

Zusammenhang von Eosinophilie und Atherosklerose bei Patienten mit Asthma bronchiale

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Ben Christoph Frisch

aus Bad Neuenahr-Ahrweiler

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dirk Skowasch
2. Gutachter: PD Dr. S. Tolga Yavuz

Tag der mündlichen Prüfung: 13.11.2025

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Deutsche Zusammenfassung	6
1.1 Einleitung	6
1.2 Material und Methoden	8
1.3 Ergebnisse	13
1.4 Diskussion	17
1.5 Zusammenfassung	21
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	21
2. Veröffentlichungen	28
3. Erklärung zum Eigenanteil	29
4. Danksagung	30

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Arteria carotis communis
ACT	Asthmakontrolltest
Anti IL-5	Anti Interleukin 5
BAA	Bauchaortenaneurysma
bds.	Beidseits
BEC	Bluteosinophilenzahl (blood eosinophil count)
BMI	Body-Mass-Index
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankungen (Cardiovascular diseases)
ECP	eosinophiles kationisches Protein
ERS/ATS	European Respiratory Society/American Thoracic Society
FeNO	Forciertes exspiratorisches Stickstoffmonoxid
FeV1	Forcierte exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde
GINA	Global Initiative for Asthma
ICS	Inhalatives Kortikosteroid
IgE	Immunglobulin E
IL5-R	Interleukin 5-Rezeptor
i.v.	Intravenös
LABA	Langwirksamer Beta-2 Agonist
LAMA	Langwirksamer Muskarinantagonist
KHK	Koronare Herzkrankheit
li.	links
MBP	Major basic protein

OCS	Orales Kortikosteroid
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
re.	rechts
T2	Typ 2

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Ein Zusammenhang zwischen Asthma bronchiale und Krankheiten, bei denen die Atherosklerose ursächlich ist - wie koronare Herzkrankheit – wird vermutet und lässt sich zurückführen auf eine chronische Inflammation (Cakmak et al., 2010, Tattersall et al., 2015, Truelsen et al., 2001, Tuleta et al., 2017). Die genauen Mediatoren dieser Inflammation sind jedoch noch unzureichend verstanden. Während die Atherosklerose traditionell mit einer Typ 1-Inflammation in Verbindung gebracht wurde, haben neuere Studien einen Beitrag einer Typ 2-Inflammation zur Pathogenese der Atherosklerose aufgezeigt (Marx et al., 2019, Fernández-Gallego et al., 2022). Die Forschungsfrage zu dieser Arbeit „Welchen Einfluss hat die Eosinophilie auf die Entstehung von Atherosklerose bei Patienten mit bekanntem Asthma bronchiale?“ entstand aus einer Vor-Arbeit heraus, die den Zusammenhang zwischen Asthma bronchiale und Bauchaortenaneurysmen untersuchte (Biener et al., 2025). Die pneumologische sowie angiologische Ambulanz des Universitätsklinikums Bonn befinden sich auf demselben Flur, weshalb hier eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit stattfindet. Es fiel dort auf, dass sich Patienten häufig sowohl wegen ihres Asthmas als auch wegen eines bekannten Bauchaortenaneurysmas vorstellten. Da das Bauchaortenaneurysma als eine Art Maximalvariante der Atherosklerose verstanden werden kann, galt es, den bereits bekannten Zusammenhang zwischen, insbesondere subklinischer Atherosklerose und Asthma im Allgemeinen, auf einen möglichen Einfluss der eosinophilen Granulozyten hin zu untersuchen.

Exkurs Asthma bronchiale mit und ohne Eosinophilie

Asthma bronchiale ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine reversible Atemwegsobstruktion, bronchiale Hyperreagibilität und variable Atemwegssymptome charakterisiert ist. Mit einer Prävalenz von 10 % im Erwachsenenalter und 5 % im Kindesalter stellt Asthma eine der häufigsten chronischen Erkrankungen dar. Die Pathogenese ist multifaktoriell und beinhaltet genetische

Prädispositionen sowie Umweltfaktoren wie Allergenexposition, Luftverschmutzung und respiratorische Infektionen. Klinisch variiert Asthma stark hinsichtlich Schweregrad, Symptomatik und Ansprechen auf die Therapie. Asthma wird durch eine komplexe Interaktion zwischen Entzündungszellen, Mediatoren und strukturellen Veränderungen der Atemwege bestimmt. Typische pathophysiologische Merkmale umfassen:

- Entzündung der Atemwege mit Beteiligung von Mastzellen, Eosinophilen, T-Lymphozyten und Makrophagen
- Hypertrophie der glatten Muskulatur und Remodeling der Atemwege
- Hypersekretion von Schleim

Asthma bronchiale wird häufig phänotypisch klassifiziert, um die Heterogenität der Erkrankung besser abzubilden. Zu den etablierten Phänotypen gehören:

- Allergisches Asthma
- Nicht-allergisches Asthma
- Spät einsetzendes Asthma
- Belastungsinduziertes Asthma

Ein zunehmend anerkannter Ansatz ist die Endotypisierung, die pathophysiologische Mechanismen wie Typ-2- (T2) und Nicht-T2-Entzündung in den Vordergrund stellt. Innerhalb des T2-Asthmas spielt das eosinophile Asthma eine herausragende Rolle (Fahy, 2015)

Eosinophiles Asthma ist eine spezifische Form des T2-Asthmas und zeichnet sich durch eine Überzahl von Eosinophilen in den Atemwegen und/oder im peripheren Blut aus. Die zentrale Rolle der Eosinophilen bei dieser Asthmaform ist auf ihre Funktion als Effektorzellen zurückzuführen. Sie setzen proinflammatorische Mediatoren wie Leukotriene, Major Basic Protein (MBP) und eosinophiles kationisches Protein (ECP) frei, die zur Gewebeschädigung, Schleimhautverdickung und Verstärkung der Entzündung beitragen (Zafar et al., 2018, Byström et al., 2011).

Obwohl die Diagnose eosinophiles Asthma geläufig ist und allgemein Anwendung findet, gibt es aktuell noch keine eindeutige Definition. Die Global Initiative for Asthma (GINA)

schlägt vor, die Diagnose ab einem Bluteosinophilenwert von 150/ μ l und dazu passenden klinischen Befunden in Betracht zu ziehen. Ab 300/ μ l Blut rät die GINA den Einsatz von Biologika, die gezielt eine Typ2-Inflammation bekämpfen, in Betracht zu ziehen. Das eosinophile Asthma ist neben einer erhöhten Zahl der eosinophilen Granulozyten in Blut und Sputum durch einen schwereren Krankheitsverlauf, sein Erstauftreten im Erwachsenenalter sowie häufigere und schwerere Exazerbationen gekennzeichnet (Buhl et al., 2017). Ein erhöhter Wert des forcierten expiratorischen Stickstoffmonoxid (FeNO) ist ebenfalls wegweisend.

Das eosinophile Asthma spricht zwar, wegen der besonders ausgeprägten inflammatorischen Komponente, besser auf inhalative Kortikosteroide an, insgesamt zeichnet es sich jedoch durch eine schlechtere Symptomkontrolle aus, mit geringer Reversibilität der Bronchokonstriktion. Aus diesem Grund haben neue Biologika-basierte Therapieansätze die Behandlung revolutioniert. Dazu gehören Anti-IL-5-Antikörper (wie Benralizumab, Mepolizumab, Reslizumab), die die Differenzierung, Überlebenszeit und Funktion von Eosinophilen hemmen.

Mepolizumab und Benralizumab stehen als subkutane Injektionslösung zur Verfügung und müssen alle 4 Wochen (Mepolizumab) bzw. alle 8 Wochen (Benralizumab) verabreicht werden. Reslizumab steht nur i.v. zur Verfügung und muss ebenfalls alle 4 Wochen verabreicht werden. Unter Therapie mit diesen Biologika können die Eosinophilenwerte erheblich gesenkt werden. (Nair et al., 2009, Charles et al., 2022).

