

# **COPD und Begleiterkrankungen**

**Eine Analyse der Begleiterkrankungen in Zusammenhang mit den Schweregraden der COPD und deren Auswirkungen auf die Hospitalisationsrate unter besonderer Berücksichtigung von Risikofaktoren**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.

an der medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Sebastian Hellmann

geboren am 14.03.1982

angefertigt am:

Robert-Koch Klinikum Leipzig, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig

Betreuer:

Herr Prof. Dr. med. A. Gillissen

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 12.04.2011

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Einführung in die Thematik .....</b>	<b>5</b>
<b>2.2 Grundlagen und Stand der Forschung.....</b>	<b>6</b>
2.2.1 Definition der COPD.....	6
2.2.2 Pathophysiologie .....	7
2.2.3 Diagnostik .....	9
2.2.4 Schweregrade der COPD .....	11
2.2.4.1 Schweregrad 0 .....	12
2.2.4.2 Schweregrad 1 .....	12
2.2.4.3 Schweregrad 2 .....	13
2.2.4.4 Schweregrad 3 .....	13
2.2.4.5 Schweregrad 4 .....	13
2.2.5 Epidemiologie .....	14
2.2.6 Mortalität und Morbidität.....	15
2.2.7 COPD und Begleiterkrankungen.....	16
<b>3. Zielsetzung der Arbeit .....</b>	<b>18</b>
<b>4. Patienten und Methoden .....</b>	<b>18</b>
<b>4.1 Studiendesign .....</b>	<b>18</b>
<b>4.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....</b>	<b>19</b>
<b>4.3 Erhobene Parameter.....</b>	<b>20</b>
<b>4.4 Statistische Methoden und grafische Darstellung.....</b>	<b>23</b>
<b>4.5 Literaturrecherche .....</b>	<b>24</b>
<b>5. Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
<b>5.1 COPD-Schweregrade .....</b>	<b>26</b>
<b>5.2 Patientencharakteristika .....</b>	<b>27</b>
5.2.1 Alter und Männeranteil .....	27
5.2.2 Körpermaße bei verschiedenen COPD-Stadien .....	28
<b>5.3 Klinische Parameter .....</b>	<b>29</b>
5.3.1 Raucherstatus .....	29
5.3.2 Lungenfunktionsparameter.....	31
5.3.3 CRP und Blutgase .....	32
<b>5.4 Zusammenhang zwischen COPD und den Begleiterkrankungen.....</b>	<b>33</b>
5.4.1 COPD-Stadien und KHK .....	33
5.4.2 COPD-Stadien und arterielle Hypertonie.....	34
5.4.3 COPD-Stadien und Hyperlipoproteinämie.....	35
5.4.4 COPD-Stadien und Diabetes Mellitus.....	35
5.4.5 COPD-Stadien und embolische Ereignisse .....	36
5.4.6 COPD-Stadien und Osteoporose.....	37
5.4.7 Anzahl der stationären Aufnahmen bei verschiedenen COPD-Stadien.....	38
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>40</b>

<b>6.1</b>	<b>COPD-Schweregrade .....</b>	<b>40</b>
<b>6.2</b>	<b>Patientencharakteristika .....</b>	<b>41</b>
6.2.1	Alter .....	41
6.2.2	Raucherstatus .....	42
6.2.3	BMI und COPD .....	42
6.2.4	CRP und Blutgase .....	43
<b>6.3</b>	<b>COPD-Stadien und KHK.....</b>	<b>44</b>
<b>6.4</b>	<b>COPD-Stadien und arterielle Hypertonie .....</b>	<b>45</b>
<b>6.5</b>	<b>COPD-Stadien und Hyperlipoproteinämie .....</b>	<b>47</b>
<b>6.6</b>	<b>COPD-Stadien und embolische Ereignisse.....</b>	<b>48</b>
<b>6.7</b>	<b>COPD-Stadien und Diabetes mellitus .....</b>	<b>49</b>
<b>6.8</b>	<b>COPD-Stadien und Osteoporose .....</b>	<b>50</b>
<b>6.9</b>	<b>Anzahl der stationären Aufnahmen bei verschiedenen COPD-Stadien .....</b>	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>53</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>55</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>61</b>
<b>10.</b>	<b>Erklärung über die eigenständige Verfassung der Arbeit.....</b>	<b>62</b>
<b>11.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>63</b>

## 1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BOLD	Burden of obstructive Lung Disease
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
FEV <sub>1</sub>	Forciertes expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
OR	Odds Ratio
PY	packyears = Packungsjahre
Tab.	Tabelle
VC	Vitalkapazität
WHO	World Health Organization
Z.n.	Zustand nach

