.
59. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation* 2006;116:1784-92.
60. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature medicine* 2002;8:731-7.
61. Shargorodsky M, Omelchenko E, Matas Z, Boaz M, Gavish D. Relation between augmentation index and adiponectin during one-year metformin treatment for nonalcoholic steatohepatitis: effects beyond glucose lowering? *Cardiovascular diabetology* 2012;11:61.
62. Okamoto Y. Adiponectin provides cardiovascular protection in metabolic syndrome. *Cardiology research and practice* 2011;2011:313179.
63. Lisko I, Tiainen K, Stenholm S, et al. Inflammation, Adiposity, and Mortality in the Oldest Old. *Rejuvenation research* 2012.
64. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2006;26:2200-7.
65. Schneiderman J, Sawdey MS, Keeton MR, et al. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992;89:6998-7002.
66. Utzschneider KM, Carr DB, Tong J, et al. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetologia* 2005;48:2330-3.
67. Aquilante CL, Kosmiski LA, Knutsen SD, Zineh I. Relationship between plasma resistin concentrations, inflammatory chemokines, and components of the metabolic syndrome in adults. *Metabolism: clinical and experimental* 2008;57:494-501.

68. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M; Harrisons Innere Medizin.18. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft mbH (In Zusammenarbeit mit der Charité, online available at: http://www.eharrison.de/b2b-web/public/book/chapter/cp_H18_10_242/highlight?searchTermOriginal=metabolische%7CMetabolischessyndrom%7CSyndrom&searchTermSingle=metabolisches+syndrom&operator=+AND+&chaptersOn=c_on&imageLegendsOn=c_on&videoDescriptionsOn=c_on&writersOn=c_on&fullTextOn=c_on (13.05.2012)
69. Hauner H, Bechthold A, Boeing H, et al. Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. *Annals of nutrition & metabolism* 2012;60 Suppl 1:1-58.
70. Lu L, Yu Z, Pan A, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes care* 2009;32:1278-83.
71. Ford Es GWHDWH. Prevalence of the metabolic syndrome among us adults: Findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2002;287:356-9.
72. Moebus S, Hanisch JU, Aidelsburger P, Bramlage P, Wasem J, Jockel KH. 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). *Cardiovascular diabetology* 2007;6:22.
73. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77.
74. Colditz GA, Coakley E. Weight, weight gain, activity, and major illnesses: the Nurses' Health Study. *International journal of sports medicine* 1997;18 Suppl 3:S162-70.
75. Lam KB, Jordan RE, Jiang CQ, et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2010;35:317-23.
76. Steinhagen-Thiessen E BHO-uSBA, II -Medizinische Untersuchung- Ersterhebung 2009/2010 -.
77. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M. Harrisons Innere Medizin.18. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft mbH (In Zusammenarbeit mit der Charité, online available at: http://www.eharrison.de/b2b-web/public/book/chapter/cp_H18_11_252/highlight?searchTermOriginal=lungenvolumina%7CLungenvolumina&searchTermSingle=lungenvolumina&operator=+AND+&chaptersOn=c_on&imageLegendsOn=c_on&videoDescriptionsOn=c_on&writersOn=c_on&fullTextOn=c_on (05.07.2012)
78. Hankinson JL, Odenchantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;159:179-87.

79. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2002;20:1117-22.
80. Special Eurobarometer. Attitudes of Europeans Towards Tobacco. European Commission, 2006
81. Dobson R. Smoking may increase abdominal obesity *BMJ* 2005 September 17; 331(7517): 596.
82. Canoy D, Wareham N, Luben R, et al. Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women: a population-based study. *Obesity research* 2005;13:1466-75.
83. Spector TD, Blake DR. EFFECT OF CIGARETTE SMOKING ON LANGERHANS' CELLS. *The Lancet* 1988;332:1028.
84. Lampert T, Thamm M. [Consumption of tobacco, alcohol and drugs among adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2007;50:600-8.
85. Robert Koch-Institut: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie Gesundheit in Deutschland aktuell 2009. (at:<http://www.rki.de/gbe>)
86. Aizawa H. [Epidemiology of COPD in Japan: NICE study (Nippon COPD Epidemiology Study)]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine* 2007;65:599-604.
87. Vaz Fragoso CA, Enright PL, McAvay G, Van Ness PH, Gill TM. Frailty and Respiratory Impairment in Older Persons. *The American journal of medicine* 2012;125:79-86.
88. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *Canadian Medical Association journal* 2010;182:673-8.
89. Eaton T, Withy S, Garrett JE, Mercer J, Whitlock RML, Rea HH. Spirometry in Primary Care Practice*The Importance of Quality Assurance and the Impact of Spirometry Workshops. *CHEST Journal* 1999;116:416-23.
90. Pezzoli L, Giardini G, Consonni S, et al. Quality of spirometric performance in older people. *Age and ageing* 2003;32:43-6.
91. Bellia V, Pistelli R, Catalano F, et al. Quality control of spirometry in the elderly. The S.A.R.A. study. SAlute Respiration nell'Anziano = Respiratory Health in the Elderly. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161:1094-100.
92. Enright P, Vollmer WM, Lamprecht B, et al. Quality of spirometry tests performed by 9893 adults in 14 countries: the BOLD Study. *Respiratory medicine* 2011;105:1507-15.