Daraus ergibt sich die zentrale Hypothese dieser Arbeit: Bei Patienten mit bekanntem Asthma bronchiale erhöht eine Eosinophilie das Risiko für die Entstehung von Atherosklerose im Vergleich zu Asthmapatienten ohne Eosinophilie.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste 100 Patienten, die in der pneumologischen Ambulanz vorstellig wurden und die konsekutiv für die Studie rekrutiert wurden. Die Studie entsprach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki und wurde von der lokalen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn genehmigt (Nr.

117/22). Zu den Einschlusskriterien gehörte Volljährigkeit sowie die gesicherte Diagnose Asthma bronchiale. Zum Zeitpunkt der Untersuchung zeigten sich alle Patienten in stabilem Gesundheitszustand und ohne Exazerbation. Eine Exazerbation wurde definiert als eine (sub)-akute Verschlechterung der Symptome oder der Spirometrie-/Bodyplethysmografiebefunde mit Notwendigkeit einer systemischen Kortikosteroidtherapie. Zu den Ausschlusskriterien gehörten neben der fehlenden Einwilligung andere Erkrankungen, die zu einer Eosinophilie führen wie das hypereosinophile Syndrom oder die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis. Relevante Vorerkrankungen, Vormedikation sowie Parameter u.a. der Lungenfunktion sowie Eosinophilienwerte aus dem Differentialblutbild wurden der digitalen Patientenakte entnommen. Die Erhebung der Bluteosinophilienwerte erfolgte im stabilen Krankheitszustand, ohne Exazerbation, ohne orale Kortikosteroidtherapie und ohne Biologikatherapie. Bezuglich der eosinophilen Granulozyten wurde der Grenzwert bei 300 Zellen/ μ l Blut gesetzt. Die Rekrutierung der Patienten fand während der Wartezeit zwischen Untersuchung und Arztkontakt statt. Nachdem die Patienten ihren Termin beendet hatten, erfolgte eine mündliche sowie schriftliche Aufklärung über den Zweck der Studie, den Ablauf der Untersuchung sowie über mögliche Folgeuntersuchungen bei Auffälligkeiten in der sonografischen Bildgebung und außerdem über den Umgang mit persönlichen Daten. Nach mündlicher und schriftlicher Einwilligung erfolgte ein ausführliches Anamnesegespräch, insbesondere zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Asthma bronchiale, zur Exazerbationshäufigkeit sowie zu kardiovaskulären Risikofaktoren. Tabelle 1 gibt Aufschluss über die genauen Patientencharakteristika.

Tab. 1: Patientencharakteristika

Variable	Eos <300/ μ l N=42	Eos > 300/ μ l N=58	p-Wert
Alter (Jahre)	54,7 \pm 16,2	57,6 \pm 14,2	0,354 ^a
Weiblich	32 (76,2 %)	30 (51,7 %)	0,013^{*c}
BMI (kg/m ²)	26,4 \pm 4,6	28,4 \pm 7,1	0,089 ^b
Jemals Raucher	17 (40,5 %)	27 (53,4 %)	0,546 ^c
Packyears	9,1 \pm 16,4	9,4 \pm 15,1	0,924 ^a
Hypercholesterinämie	13 (31,0 %)	18 (31,0 %)	0,993 ^c
Arterielle Hypertonie	17 (40,5 %)	27 (46,6 %)	0,546 ^c
Diabetes	3 (7,1 %)	8 (13,8 %)	0,350 ^d
Positive Familienanamnese für CVD	16 (38,1 %)	16 (27,6 %)	0,266 ^c
OSAS	1 (2,4 %)	6 (10,3 %)	0,234 ^d
Jahre seit Diagnosestellung Asthma	24,9 \pm 17,8	22,7 \pm 17,0	0,533 ^a
ACT-Score	15,9 \pm 5,5	13,3 \pm 5,9	0,038^{*a}
Exazerbationen (n/Jahr)	1,3 \pm 2,1	2,6 \pm 2,4	0,005^{*a}
FeNO (ppB)	33,1 \pm 44,3	47,3 \pm 41,3	0,162 ^a
IgE (U/ml)	404,8 \pm 651,8	696,0 \pm 1623,0	0,297 ^a
FeV1 (%soll)	77,7 \pm 19,6	65,5 \pm 18,9	0,002^{*a}
Schweres Asthma ⁺	20 (47,6 %)	50 (86,2 %)	<0,001^{*c}
ICS	39 (92,9 %)	56 (96,6 %)	0,518 ^d
- Niedrige Dosis	10 (23,8 %)	9 (15,5 %)	
- Mittlere Dosis	14 (33,3 %)	20 (34,5 %)	
- Hohe Dosis	15 (35,7 %)	27 (46,6 %)	
LABA	37 (88,1 %)	55 (94,8 %)	0,275 ^d
LAMA	22 (52,4 %)	41 (70,7 %)	0,061 ^c
Erhaltungsdosis OCS	7 (16,7 %)	9 (15,5 %)	0,877 ^c
- OCS Dosis (mg/Tag Prednisolonäquivalent)	5 [4;7]	5 [3;12,5]	0,758 ^e
IL5-R-Therapie	1 (2,4 %)	29 (50,9 %)	<0,001^{*c}

Daten angegeben als n (%), Mittelwert \pm Standardabweichung oder, falls nicht normal verteilt, als Median [25 %-Perzentil; 75 %-Perzentil]

* = p < 0,05 = statistisch signifikant

^a t-Test für unabhängige Variablen. ^b Welch-Test. ^c Chi-Quadrat-Test. ^d Exakter Test von Fisher

^e Mann-Whitney-U-Test

+ definiert durch die Notwendigkeit einer hochdosierten inhalativen Kortikosteroidtherapie (ICS) und eines weiteren Medikaments zur Kontrolle, oder Asthma, das trotz dieser Therapie unkontrolliert bleibt gemäß den ERS/ATS-Leitlinien (Chung et al., 2014)

(Tabelle modifiziert nach Biener L et al., 2024.)

1.2.2 Angiologische Untersuchung

Alle Patienten erhielten eine sonografische Untersuchung der Aa. Carotis communes (ACC) beidseits. Die Untersuchung erfolgte mit dem Philips iE33 Ultraschallgerät. Die Gefäße der Patienten wurden über 5 Herzzyklen, die elektrokardiografisch erfasst wurden, aufgenommen. Es wurde dabei immer jeweils die gleiche Stelle an der ACC untersucht, in der kurzen Achse mit leichtem Druck auf die V. jugularis interna sowie bei angehaltenem Atem. Die angefertigte Videoaufnahme der ACC wurde im Anschluss an einem externen Arbeitsplatz mit dem Programm ImageArena 4.6 von TomTec Systems München ausgewertet. Das Programm berechnet verschiedene Parameter, wovon der radiale Strain der aussagekräftigste ist. Er beschreibt, die relative Veränderung des Radius des Gefäßes während einer mechanischen Belastung (Herzzyklus) in %. Die anderen gemessenen Parameter sind: zirkumferentieller Strain (Veränderung des Gefäßumfangs während eines Herzzyklus in %), radiale und zirkumferentielle „Strain Rate“ (Veränderung des Gefäßradius bzw. des Gefäßumfangs innerhalb eines Herzzyklus über die Zeit in 1/s), Velocity (Geschwindigkeit, mit der sich die Gefäßwand während eines Herzzyklus bewegt in cm/s), sowie das „Displacement“ (beschreibt die Gesamtbewegung bzw. Strecke, die definierte Punkte auf der Gefäßwand während eines Herzzyklus zurücklegen in mm). Abbildung 1 zeigt das Verfahren der Strain-Analyse.