## **2. Einleitung**

### **2.1 Einführung in die Thematik**

Die Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) ist eine Erkrankung mit einer der höchsten Morbiditäts- und Mortalitätsrate in den industrialisierten und entwickelten Ländern. 1997 wurde die COPD als die vierthäufigste Todesursache geschätzt, hinter kardiovaskulären Erkrankungen, Tumoren und zerebrovaskulären Erkrankungen. Es wird eine weitere Zunahme der Prävalenz erwartet, so dass im Jahr 2020 die Erkrankung wahrscheinlich die dritthäufigste Todesursache weltweit sein wird (Viegi et al., 2001). Das ist mit einer hohen finanziellen Belastung des Staates und jeden einzelnen Bürgers verbunden. Daher hat die COPD in den letzten Jahrzehnten auch unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten immer mehr an Bedeutung gewonnen.

Die COPD ist eine chronisch progrediente Erkrankung und mündet oftmals in ein Endstadium, das durch eine ausgeprägte klinische Symptomatik wie Ruhedyspnoe, stark reduzierte verminderte Belastbarkeit und hohe Mortalität gekennzeichnet ist. Gerade in fortgeschrittenen Stadien wurde das Auftreten von multiplen Begleiterkrankungen beobachtet, deren Pathogenese möglicherweise mit der der COPD verbunden ist (Terzano et al., 2010, Almagro et al., 2010). Die Begleiterkrankungen der COPD haben einen negativen Effekt auf die ohnehin schon reduzierte Lebensqualität der COPD-Erkrankten (van Manen et al., 2003).

In den letzten Jahren wurden immer mehr Qualitätssicherungssysteme etabliert, durch deren Einsatz oftmals eine gezieltere und standardisierte Diagnostik und Therapie erfolgt. Wichtig zur weiteren Verbesserung der Patientenversorgung ist ein detailliertes Wissen über die Komorbiditäten gerade der chronisch progredienten Erkrankungen wie der COPD, da so eine gezielte Risikostratifizierung im Hinblick auf häufig vorkommende Begleiterkrankungen erfolgen kann. Dies ist von besonderer Bedeutung, da eine frühe Diagnostik der COPD sowie deren potentiellen Begleiterkrankungen wie z.B. der koronaren Herzkrankheit für die Prognose der Patienten entscheidend sein kann (Holguin et al., 2005).

Die Tatsache, dass nicht nur die Prävalenz der COPD zunimmt, sondern die Patienten auch im Mittel jünger werden und die COPD nicht mehr die Geschlechterspezifität wie früher aufweist, unterstreicht die Wichtigkeit der frühen Diagnose der Erkrankung (Mannino, 2002).

Ziel der vorliegenden Studie ist somit insbesondere eine Evaluierung der Begleiterkrankungen von COPD-Patienten im klinischen Alltag. Durch die Kenntnisse der Prävalenzen der Begleiterkrankungen kann eine genauere Risikostratifizierung erfolgen, die einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der medizinischen Versorgung der Patienten darstellt.

## **2.2 Grundlagen und Stand der Forschung**

### **2.2.1 Definition der COPD**

Unter Berücksichtigung der Definitionen der Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der GOLD-Initiative und der ATS und ERS kann die COPD wie folgt erklärt werden:

Die COPD ist eine Erkrankung, die verhindert und therapiert werden kann. Sie ist charakterisiert durch eine Atemwegsobstruktion, die nicht vollständig reversibel ist. Die Atemwegsobstruktion ist typischerweise progredient. Sie ist assoziiert mit einer abnormen Entzündungsreaktion, die in erster Linie durch Zigarettenrauch, aber auch durch Partikel oder Gase ausgelöst wird. Desweiteren betrifft die COPD nicht nur die Lunge, sondern hat auch signifikante extrapulmonale Effekte, die zum Schweregrad der Erkrankung beitragen können (Vogelmeier et al., 2007; Rodriguez Roisin und Rabe, 2008; Celli und MacNee, 2004).

Die für die COPD typische Atemwegsobstruktion wird dabei ausgelöst einerseits durch eine Entzündung der Atemwege, andererseits durch eine parenchymale Destruktion des Lungengewebes. Die chronische Bronchitis und der pathologisch/anatomische Begriff Lungenemphysem charakterisieren genau diesen Mechanismus der Atemwegsobstruktion und sind deshalb eng mit der COPD verbunden (Flenley, 1990).