93. Szanto O, Montnemery P, Elmstahl S. Prevalence of airway obstruction in the elderly: results from a cross-sectional spirometric study of nine age cohorts between the ages of 60 and 93 years. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2010;19:231-6.
94. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax* 2007;62:237-41.
95. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respiratory research* 2012;13:1465-9921.
96. Lamprecht B, Schirnhofner L, Kaiser B, Buist SA, Mannino DM, Studnicka M. Subjects with Discordant Airways Obstruction: Lost between Spirometric Definitions of COPD. *Pulmonary medicine* 2011;2011:780215.
97. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%. *Chest* 2007;131:349-55.
98. Bridevaux PO, Probst-Hensch NM, Schindler C, et al. Prevalence of airflow obstruction in smokers and never-smokers in Switzerland. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2010;36:1259-69.
99. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-8.
100. Maio S, Sherrill DL, MacNee W, et al. The European Respiratory Society spirometry tent: a unique form of screening for airway obstruction. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2012;39:1458-67.
101. Kato B, Gulsvik A, Vollmer W, et al. Can spirometric norms be set using pre- or post-bronchodilator test results in older people? *Respiratory research* 2012;13:102.
102. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008;63:402-7.
103. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of internal medicine* 2000;160:1683-9.
104. Zhang J, Zhou JB, Lin XF, Wang Q, Bai CX, Hong QY. Prevalence of undiagnosed and undertreated chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer population. *Respirology* 2013;18:297-302.
105. Make B, Dutro MP, Paulose-Ram R, Marton JP, Mapel DW. Undertreatment of COPD: a retrospective analysis of US managed care and Medicare patients. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2012;7:1-9.

106. Schoser BGH, Pongratz D. Lipidsenker- und andere toxische Myopathien. *Internist* 2005; 46: 1198-1206
107. Saad N, Camus P, Suissa S, Ernst P. Statins and the risk of interstitial lung disease: a cohort study. *Thorax* 2013.
108. B. Fernández A, Karas R, Alsheikh-Ali A, Thompson P. Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of food and drug administration adverse event reports. *Chest*.2008; 134:824–30.
109. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2007;29:279-83.
110. Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;176:742-7.
111. Horie J, Murata S, Hayashi S, et al. Factors that delay COPD detection in the general elderly population. *Respiratory care* 2011;56:1143-50.
112. Renstrom A, Merritt AS, Kull I, Hedlin G, Dahlen SE. [Spirometry screening can identify new cases of asthma and COPD. Public lung function tests at the Stockholm's Central Station]. *Lakartidningen* 2010;107:1541-4.
113. Lin K, Watkins B, Johnson T, Rodriguez JA, Barton MB. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine* 2008;148:535-43.
114. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in US populations. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2004;33:333-50.
115. Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, Mikhailidis DP. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Current medical research and opinion* 2005;21:1157-9.
116. Moebus S, Hanisch J, Bramlage P, et al. Regional unterschiedliche Prävalenz des metabolischen Syndroms. *Dtsch Arztebl International* 2008;105:207-13.
117. Neuhauser HK. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;366:1922-3; author reply 3-4.
118. Pieper L, Pittrow D, Klotsche J, et al. Das metabolische Syndrom als Prädiktor für Typ-2-Diabetes und Koronarer Herzerkrankung: Ergebnisse der DETECT Studie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2008;3:A231.
119. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, et al. Central adiposity determines prevalence differences of the metabolic syndrome. *Obesity research* 2003;11:1480-7.
120. Ardern CI, Janssen I. Metabolic syndrome and its association with morbidity and mortality. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 2007;32:33-45.

121. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *National health statistics reports* 2009;1-7.
122. Tockman MS, Pearson JD, Fleg JL, et al. Rapid decline in FEV1. A new risk factor for coronary heart disease mortality. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995;151:390-8.
123. Barrett-Connor E, Frette C. NIDDM, Impaired Glucose Tolerance, and Pulmonary Function in Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes care* 1996;19:1441-4.
124. Rogliani P, Curradi G, Mura M, et al. Metabolic syndrome and risk of pulmonary involvement. *Respiratory medicine* 2010;104:47-51.

Anhang

- Eidesstattliche Versicherung
- Lebenslauf
- Danksagung

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Nikolaus Buchmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Zusammenhänge zwischen pulmonaler Obstruktion und metabolischem Syndrom bei selbstständig und zu Hause lebenden Senioren - Eine Analyse im Rahmen der Berliner Altersstudie II (BASE II)“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein größter Dank gilt Frau Prof. Dr. E. Steinhagen-Thiessen für die stetige Motivation sowie Korrektur und freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit. Sie ermöglichte mir neben meiner klinischen Tätigkeit als Arzt Besuche internationaler Kongresse, was zur Themenfindung meiner Dissertation entscheidend beitrug.

Bei Frau Dr. R. Eckardt bedanke ich mich herzlich für die zeitintensiven Durchsichten dieser Arbeit, die akribischen Korrekturhinweise und die stetige Hilfsbereitschaft und fachliche Unterstützung.

Ebenso gilt mein Dank Herrn PD Dr. Dr. W. Hopfenmüller, der mir als statistischer Berater eine große Unterstützung war. Allen Mitarbeitern der Berliner Altersstudie 2 danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit und die freundliche Aufnahme in das Forschungsteam, insbesondere danke ich Herrn Mike Heinig für die stetige Unterstützung.

Bei meiner Freundin Julia bedanke ich mich für ihre liebevolle und verständnisvolle Art und die Unterstützung und Geduld während des Verfassens dieser Arbeit.

Zuletzt danke ich meiner Familie, die mich nicht nur im Rahmen dieser Arbeit unterstützte und fortwährend ermutigt haben.