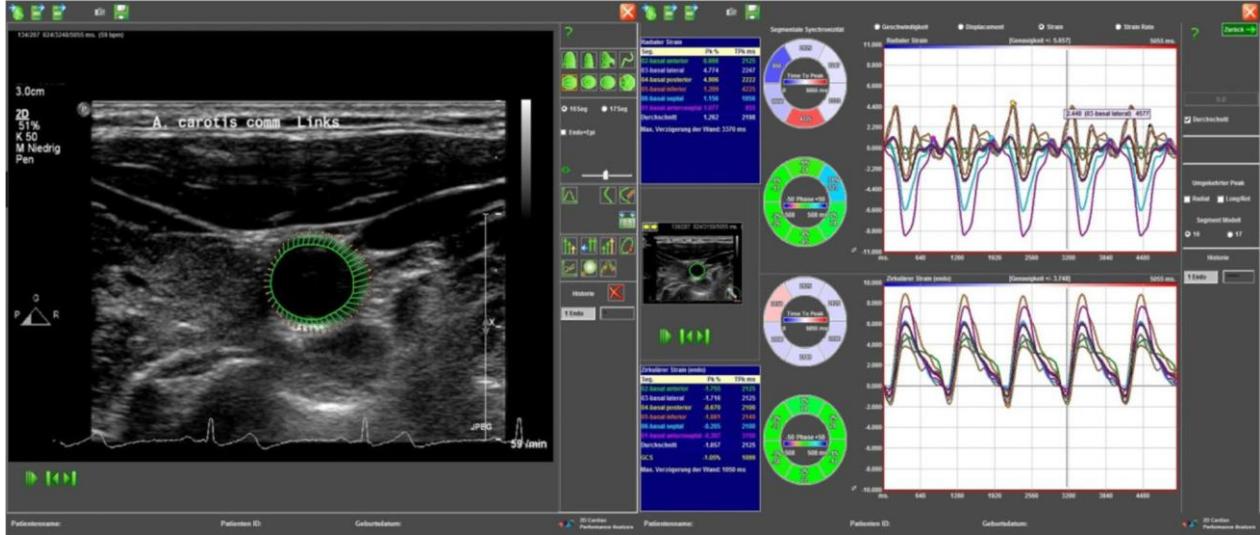


Abb. 1: Beispielhafte Abbildung einer Strain-Analyse einer 68-jährigen Patientin mit schwerem Asthma. Es zeigt die Strain-Analyse der ACC li. Man erkennt das Lumen des Gefäßes und die radiären Linien, welche die radiale Ausdehnung des Gefäßes während der Systole anzeigen (Fig. 1 in Biener L et al., 2024)

Alle gemessenen Parameter lassen Rückschlüsse auf die Compliance bzw. die Steifigkeit eines Gefäßes zu.

1.2.3 Statistische Analyse

Die Daten wurden mit IBM® SPSS® Statistics, Version 29.0 ausgewertet. Die Diagramme wurden mit GraphPad Prism 10.1.1, MacKiev® 1994-2023 GraphPad Software, LLC erstellt. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte \pm Standardabweichungen dargestellt, während kategorische Variablen als n (%) angegeben werden. Kontinuierliche Variablen wurden zwischen zwei Gruppen mit dem ungepaarten T-Test (zweiseitiger Test) verglichen. Wenn der Levene-Test auf Ungleichheit der Varianz hinwies, wurde der Welch-Test verwendet. Bei nicht-normalverteilten Parametern wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der beiden Gruppen verwendet. Die Verwendung des Welch- oder Mann-Whitney-U-Tests anstelle des T-Tests ist in den Tabellen explizit angegeben. Die kategorialen Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Tests von Fisher verglichen.

Zusätzlich wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um die lineare Korrelation zwischen zwei metrischen Variablen zu bewerten. Die lineare Regression wurde für die Geschlechtskategorie angepasst. Ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde in der gesamten Analyse als statistisch signifikant angesehen.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Patientenpopulation

Es haben 100 Patienten an der Studie teilgenommen, von denen 58 (58,0 %) eine Bluteosinophilenzahl (blood eosinophil count = BEC) von $\geq 300/\mu\text{l}$ aufwiesen. Die Patienten mit $\text{BEC} < 300/\mu\text{l}$ waren häufiger weiblich (76,2 % vs. 51,7 %, $p = 0,013$). Die Patientengruppe mit $\text{BEC} \geq 300/\mu\text{l}$ wies Anzeichen einer ausgeprägteren Erkrankung auf, was sich in niedrigeren Asthmakontrolltest (ACT)-Werten ($15,9 \pm 5,5$ vs. $13,3 \pm 5,9$, $p = 0,038$), einer höheren Rate an jährlichen Exazerbationen ($1,3 \pm 2,1$ vs. $2,6 \pm 2,4$ n/Jahr, $p = 0,005$), einem niedrigeren forcierten Exspirationsvolumen in einer Sekunde (FEV1 %/soll, $77,7 \pm 19,6$ vs. $65,5 \pm 18,9$, $p = 0,002$) und einer höhere Rate an Biologika-Therapien (2,4 % vs. 50,0 %, $p < 0,001$) zeigte. Bezuglich der kardiovaskulären Risikofaktoren gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