Von der COPD zu unterscheiden sind die chronische Bronchitis und das Lungenemphysem. Die chronische Bronchitis ist nach der WHO-Definition durch übermäßige Schleimproduktion im Bronchialbaum gekennzeichnet, wobei Husten und Auswurf an den meisten Tagen während mindestens drei Monaten innerhalb zweier aufeinanderfolgender Jahre auftritt (Rodriguez Roisin und Rabe, 2008). Das Lungenemphysem ist definiert als eine irreversible Erweiterung und Destruktion der Lufträume, distal der terminalen Bronchiolen (Thurlbeck, 1984).

Durch die enge Verbindung der beiden Krankheiten mit der COPD sind auch die Symptome ähnlich. Dies ist aber nicht zwingend, es können auch Patienten eine erhebliche Atemwegsobstruktion aufweisen, die keine Symptome wie Husten und Auswurf zeigen.

Davon zu unterscheiden ist auch die chronische Bronchitis ohne zusätzliche Obstruktion („simple chronic bronchitis“). Die meisten Raucher leiden zunächst an der „simplen“ Form der chronischen Bronchitis, die im Prinzip im frühen Krankheitsverlauf bei Noxenelimination regredient ist (Vogelmeier et al., 2007).

### **2.2.2 Pathophysiologie**

Die Entstehung der COPD ist wie bei vielen chronischen Erkrankungen ein multifaktorieller Prozess und resultiert daher aus einem Zusammenspiel von Umwelteinflüssen und genetischer Prädisposition (Silverman et al., 2002). Die Lunge steht stetig mit der Außenwelt in Verbindung und ist dabei eins der anatomisch wie funktionell zentralsten Organe des Menschen. Daher haben eingeatmete Noxen wie Gase, Dämpfe oder Rauch einen großen Effekt auf die Pathogenese der Lungenerkrankungen und diese wiederum einen großen Effekt auf den gesamten Organismus (Anthonisen et al., 2002).

Die in der Pathophysiologie zentrale Entzündungsreaktion der Lunge wird hauptsächlich durch Tabakrauch, aber auch durch andere pulmonale Noxen ausgelöst. An dieser Entzündungsreaktion beteiligen sich unter anderem neutrophile Granulozyten, Monozyten, alveoläre Makrophagen und in schweren Fällen auch Lymphozyten sowie deren Entzündungsmediatoren (Barnes, 2004).

Das führt zur Gewebeschädigung und der Initiierung von Reparaturmechanismen in der Lunge. Die Folge sind zellmorphologische Veränderungen wie eine glanduläre Hypertrophie mit einer Überproduktion von mukösem Schleim.

Durch die chronische Entzündung und den damit verbundenen Vorgängen schwillt die Bronchialschleimhaut an und es kommt zu einer Hypersekretion der Schleimdrüsen und der Bronchialschleimhaut (Hyperkrinie) sowie zu einer ziliaren Dysfunktion (Burgel und Nadel, 2004). Die Persistenz dieser Entzündung und dadurch ausgelöste Remodeling-Vorgänge führen zu einer kaum reversiblen Verengung der unteren Atemwege („Versteifung der Bronchien“).

Ein Proteasen-Antiproteasen-Ungleichgewicht und eine Imbalance des Oxidantien-Antioxidantien-Systems in Kombination mit den beschriebenen Entzündungsvorgängen induzieren eine Andauung des Lungenparenchyms, wodurch eine irreversible Destruktion des Halteapparates der Lunge wie der terminalen Bronchioli induziert wird (Vogelmeier et al., 2007, Gillissen, 1993). Die Spätfolgen sind eine bronchiale Instabilität und eine periphere Atemwegsobstruktion mit Ausbildung eines Lungenemphysems.

Diese periphere Atemwegsobstruktion schließt Luft bei jedem Ausatmungsvorgang ein und führt so zu einer Hyperinflation der Lunge. Dadurch erniedrigt sich die funktionale inspiratorische Residualkapazität, speziell bei körperlicher Anstrengung, was zur Atemnot führt.

Mit fortschreitender Lungengewebsdestruktion und -entzündung verringert sich die Fläche, die adäquat am Gasaustausch teilnimmt. Das führt zur Hypoxämie und im weiteren Verlauf zur respiratorischen Globalinsuffizienz.

Die stetige Hyperinflation der Lunge sowie der Verlust des Alveolarbettes in zerstörtem emphysematischem Lungengewebe führen zu einem Anstieg des pulmonalen Widerstandes, was eine Blutdruckerhöhung im Lungenkreislauf bedingt. Die progrediente pulmonale Hypertonie induziert eine Rechtsherzbelastung, ein Cor pulmonale, das zu Rechtsherzversagen und schließlich zum Tode führen kann.



### 2.2.3 Diagnostik

Bei der Diagnosestellung der COPD nehmen Anamnese und klinische Untersuchung eine bedeutsame Stellung ein. Hierbei müssen gezielt die typischen Symptome und Risikofaktoren der COPD systematisch abgefragt werden.

Die charakteristischen Symptome der COPD sind zunächst einmal identisch mit den Symptomen einer chronischen Bronchitis, nämlich chronisch-progressive Atemnot, Husten und Auswurf (Rodriguez Roisin und Rabe, 2008). Dabei muss berücksichtigt werden, dass das Ausmaß der Symptome nicht linear mit der Schwere der Erkrankung einhergeht. Speziell bei älteren Patienten ist das Empfinden von Luftnot sehr unterschiedlich innerhalb der selben Erkrankungsstadien, was eine Arbeit von Wolkove et al. belegt (Wolkove et al., 1989).

Nachfolgende Tabelle zeigt die Schlüsselindikatoren bei der Diagnosestellung einer COPD:

Tab. 2.2.3: Schlüsselindikatoren bei der Diagnosestellung einer COPD (Rodriguez Roisin und Rabe, 2008)

<b>Schlüsselsymptome</b>	<b>Erklärung</b>
<b>Dyspnoe</b>	Sich stetig verschlechternde, speziell bei körperlicher Belastung auftretende Atemnot
<b>Chronischer Husten</b>	Kann intermittierend, mit und ohne Sputumproduktion auftreten
<b>Chronische Sputumproduktion</b>	Sputumprodukt von jeglicher Art können auf eine COPD hinweisen
<b>Ausgesetzte Risikofaktoren</b>	Zigarettenrauch, Rauch von Verbrennungen, chemische Dämpfe, Gase, Feinstaub

Wenn eine oder mehrere Schlüsselsymptome bei einem Patienten über 40 Jahre vorliegen, ist eine COPD anzunehmen und muss durch eine Lungenspirometrie validiert werden.

Bei der Diagnostik und der Schweregradeinteilung der COPD ist die Lungenspirometrie der „Goldstandard“ der Untersuchung. Sie ist die am besten standardisierte und reproduzierbarste

und damit objektivierbarste Untersuchungsmethode der Lungenfunktionseinschränkung, die derzeit zur Verfügung steht (Rodriguez Roisin und Rabe, 2008).



Abb. 2.2.3: Durchführung eines Lungenfunktionstests

Hierbei wird mit einem Flusssensor der Luftstrom beim Atmen gemessen. Neben der Ruheatmung wird auch die maximale In- und Expiration gefordert. Hierbei können Lungenvolumina wie die Vitalkapazität (VC), die Messung des  $FEV_1$  und das Verhältnis  $FEV_1/VC$  bestimmt werden. Diese Parameter sind die mit der höchsten Evidenz gesicherten Kenngrößen zur Charakterisierung der COPD und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung (Vogelmeier et al., 2007).

Die für die Diagnose der COPD postulierte Atemwegsobstruktion wird festgestellt, wenn der Quotient aus  $FEV_1/VC$  kleiner 70% ist. Normale Werte, die bei 80-100% des Quotienten liegen, schließen die Diagnose der COPD in der Regel aus.

Der FEV<sub>1</sub>-Wert wird vor und 30 min. nach Applikation eines kurz wirksamen Bronchialdilators, wie  $\beta_2$  Sympathomimetika und/oder Anticholinergika gemessen. Dies dient bei Vorliegen einer Obstruktion zur Abklärung der Differentialdiagnose Asthma. Ein Anstieg des FEV<sub>1</sub> von mehr als 200ml und ein Anstieg um mindestens 15% gegenüber dem Ausgangswert, gilt als Kriterium einer reversiblen Atemwegsobstruktion und spricht eher für Asthma als für COPD (Vogelmeier et al., 2007).

Der FEV<sub>1</sub>-Wert ist auch für die Schweregradeinteilung (s. u.) und für die Einschätzung der Langzeitprognose wichtig.

## **2.2.4 Schweregrade der COPD**

Die COPD wird nach den maßgeblichen Arbeiten der Leitlinie der deutschen Atemwegsliga und der Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (Vogelmeier et al., 2007) und der GOLD (Rodriguez Roisin und Rabe, 2008) heute in vier Schweregrade eingeteilt.