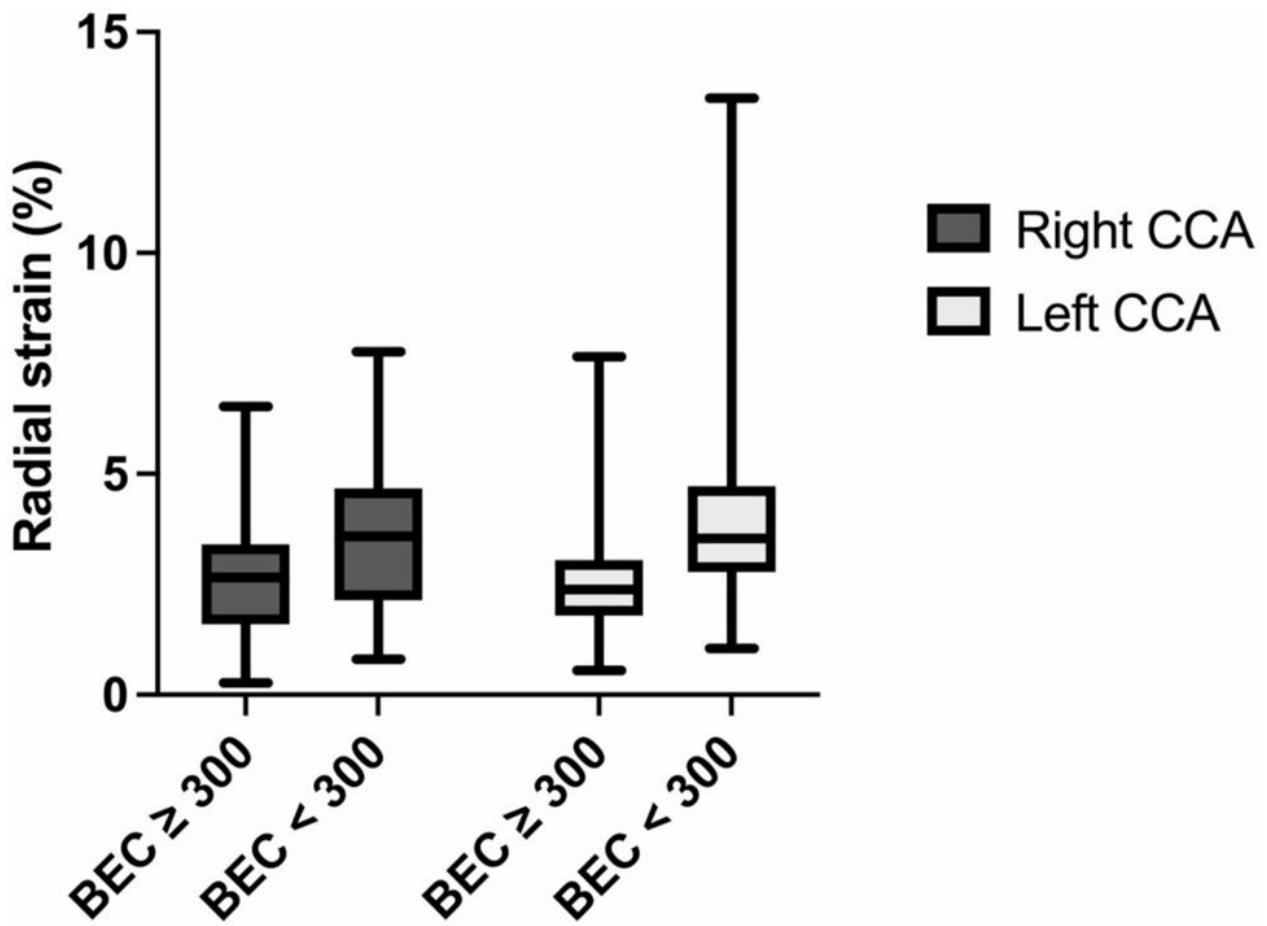


Abb. 2: Der mittlere radiale Strain (%) der linken Arteria carotis communis (ACC) und der rechten ACC verglichen zwischen Asthmapatienten mit einer Eosinophilenzahl im Blut (BEC) von $\geq 300/\mu\text{l}$ und solchen mit einer Eosinophilenzahl im Blut von $< 300/\mu\text{l}$. Der radiale Strain für die BEC ≥ 300 Gruppe war signifikant niedriger ($2,7 \pm 1,4$ vs. $3,5 \pm 1,7$, $p = 0,008$ für die rechte ACC; $2,6 \pm 1,4$ vs. $4,1 \pm 2,2$, $p < 0,001$ für die linke ACC, (Fig. 2 in Biener L et al., 2024)

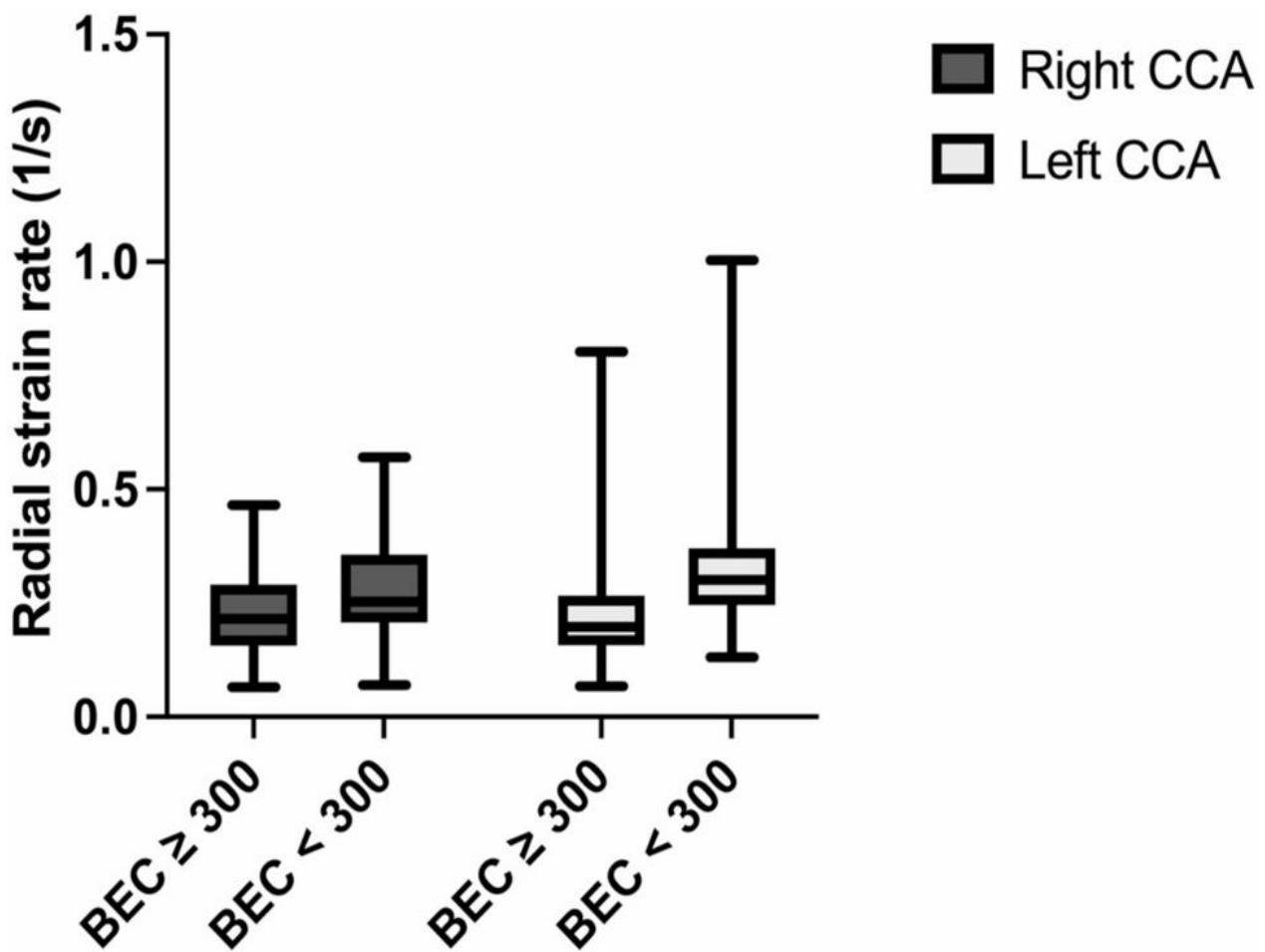


Abb. 3: Die mittleren radialen Strainrates (1/s) der linken und rechten ACC wurden verglichen zwischen Asthmapatienten mit einer Eosinophilenzahl im Blut (BEC) ≥ 300 und solchen mit einer BEC < 300 n/ μ l. Die radialen Strainrates waren in der Gruppe mit BEC ≥ 300 signifikant niedriger ($0,23 \pm 0,09$ vs. $0,28 \pm 0,10$, $p = 0,006$ für die rechte ACC; $0,23 \pm 0,13$ vs. $0,32 \pm 0,15$, $p = 0,006$ für die linke ACC, (Fig. 3 in Biener L et al., 2024)

1.3.2 Vaskuläre Ergebnisse

Die sonografische Untersuchung der ACC beidseits, ergab für beide Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Prävalenz von sichtbaren Plaqueformationen (BEC $\geq 300/\mu$ l: $n = 29$, 50 % vs. BEC $< 300/\mu$ l: $n = 13$, 31,0 %, $p = 0,057$).