Die Einteilung beruht auf zwei Messwerten der Lungenfunktion, dem FEV<sub>1</sub>-Wert und der Vitalkapazität (VC), wie oben beschrieben.

Zur Bestimmung des Schweregrades dient zudem der „Tiffeneau-Wert“, der Quotient aus FEV<sub>1</sub> und VC. In der GOLD–Leitlinie wird allerdings nur der FEV<sub>1</sub>/FVC (forcierte VC) verwendet (Rodriguez Roisin und Rabe, 2008). Liegt der Tiffeneau-Wert unter 0,7, gilt die Obstruktion als bestätigt. Die Einteilung in die COPD-Schweregrade bei einem Tiffeneau-Wert von weniger als 0,7 hängt vom FEV<sub>1</sub>-Wert ab, wobei die Einteilung nach FEV<sub>1</sub>-Werten über 80, zwischen 50 und 80, zwischen 30 und 50 oder unter 30 vorgenommen wird (Vogelmeier et al., 2007).

Tab. 2.2.4: Schweregradeinteilung der COPD nach Leitlinie der Atemwegsliga und GOLD

COPD-Schweregrad	FEV <sub>1</sub> /VC (nach Anwendung eines Bronchodilatators)	FEV <sub>1</sub> (% vom Sollwert)	Chronische Symptome
0	≥ 0,7 (normale Spirometrie)	normal	Husten, Auswurf
1	≤ 0,7	≥ 80	mit/ohne Husten, Auswurf
2	≤ 0,7	50-80	mit/ohne Husten, Auswurf
3	≤ 0,7	30-50	mit/ohne Husten, Auswurf
4	≤ 0,7	< 30 oder FEV <sub>1</sub> < 50% und chronische respiratorische Insuffizienz *	chronische respiratorische Insuffizienz* oder Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz

\* definiert als PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg und/oder PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg

### 2.2.4.1 Schweregrad 0

Der Schweregrad 0 ist seit 2001 nicht mehr in den GOLD-Leitlinien und denen der deutschen Atemwegsliga enthalten. Bei unseren Daten wird dieser Schweregrad dennoch aufgeführt, damit eine Vergleichbarkeit mit früheren Arbeiten gewährleistet ist.

Der Schweregrad 0 bedeutete ein Risikostadium für die COPD. Er wurde angenommen bei Patienten, die normale Lungenfunktionsparameter vorwiesen, aber COPD-typische Symptome zeigten.

### 2.2.4.2 Schweregrad 1

Der Schweregrad 1 ist als chronische Bronchitis mit den typischen Klagen über Husten und Auswurf mit einer Atemwegsobstruktion ohne signifikante FEV<sub>1</sub>-Verminderung, aber mit einer FEV<sub>1</sub>/VC–Erniedrigung von mehr als 70% definiert. Das Symptom Dyspnoe steht bei den Patienten klinisch nicht im Vordergrund. Allenfalls klagen die Patienten über Luftnot bei stärkerer Belastung. Charakteristischerweise adaptieren sich die Patienten an diese Symptomatik oder ne-

gieren sie, weswegen die COPD in diesem Schweregrad im Vergleich zu den anderen Schweregraden seltener diagnostiziert wird.

#### **2.2.4.3 Schweregrad 2**

In diesen Schweregrad werden Patienten mit einer Atemwegsobstruktion mit moderater FEV<sub>1</sub>-Verminderung von 50-80% eingeteilt. Die Symptome Husten, Auswurf und Dyspnoe treten schon bei leichter bis mittelstarker Belastung auf.

#### **2.2.4.4 Schweregrad 3**

Hier findet sich eine Atemwegsobstruktion mit höhergradiger FEV<sub>1</sub>-Verminderung von 30-50%. Eine Belastungsdyspnoe tritt bei leichter körperlicher Belastung auf. Die Exazerbationsrate ist vergleichbar höher, das Ausmaß der Dyspnoe nimmt in der Regel weiter zu.

#### **2.2.4.5 Schweregrad 4**

Im Schweregrad 4 finden sich nur Patienten mit einer hochgradigen Atemwegsobstruktion und einer FEV<sub>1</sub>-Verminderung von mehr als 30%. Der Schweregrad 4 wird auch angenommen bei einer Lungenfunktionseinschränkung des Schweregrades 3, verbunden mit respiratorischer Insuffizienz (pO<sub>2</sub> < 60 mmHg) mit oder ohne Hyperkapnie (pCO<sub>2</sub> > 50 mmHg) (Rodriguez Roisin und Rabe, 2008).

In diesem Stadium sind die Lebensqualität und die physische Belastbarkeit der Patienten stark eingeschränkt. Exazerbationen verlaufen hier nicht selten tödlich. Eine arterielle Hypoxämie ist häufig verbunden mit einer Hyperkapnie und im Spätstadium der Erkrankung mit einem Cor pulmonale und mit peripheren Ödemen als Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (Vogelmeier et al., 2007)

## 2.2.5 Epidemiologie

Die Ermittlung der Prävalenz der COPD wird durch methodische Unterschiede der Datenerhebung und Lücken in der regionalen Aufzeichnung erschwert. Exakte und international vergleichbare Prävalenzangaben lagen daher bis vor Kurzem nicht vor. R. J. Halbert schätzte in einer 2006 veröffentlichten Studie die Prävalenz der COPD der über 40-Jährigen auf ca. 9-10%, gab dabei aber die erwähnten Probleme der Datenerhebung an (Halbert, 2006).

Neuere Studien belegten, dass in Deutschland jeder zweite bis dritte COPD-Patient im Anfangsstadium in der Hausarztpraxis nicht erkannt wird (Bonifer, 2009). In praxi wird diese Volkskrankheit offenbar noch vielfach falsch eingeschätzt. Dies betrifft insbesondere die Anfangsstadien, die häufig als kardiale Erkrankung wie z.B. koronare Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz fehlgedeutet werden. Die diagnostische Trefferrate liegt bei mittleren bis schweren Stadien höher (Celli et al., 2004).

Die Prävalenz der chronischen Bronchitis allein wird in Deutschland auf 10-15% geschätzt (Konietzko und Fabel, 2000), wobei in den betreffenden Studien der Anteil der COPD-Erkrankten nicht erfasst wurde.

Vor diesem Hintergrund wurde die Initiative zur Durchführung einer internationalen Studie zur Erfassung der COPD-Prävalenz gestartet, die BOLD-Studie (Buist et al., 2007).

Die in dieser Untersuchung angelegten standardisierten Methoden erlauben die identische Durchführung der Studie in jedem Land der Erde unabhängig von dessen Entwicklungsstufe, so dass ein internationaler Vergleich der Prävalenzen der COPD durchgeführt werden konnte.

Im Rahmen dieser Studie wurden in Deutschland 2.546 Personen aus der Region Hannover ausgewählt und davon 750 auf ihre Lungenfunktion, eventuell vorhandene Lungenerkrankungen und ihre Rauchgewohnheiten untersucht. Jeder siebte Proband (13,2%) litt an einer COPD; bei fast 10% der Frauen, die älter als 40 Jahre waren, konnte eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung nachgewiesen werden. Im Durchschnitt fanden die Forscher bei jedem fünften rauchenden Studienteilnehmer aus der Region Hannover eine COPD.

Nicht nur die epidemiologische Erfassung, auch die klinische Führung der Patienten wird durch das lange Negieren der Erkrankung durch die Betroffenen erschwert. Dyspnoe bei Belastung, Husten und Auswurf werden lange als normale Folgen des Zigarettenrauchens angesehen und als nicht besorgniserregend eingeschätzt. Zudem adaptieren sich die Patienten an die physischen Einschränkungen.

Es gibt Beweise für eine höhere Inzidenz bei Rauchern als bei Nichtrauchern, wie die Copenhagen City Heart Study (Lokke et al., 2005) zeigte, bei der Rauch-Abbrecher einer Kontrollgruppe von Patienten gegenübergestellt worden sind, die 25 Jahre weiterrauchten. Hier entwickelten 27% der „Weiterraucher“ eine COPD mit GOLD-Schweregrad 2-4 im Gegensatz zu nur 5,7% der Nichtraucher.

## **2.2.6 Mortalität und Morbidität**

Weltweit sind innerhalb der letzten 40 Jahre die Mortalitätsraten für Herzkrankheiten, Herzinfarkte und Krebs gesunken, die der COPD dagegen stetig gestiegen (Pauwels, 2001).

In den nächsten Jahren ist ein Anstieg sowohl der Prävalenz als auch der Mortalität und Morbidität zu erwarten. In den USA stieg die Mortalität in den Jahren 1995 bis 1998 von an COPD erkrankten Frauen um 9,5% an (Mannino, 2002). Eine Studie zeigt, dass die Morbidität mit dem Alter ansteigt und häufiger Männer als Frauen betrifft (Gillissen und Rasche, 2006). Daher muss von einer noch höheren Zahl für Männer ausgegangen werden.