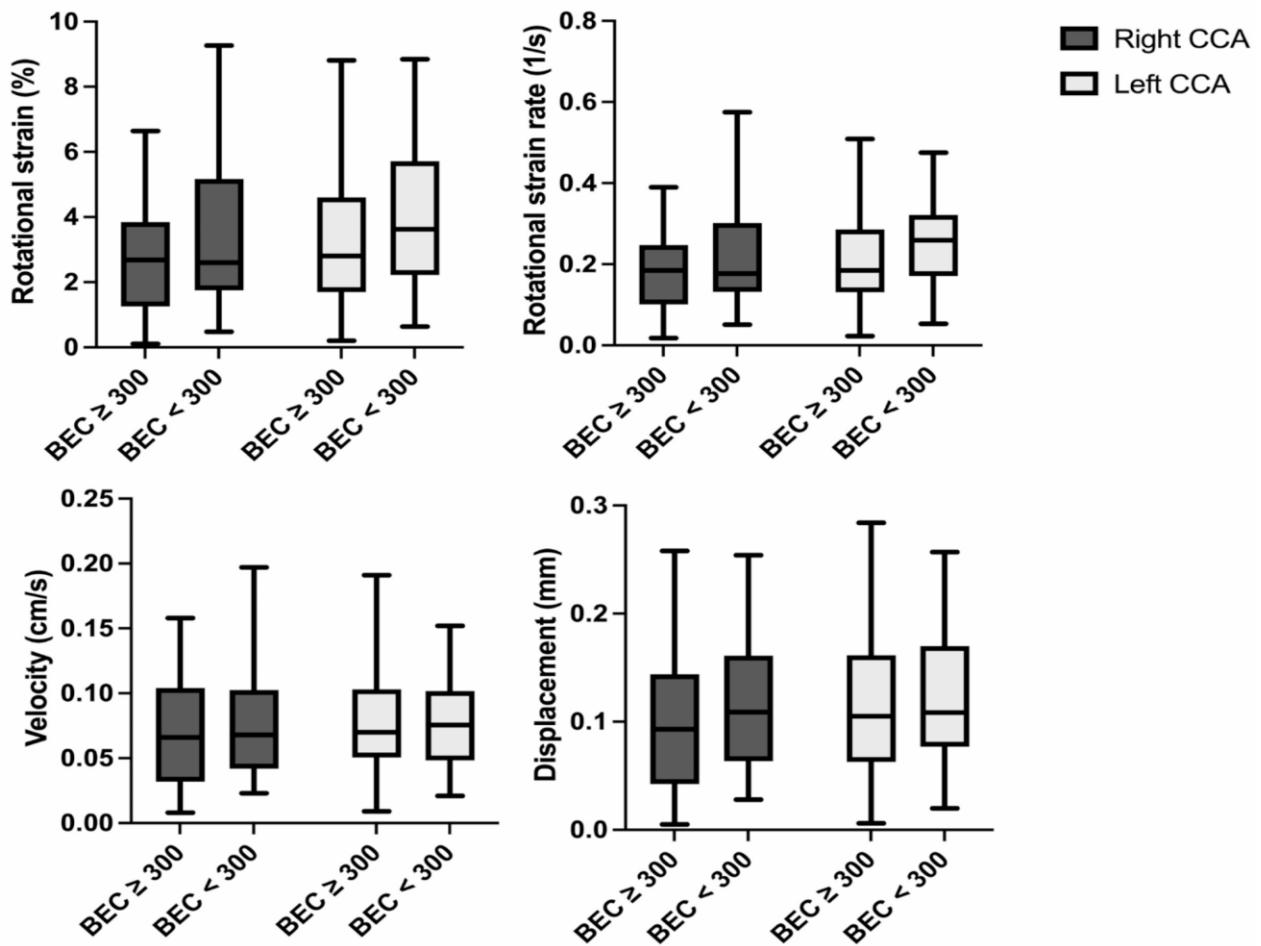


Abb. 4: Der rotationale Strain, die rotationale Strainrate, die Geschwindigkeit und das Displacement der A. carotis communis (ACC) unterschieden sich nicht signifikant zwischen Asthmapatienten mit einer Eosinophilenzahl im Blut (BEC) von $\geq 300/\mu\text{l}$ und solchen mit einer BEC von $< 300/\mu\text{l}$. Rotationaler Strain (rechte ACC $p = 0,099$, Welch-Test. Linke ACC $p = 0,099$), rotationale Strainrate (rechte ACC $p = 0,085$, Welch-Test. Linke ACC $p = 0,186$), Geschwindigkeit (rechte ACC $p = 0,330$, linke ACC $p = 0,850$) und Displacement (rechte ACC $p = 0,111$, linke ACC $p = 0,469$, (Fig. 4 in Biener L et al., 2024))

Die Strain-Analyse ergab für Patienten mit einem BEC von $>300/\mu\text{l}$ eine erhöhte Steifigkeit der Arterien im Gegensatz zur Gruppe mit einem BEC $<300/\mu\text{l}$. Insbesondere wies die Gruppe mit einem BEC $\geq 300/\mu\text{l}$ einen signifikant reduzierten radialen Strain auf (mittlerer radialer Strain der rechten ACC: $2,7 \pm 1,4\%$ für BEC $\geq 300/\mu\text{l}$ vs. $3,5 \pm 1,7\%$ für BEC $< 300/\mu\text{l}$, $p = 0,008$; mittlerer radialer Strain der linken ACC: $2,6 \pm 1,4\%$ vs. $4,1 \pm 2,2\%$, $p < 0,001$) dargestellt in Abbildung 2. Ähnliche Ergebnisse wurden für die radiale Strainrate gefunden. Die mittlere radiale Strainrate der rechten ACC betrug $0,23 \pm 0,09\text{ 1/s}$ (BEC $< 300/\mu\text{l}$), während sie $0,28 \pm 0,10\text{ 1/s}$ (BEC $\geq 300/\mu\text{l}$) betrug, $p = 0,006$.

Die linke ACC hatte eine mittlere radiale Strainrate von $0,23 \pm 0,13$ 1/s gegenüber $0,32 \pm 0,15$ 1/s ($p = 0,006$) dargestellt in Abbildung 3. Der rotationale Strain und die rotationale Strainrate unterschieden sich nicht signifikant (rotationaler Strain rechte ACC: $2,7 \pm 1,6$ % vs. $3,5 \pm 2,3$ %, $p = 0,053$, Welch-Test). Linke ACC: $3,2 \pm 1,9$ % vs. $3,9 \pm 2,1$ %, $p = 0,099$. Rotationale Strainrate: rechte ACC: $0,18 \pm 0,10$ 1/s vs. $0,23 \pm 0,14$ 1/s, $p = 0,085$, Welch-Test. Linke ACC: $0,21 \pm 0,13$ 1/s vs. $0,24 \pm 0,11$ 1/s, $p = 0,186$). Es gab auch keinen signifikanten Unterschied in der Gefäßwandgeschwindigkeit (rechte ACC: $0,07 \pm 0,04$ cm/s vs. $0,08 \pm 0,05$ cm/s, $p = 0,330$. Linke ACC: $0,08 \pm 0,04$ cm/s vs. $0,08 \pm 0,04$ cm/s, $p = 0,850$) und Displacement (rechte ACC: $0,10 \pm 0,06$ mm vs. $0,12 \pm 0,07$ mm, $p = 0,111$. Linke ACC: $0,11 \pm 0,06$ mm vs. $0,12 \pm 0,06$ mm, $p = 0,469$) dargestellt in Abbildung 4.

Die lineare Regressionsanalyse zeigte nach Anpassung an die Geschlechtskategorie eine leichte negative Korrelation zwischen der Eosinophilenzahl und dem radialen Strain sowohl für die rechte ($R^2 = 0,131$, $b = -0,001$, $p = 0,001$) als auch für die linke ACC ($R^2 = 0,086$, $b = -0,001$, $p = 0,015$) dargestellt in Abbildung 5.

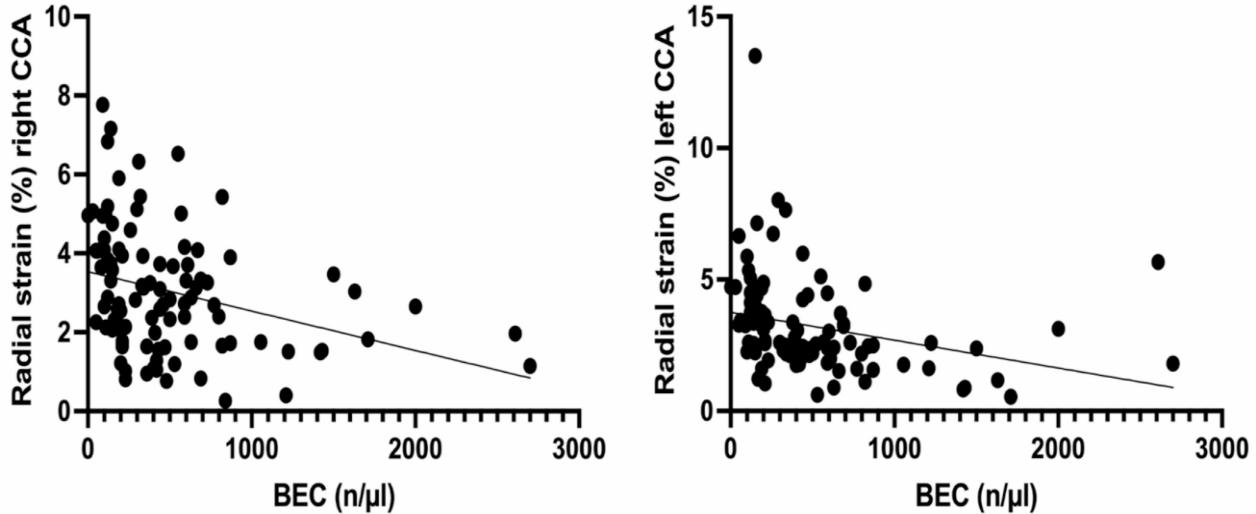


Abb. 5: Die lineare Regressionsanalyse ergab eine kleine, aber signifikante negative Korrelation zwischen der Eosinophilenzahl im Blut (BEC) und dem radialen Strain für die rechte A. carotis communis (ACC) ($R^2 = 0,131$, $b = -0,001$, $p = 0,001$) und die linke ACC ($R^2 = 0,086$, $b = -0,001$, $p = 0,015$, (Fig. 5 in Biener L et al., 2024)