Die 5-Jahres-Überlebensrate von COPD-diagnostizierten Patienten liegt in England bei 78% für Männer und bei 72% für Frauen. Bei schwer Erkrankten liegt sie bei 30% bzw. 24%. Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD starben im Durchschnitt 3 Jahre früher als die Patienten mit leichter COPD (Soriano et al., 2000).

Eine Schwierigkeit der Datenerhebung ist es, die eigentliche Todesursache bei COPD-Patienten auszumachen. Auch ist es schwer, das zum Tode führende Ereignis der COPD zuzuschreiben und nicht einer der Komorbiditäten der COPD.

Nach einer Studie an über 215 COPD-Patienten in Langzeit-Sauerstoff-Therapie starben die meisten Patienten (38%) infolge einer chronisch-respiratorischen Insuffizienz, 13% an Herzinsuffizienz, 11% an einer Pneumonie, 10% durch eine Lungenembolie, 8% durch Herzrhythmusstörung und 7% an den Folgen eines Bronchialkarzinoms (Zielinski et al., 1997).

In einer 2003 in Großbritannien erstellten Studie (Hansell et al., 2003) mit 312.664 COPD-Erkrankten wurde bei 59,8% der Todesfälle COPD als zugrunde liegende Todesursache festgestellt. In den übrigen Fällen wurden bei Patienten mit COPD als wesentliche Ursachen für die Todesfälle Krankheiten des Kreislaufsystems, Neoplasien und andere Erkrankungen der Atmungsorgane identifiziert. Als alleinige Todesursachen wurden hier der akute Myokardinfarkt, andere ischämische Herzkrankheiten und Lungenkrebs festgestellt.

Dies legt die Vermutung nahe, dass die COPD bzw. die respiratorische Insuffizienz als unmittelbare Folge der COPD als alleinige Todesursache in etwa der Hälfte aller Todesfälle verantwortlich ist. Den großen Teil der anderen Hälfte machen verschiedene mit der COPD assoziierte Begleiterkrankungen aus.

### **2.2.7 COPD und Begleiterkrankungen**

Die gegenseitige Beeinflussung verschiedener Erkrankungen hat eine „Henne-Ei-Diskussion“ über die COPD und deren Begleiterkrankungen ausgelöst, zumal der gemeinsame pathophysiologisch und ätiologisch auslösende Nenner der jahrzehntelange Zigarettenabusus ist. Dessen ungeachtet scheint aber die COPD einen für das Entstehen mancher Komorbiditäten unabhängigen Risikofaktor darzustellen. Koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Gewichtsverlust speziell der fettfreien Masse, Osteoporose, Stoffwechselkrankheiten (Diabetes mellitus) und Depression sind als die häufigsten Komorbiditäten identifiziert worden und sind zugleich Prädiktoren für die Mortalität von COPD-Patienten. Erst seit wenigen Jahren beginnt sich die klinische Forschung intensiver mit diesem Phänomen zu beschäftigen, denn lange war der gemeinsame pathophysiologische Nenner dieser Erkrankungen unklar.

Die durch die COPD hervorgerufene und unterhaltene systemisch quantifizierbare Entzündung ist möglicherweise der Schlüssel zum Verständnis dieser extrapulmonalen Manifestationen. Das Datenmaterial und die Menge der in den letzten Jahren erhobenen Daten zur COPD haben dazu



geführt, dass der Terminus „chronisch-systemisches inflammatorisches Syndrom“ als Bezeichnung für die systemische Entzündung vorgeschlagen wurde (Fabbri und Rabe, 2007). Speziell während der Exazerbation der COPD oder in hohen Krankheitsstadien lässt sich, gemessen an gesteigerten zirkulierenden Zytokinen oder Chemokinen und Akut-Phase-Proteinen, eine systemische Entzündung nachweisen. In einer Meta-Analyse von 14 Studien zu diesem Thema konnten W. Q. Gan et al. zeigen, dass COPD-Erkrankte durchschnittlich einen höheren CRP (C-reaktives Protein)- und Fibrinogen-Wert sowie einen höheren Leukozytenspiegel und TNF- $\alpha$  Spiegel ausweisen (Gan et al., 2004). Aus der Framingham Heart Study konnte dazu bestätigend verdeutlicht werden, dass mehrere inflammatorische Marker mit einem verminderten FEV<sub>1</sub>-Wert signifikant assoziiert sind. Für IL-6, P-Selektin, intracellular adhesion molecule (ICAM-1) und CD40 Ligand konnte eine signifikante Assoziation mit einem reduzierten FEV<sub>1</sub>-Wert bestimmt werden.