1.4 Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen zum ersten Mal einen Zusammenhang zwischen der Eosinophilenzahl im Blut von Asthmapatienten und einer erhöhten Gefäßsteifigkeit, was als Hinweis auf ein Frühstadium der Atherosklerose hindeutet, selbst wenn keine offensichtliche zerebrovaskuläre Erkrankung vorliegt und in Abwesenheit von sichtbaren Gefäßplaques.

Asthma wurde bereits als ein Risikofaktor identifiziert, der zu atherosklerotischen Erkrankungen, einschließlich Schlaganfall und Herzerkrankungen, beiträgt (Truelsen et al., 2001, Tattersall et al., 2022). Dieser Zusammenhang wird in erster Linie auf systemische Entzündungen zurückgeführt, da mehrere andere systemische Entzündungszustände in ähnlicher Weise mit Atherosklerose in Verbindung gebracht werden (Tuleta et al., 2016, Ambrosino et al., 2017, Bello et al., 2023, Adawi und Blum, 2019). Die Atherogenese wird allgemein als Entzündungsprozess vom Typ 1 angesehen (Benagiano et al., 2003, Libby et al., 2013). In jüngster Zeit hat sich die Aufmerksamkeit im Hinblick auf die Atherogenese jedoch auf Typ-2-Entzündungen verlagert, was auf klinische Beobachtungen zurückzuführen ist, die allergische Erkrankungen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung bringen (Fernandez-Gallego et al., 2022). Dennoch gibt es nur wenige Daten zur Atherosklerose, insbesondere im Zusammenhang mit eosinophilem Asthma.

Unsere Studie deckt sich mit früheren Untersuchungen, die arterielle Gefäßveränderungen bei Personen mit Asthma gezeigt haben, einschließlich einer erhöhten Intima-Media-Dicke der ACC und/oder einer erhöhten Gefäßsteifigkeit der ACC (Karakaya et al., 2022, Winder et al., 2022, Sun et al., 2014). Die erhöhte Gefäßsteifigkeit, die als reduzierter radialer Strain gemessen werden kann, deutet nicht unbedingt auf eine manifeste Atherosklerose hin, sondern sollte in erster Linie als präatherosklerotische Veränderung betrachtet werden, die sich im Laufe der Zeit zu einer Atherosklerose entwickeln könnte. Dies erklärt wahrscheinlich, warum sich die Rate der manifesten Atherosklerose in Form sichtbarer Plaqueformationen in der Sonografie, in unserer untersuchten Population nicht statistisch signifikant unterschied obwohl ein eindeutiger Trend zu erkennen war (BEC \geq 300/ μ l: n = 29, 50 % vs. BEC < 300/ μ l: n = 13, 31,0 %, p = 0,057).

Obwohl zerebrovaskuläre Erkrankungen bereits mit Asthma in Verbindung gebracht wurden, ohne jedoch eine detaillierte Untersuchung der Eosinophilenzahl im Blut, wurde in unserer Patientenkollektiv kein Unterschied in der Häufigkeit von etablierten zerebrovaskulären Erkrankungen zwischen den beiden Gruppen festgestellt.

Eosinophile Granulozyten sind aufgrund ihrer Beteiligung an Typ-2-Entzündungen potenzielle Mediatoren, die eine Verbindung zwischen Asthma bronchiale und Atherosklerose herstellen. Klinische Untersuchungen haben einen Zusammenhang zwischen eosinophilen Granulozyten und dem eosinophilen kationischen Protein (ECP), einem Effektorprotein der eosinophilen Granulozyten, und dem Schweregrad der koronaren Herzkrankheit ergeben (Xia et al., 2016, Niccoli et al., 2010, Tanaka et al., 2012). Darüber hinaus haben Studien einen Zusammenhang zwischen der Eosinophilenzahl und der Sterblichkeitsrate nach koronaren Eingriffen gezeigt (Toor et al., 2012). Außerdem wurde eine niedrige Eosinophilenzahl mit einem niedrigeren Risiko für die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) in Verbindung gebracht (Shah et al., 2016). Dieser Zusammenhang wurde nicht nur in klinischen Studien, sondern auch in einem Mausmodell beobachtet, bei dem sich herausstellte, dass Eosinophile eine pro-atherogene Wirkung haben (Marx et al., 2019). Bemerkenswert ist ebenfalls eine aktuelle Studie, welche einen Zusammenhang zwischen Eosinophilie bei Asthma und dem Durchmesser der Bauchaorta im Sinne einer Korrelation der Eosinophilen mit dem Bauchaortenaneurysma zeigen konnte. Diese Studie zeigte ebenfalls korrespondierende Werte in der Strain-Analyse, gemessen an der Bauchaorta die bei Patienten mit Eosinophilie signifikant reduzierte Werte bezüglich des radialen Strain hervorbrachte (Biener et al., 2025). Unseres Wissens nach haben nur wenige Studien die Auswirkungen von eosinophilem Asthma auf kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) direkt untersucht, aber Studien haben Asthma im Erwachsenenalter mit CVD und einem erhöhten Risiko für CVD-Ereignisse in Verbindung gebracht (Lee et al., 2012, Tattersall et al., 2016). Asthma im Erwachsenenalter korreliert häufig mit Eosinophilie und anderen Markern, die auf eine Typ-2-Entzündung hinweisen (Lommatsch et al., 2023). Diese Studien enthielten jedoch keine Informationen über die Eosinophilenzahl im Blut.

Es liegen jedoch auch widersprüchliche Ergebnisse vor. So wurde beispielsweise in einer Beobachtungsstudie ein negativer Zusammenhang zwischen Eosinophilen und

koronarer Herzkrankheit (KHK) festgestellt, und höhere IL-5-Werte wurden mit einer geringeren subklinischen Atherosklerose in Verbindung gebracht (Gao et al., 2019, Sämpi et al., 2008).

In Mausmodellen wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen allergischen Entzündungen der Lunge und der Entwicklung von Bauchaortenaneurysmen (BAA) festgestellt. Interessanterweise wurde beobachtet, dass Eosinophile in diesem Modell eine schützende Wirkung gegen die Entstehung von BAA ausüben, wohingegen eine Anti-IgE-Therapie die Entwicklung von BAA wirksam unterdrücken konnte (Liu et al., 2016, Liu et al. 2021). Diese Ergebnisse geben Anlass zu weiteren Untersuchungen der Beziehungen zwischen allergischem Asthma, IgE unterhaltener Entzündung und den Mechanismen, die der Atherogenese bei Asthma zugrunde liegen.

Unsere Studie liefert zwar wertvolle Erkenntnisse, unterliegt jedoch bestimmten Einschränkungen, die berücksichtigt werden sollten. Erstens kann das Design der Studie an einem einzigen Zentrum zu einer Verzerrung zugunsten von Patienten mit schwereren Erkrankungen führen, da die Patienten aus der Ambulanz einer Universitätsklinik rekrutiert wurden. Diese mögliche Verzerrung würde jedoch wahrscheinlich beide Gruppen gleichermaßen betreffen. Darüber hinaus könnten die beobachteten Unterschiede im Schweregrad der Erkrankung zwischen Patienten mit und ohne erhöhte Eosinophilenzahl ebenfalls zu den Ergebnissen beigetragen haben. Bei eosinophilem Asthma kommt es jedoch in der Regel zu einem höheren Schweregrad der Erkrankung und häufigeren Exazerbationen. Diese Unterschiede und die natürlichen Schwankungen der Eosinophilenzahlen verdeutlichen die Komplexität des Patientenkollektivs. Um diese Frage weiter zu untersuchen, wären zusätzliche Studien mit angepassten Kontrollen hilfreich.

Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass es keine allgemein akzeptierten Schwellenwerte für die Definition von eosinophilem Asthma gibt und dass die Eosinophilenspiegel im Blut intra- und interindividuell sowie zeitlich variieren können. Bei der Stratifizierung der Patienten haben wir uns nach bestem Wissen und Gewissen an die geltenden Richtlinien gehalten.

Auch wenn die Analyse der Gefäßverformung nicht direkt auf eine manifeste Atherosklerose hinweist, ist sie doch eine zuverlässige Methode zur Erkennung früher atherosklerotischer Veränderungen und übertrifft damit herkömmliche Messungen der Gefäßsteifigkeit (Bjällmark et al., 2010, Charwat-Resl et al., 2016, Iino et al., 2019).

1.5 Zusammenfassung

In dieser prospektiven Studie mit 100 erwachsenen Asthmapatienten wurde der Einfluss von Eosinophilie (BEC $\geq 300/\mu\text{l}$) auf die Entstehung von Atherosklerose untersucht. Die Probanden wurden nach Eosinophilenstatus in zwei Gruppen unterteilt: BEC $\geq 300/\mu\text{l}$ ($n = 58$) und BEC $< 300/\mu\text{l}$ ($n = 42$). Die zentrale Untersuchung der Probanden war eine ultraschallbasierte Strain-Analyse der A. carotis communis bds., welche als wichtigsten Parameter den radialen Strain beinhaltet. Der radiale Strain war in der rechten ACC 2,7% vs. 3,5% ($p = 0,008$) und in der linken ACC 2,6% vs. 4,1% ($p < 0,001$) in der Gruppe mit Eosinophilie signifikant niedriger. Hinsichtlich anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren gab es keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Ergebnisse neue Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen eosinophilem Asthma und erhöhter Gefäßsteifigkeit liefern, was auf eine mögliche Beteiligung von Eosinophilen an der Entstehung der Atherosklerose hinweist. Die diesem Zusammenhang zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch vielschichtig und bedürfen weiterer Untersuchungen, um ein umfassenderes Verständnis zu erlangen. Die Erkenntnisse unserer Arbeit bestätigen uns, wie wichtig eine enge Zusammenarbeit von Pneumologie und Angiologie ist, um unseren Patienten die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Adawi M, Firas S, Blum A. Rheumatoid Arthritis and Atherosclerosis. *Isr Med Assoc J*. 2019;21:460-463

Ambrosino P, Lupoli R, Cafaro G, Iervolino S, Carone M, Pappone N, Di Minno MND. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2017;49:513-524

Bello F, Bettoli A, Silvestri E, Mattioli I, Urban ML, Palermo A, Mazzetti M, Malandrino D, Calcaterra I, Vaglio A, Di Minno MND, Emmi G, Prisco D. Evidence of subclinical atherosclerosis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62:835-840

Benagiano M, Azzurri A, Ciervo A, Amedei A, Tamburini C, Ferrari M, Telford JL, Baldari CT, Romagnani S, Cassone A, D'Elios MM, Del Prete G. T helper type 1 lymphocytes drive inflammation in human atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100:6658-6663

Biener L, Budimovska A, Skowasch D, Pizarro C, Frisch BC, Nickenig G, Stumpf MJ, Schaefer CA, Schahab N. Blood Eosinophil Count in Asthma Is Associated With Increased Abdominal Aortic Diameter and Increased Vascular Stiffness. *J Asthma Allergy*. 2025;18:245-255

Bjällmark A, Lind B, Peolsson M, Shahgaldi K, Brodin LA, Nowak J. Ultrasonographic strain imaging is superior to conventional non-invasive measures of vascular stiffness in the detection of age-dependent differences in the mechanical properties of the common carotid artery. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:630-636

Buhl R, Humbert M, Bjermer L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, Quirce S, Virchow JC, Holgate S; expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J*. 2017;49:1700634

Bystrom, J., Amin, K. & Bishop-Bailey, D. Analysing the eosinophil cationic protein - a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir Res*. 2011; 12:10

Cakmak A, Zeyrek D, Cece H, Erel O. The relationship between carotid intima media thickness and oxidative stress in asthmatic children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2010;28:256-261

Charwat-Resl S, Niessner A, Mueller M, Bartko PE, Giurgea GA, Zehetmayer S, Willfort-Ehringer A, Koppensteiner R, Schlager O. Speckle-Tracking-Based Evaluation of Vascular Strain at Different Sites of the Arterial Tree in Healthy Adults. *Ultraschall Med.* 2016;37:503-508

Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanez P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43:343-373 Erratum in: *Eur Respir J.* 2014;43:1216. Dosage error in article text. Erratum in: *Eur Respir J.* 2018;52:1352020 Erratum in: *Eur Respir J.* 2022;59:1362020

Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:57-65

Fernández-Gallego N, Castillo-González R, Méndez-Barbero N, López-Sanz C, Obeso D, Villaseñor A, Escribese MM, López-Melgar B, Salamanca J, Benedicto-Buendía A, Jiménez-Borreguero LJ, Ibañez B, Sastre J, Belver MT, Vega F, Blanco C, Barber D, Sánchez-Madrid F, de la Fuente H, Martín P, Esteban V, Jiménez-Saiz R. The impact of type 2 immunity and allergic diseases in atherosclerosis. *Allergy.* 2022;77:3249-3266

Gao S, Deng Y, Wu J, Zhang L, Deng F, Zhou J, Yuan Z, Wang L. Eosinophils count in peripheral circulation is associated with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2019;286:128-134

Iino H, Okano T, Daimon M, Sasaki K, Chigira M, Nakao T, Mizuno Y, Yamazaki T, Kurano M, Yatomi Y, Sumi Y, Sasano T, Miyata T. Usefulness of Carotid Arterial Strain Values for Evaluating the Arteriosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26:476-487

Karakaya Z, Cawkaytar Ö, Tosun Ö, Arga M. Subclinical cardiovascular dysfunction in children and adolescents with asthma. *J Asthma.* 2022;59:451-461

Lee HM, Truong ST, Wong ND. Association of adult-onset asthma with specific cardiovascular conditions. *Respir Med.* 2012;106:948-953

Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity.* 2013;38:1092-1104 Erratum in: *Immunity.* 2013;39:413

Liu CL, Liu X, Zhang Y, Liu J, Yang C, Luo S, Liu T, Wang Y, Lindholt JS, Diederichsen A, Rasmussen LM, Dahl M, Sukhova GK, Lu G, Upchurch GR, Libby P, Guo J, Zhang J, Shi GP. Eosinophils Protect Mice From Angiotensin-II Perfusion-Induced Abdominal Aortic Aneurysm. *Circ Res.* 2021;128:188-202

Liu CL, Wang Y, Liao M, Wemmelund H, Ren J, Fernandes C, Zhou Y, Sukhova GK, Lindholt JS, Johnsen SP, Zhang JY, Cheng X, Huang X, Daugherty A, Levy BD, Libby P, Shi GP. Allergic Lung Inflammation Aggravates Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysms in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:69-77

Lommatsch M, Criée CP, de Jong CCM, Gappa M, Geßner C, Gerstlauer M, Hämäläinen N, Haidl P, Hamelmann E, Horak F, Idzko M, Ignatov A, Koczulla AR, Korn S, Köhler M, Lex C, Meister J, Milger-Kneidinger K, Nowak D, Pfaar O, Pohl W, Preisser AM, Rabe KF, Riedler J, Schmidt O, Schreiber J, Schuster A, Schuhmann M, Spindler T, Taube C, Christian Virchow J, Vogelberg C, Vogelmeier CF, Wantke F, Windisch W, Worth H, Zacharasiewicz A, Buhl R; Weitere beteiligte Wissenschaftliche Fachgesellschaften und Organisationen: Deutsche Atemwegsliga e.V. Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. Deutsche Gesellschaft für

Allergologie und klinische Immunologie e.V. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V. Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. Bundesverband der Pneumologen, Schlaf- und Beatmungsmediziner Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde Österreichische Gesellschaft für Pneumologie Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V.. S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023 [Diagnosis and treatment of asthma: a guideline for respiratory specialists 2023 - published by the German Respiratory Society (DGP) e.V.]. Pneumologie. 2023;77:461-543 Erratum in: Pneumologie. 2023;77:e3

Marx C, Novotny J, Salbeck D, Zellner KR, Nicolai L, Pekayvaz K, Kilani B, Stockhausen S, Bürgener N, Kupka D, Stocker TJ, Weckbach LT, Pircher J, Moser M, Joner M, Desmet W, Adriaenssens T, Neumann FJ, Gerschlick AH, Ten Berg JM, Lorenz M, Stark K. Eosinophil-platelet interactions promote atherosclerosis and stabilize thrombosis with eosinophil extracellular traps. Blood. 2019;134:1859-1872

Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, Hargreave FE, O'Byrne PM. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med. 2009;360:985-993

Niccoli G, Ferrante G, Cosentino N, Conte M, Belloni F, Marino M, Bacà M, Montone RA, Sabato V, Schiavino D, Patriarca G, Crea F. Eosinophil cationic protein: A new biomarker of coronary atherosclerosis. Atherosclerosis. 2010;211:606-611

Rasheed Z, Zedan K, Saif GB, Salama RH, Salem T, Ahmed AA, El-Moniem AA, Elkholy M, Al Robaee AA, Alzolibani AA. Markers of atopic dermatitis, allergic rhinitis and bronchial asthma in pediatric patients: correlation with filaggrin, eosinophil major basic protein and immunoglobulin E. Clin Mol Allergy. 2018;16:23

Sämpi M, Ukkola O, Päivänsalo M, Kesäniemi YA, Binder CJ, Hörkkö S. Plasma interleukin-5 levels are related to antibodies binding to oxidized low-density lipoprotein and to decreased subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1370-1378

Shah AD, Denaxas S, Nicholas O, Hingorani AD, Hemingway H. Low eosinophil and low lymphocyte counts and the incidence of 12 cardiovascular diseases: a CALIBER cohort study. *Open Heart.* 2016;3:e000477

Stumpf MJ, Schaefer CA, Krycki J, Schueler R, Pizarro C, Nickenig G, Steinmetz M, Skowasch D, Tuleta I. Impairment of vascular strain in patients with obstructive sleep apnea. *PLoS One.* 2018;13:e0193397

Sun WX, Jin D, Li Y, Wang RT. Increased arterial stiffness in stable and severe asthma. *Respir Med.* 2014;108:57-62

Tanaka M, Fukui M, Tomiyasu K, Akabame S, Nakano K, Yamasaki M, Hasegawa G, Oda Y, Nakamura N. Eosinophil count is positively correlated with coronary artery calcification. *Hypertens Res.* 2012;35:325-328

Tattersall MC, Barnet JH, Korcarz CE, Hagen EW, Peppard PE, Stein JH. Late-Onset Asthma Predicts Cardiovascular Disease Events: The Wisconsin Sleep Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003448

Tattersall MC, Dasiewicz AS, McClelland RL, Jarjour NN, Korcarz CE, Mitchell CC, Esnault S, Szklo M, Stein JH. Persistent Asthma Is Associated With Carotid Plaque in MESA. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e026644

Tattersall MC, Guo M, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Liu KJ, Barr RG, Donohue KM, McClelland RL, Delaney JA, Stein JH. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:1520-1525

Toor IS, Jaumdally R, Lip GY, Millane T, Varma C. Eosinophil count predicts mortality following percutaneous coronary intervention. *Thromb Res.* 2012;130:607-611

Truelsen T, Prescott E, Lange P, Schnohr P, Boysen G. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study. *Int J Epidemiol.* 2001;30:145-151

Tuleta I, Pingel S, Biener L, Pizarro C, Hammerstingl C, Öztürk C, Schahab N, Grohé C, Nickenig G, Schaefer C, Skowasch D. Atherosclerotic Vessel Changes in Sarcoidosis. *Adv Exp Med Biol.* 2016;910:23-30

Tuleta I, Skowasch D, Aurich F, Eckstein N, Schueler R, Pizarro C, Schahab N, Nickenig G, Schaefer C, Pingel S. Asthma is associated with atherosclerotic artery changes. *PLoS One.* 2017;12:e0186820

Winder B, Kiechl SJ, Gruber NM, Bernar B, Gande N, Staudt A, Stock K, Hochmayr C, Geiger R, Griesmacher A, Anliker M, Kiechl S, Kiechl-Kohlendorfer U, Knoflach M; Early Vascular Ageing (EVA)-Tyrol Study Group. The association of allergic asthma and carotid intima-media thickness in adolescence: data of the prospective early vascular ageing (EVA)-Tyrol cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22:11

Wu TL, Chang PY, Tsao KC, Sun CF, Wu LL, Wu JT. A panel of multiple markers associated with chronic systemic inflammation and the risk of atherogenesis is detectable in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Lab Anal.* 2007;21:367-371

Xia GL, Wang YK, Huang ZQ. The Correlation of Serum Myeloid-Related Protein-8/14 and Eosinophil Cationic Protein in Patients with Coronary Artery Disease. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4980251

2. Veröffentlichungen

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Biener, L., Frisch, B.C., Skowasch, D., *Pizarro C., Budimovska A., Nickenig G., Stumpf M.J., Schahab N., Schaefer C.* Blood eosinophil count is associated with early atherosclerotic artery changes in asthma. *BMC Pulm Med*, 2024; 24: 509

<https://doi.org/10.1186/s12890-024-03322-0>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Bonn unter Betreuung von Prof. Dr. Dirk Skowasch und PD Dr. Christian Schaefer durchgeführt.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte gemeinsam mit Herrn Prof. Skowasch und Herrn PD Christian Schaefer in Zusammenarbeit mit Dr. Leonie Biener, Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik II.

Die klinische sowie sonografische Untersuchung der Probanden wurde nach Einarbeitung durch Herrn PD Christian Schaefer von mir eigenständig durchgeführt mit Unterstützung von Andrea Budimovska.

Die Erhebung der Patientendaten aus dem Krankenhausinformationssystem wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Die Durchführung der Strain-Analyse wurde nach Einarbeitung durch Dr. Max Jonathan Stumpf von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie durch mich mit Unterstützung von Dr. Leonie Biener. Ich versichere, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

Herrn Prof. Skowasch und PD Christian Schaefer möchte ich danken für das Überlassen des Themas sowie die hervorragende Betreuung. Außerdem gilt mein Dank dem Team der Pneumologischen und Angiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Bonn, denn dort fand ich immer Hilfe und Unterstützung bei der Rekrutierung und Untersuchung meiner Patienten. Des Weiteren danke ich selbstverständlich allen Patientinnen und Patienten für ihre Geduld und ihre Teilnahme an der Studie. Ich danke auch Dr. Leonie Biener für ihre Unterstützung sowie Dr. Max Jonathan Stumpf für seine Geduld und seine Hilfe bei der Durchführung der Strain-Analysen sowie allen anderen die an der Erstellung der vorliegenden Arbeit mitgewirkt haben. Zu guter Letzt gilt ein ganz besonderer Dank meiner Frau Stefanie, die mir nicht nur während der Erstellung der Arbeit, sondern auch sonst immer den Rücken freigehalten hat. Ohne sie wäre die Erstellung der Dissertationsarbeit nicht möglich gewesen.