Als Quelle der zirkulierenden inflammatorischen proentzündlichen Marker kommen mehrere Organe oder sogar Organsysteme in Betracht. Eine Möglichkeit besteht in einem Ausschwemmen der Entzündungsmediatoren aus der Lunge („spill-over“). Andere Möglichkeiten für die Quelle der Entzündung sind zirkulierende Monozyten (de G et al., 1996) sowie die Interkostalmuskulatur. Hierzu passt, dass bei stabilen COPD-Patienten mit Veränderungen der Atemhilfsmuskulatur eine vermehrte Expression von TNF- $\alpha$  und IL-6 Genen in Muskelzellen nachgewiesen werden konnte (Casadevall et al., 2007).

### **3. Zielsetzung der Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit werden insbesondere folgende Fragestellungen bearbeitet:

- Welche Schweregrade der COPD lassen sich im klinischen Alltag in einem Lungenfachzentrum nachweisen?
- Welche charakteristischen Unterschiede bei den Patienten lassen sich in den verschiedenen Schweregraden voneinander abgrenzen?
- Welche Begleiterkrankungen lassen sich bei Patienten mit COPD im klinischen Alltag nachweisen?
- Besteht eine Assoziation zwischen der Häufigkeit des Auftretens der Begleiterkrankungen und dem Schweregrad der COPD?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Schwere der COPD und der Art der Begleiterkrankung?
- Hat die Schwere der COPD Einfluss auf die Hospitalisationsrate der Patienten?

### **4. Patienten und Methoden**

#### **4.1 Studiendesign**

Die Arbeit basiert auf einer retrospektiven Erhebung von Patientendaten, die während eines oder mehrerer stationärer Aufenthalte in der Robert-Koch-Klinik, Thoraxzentrum des Klinikums St. Georg, Leipzig und Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig, gewonnen wurden. Der Zeitraum der Analyse erstreckt sich vom 01.01.2002 bis zum 01.03.2009, wobei innerhalb dieses Zeitraums die entsprechenden Daten aller Patienten mit der Aufnahmediagnose COPD konsekutiv erfasst wurden. Weitere Untersuchungen, die nicht im Zeichen des diagnostischen oder therapeutischen Nutzens des Patienten standen, wurden nicht durchgeführt.

Die Patienten mussten keine Unterschrift oder Einwilligungserklärung abgeben, da die Daten anonymisiert erhoben und statistisch analysiert wurden, sodass kein Rückschluss auf die Patienten möglich war und die Privatsphäre der Personen stets gewahrt werden konnte. Die Ethikkommission der Sächsischen Landesärztekammer in Dresden genehmigte die Studie im Jahre 2003 unter dem Aktenzeichen EK-AMG-89/2003, die somit allen international anerkannten Regeln einer „Good Clinical Practise“ entsprach.

## 4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

**Die Patienten mussten folgende Kriterien erfüllen, um für die Studie rekrutiert zu werden:**

- COPD als Hauptaufnahmediagnose mit Erfüllung der diagnostischen Kriterien nach GOLD wie unter Tab.4.2 beschrieben.

Tab. 4.2: Einteilung nach GOLD

COPD Schweregrad	FEV <sub>1</sub> /VC (nach Anwendung eines Bronchodilatators)	FEV <sub>1</sub> (% vom Sollwert)	Chronische Symptome
0	≥0,7 (normale Spirometrie)	normal	Husten, Auswurf
1	≤ 0,7	≥ 80	mit/ohne Husten, Auswurf
2	≤ 0,7	50-80	mit/ohne Husten, Auswurf
3	≤ 0,7	30-50	mit/ohne Husten, Auswurf
4	≤ 0,7	< 30 oder FEV <sub>1</sub> < 50% und chronische respiratorische Insuffizienz*	chronische respiratorische Insuffizienz* oder Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz

\* definiert als PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg und/oder PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg

- Verwertbare Werte einer Lungenfunktionsprüfung.
- suffizienter Diagnosestatus (Röntgen-Thoraxaufnahme, Echokardiographie, Laborchemie), der die Hauptdiagnose COPD bestätigte

### **Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit folgenden Kriterien:**

- Lebensalter bei Erstvorstellung > 80 Jahre
- Z.n. Pulmonalintervention
- Patienten, die wegen ihres reduzierten Zustandes keine Lungenfunktionsprüfung durchführen konnten. Somit wurden alle Patienten, die invasiv beatmet wurden, in der Studie nicht erfasst.
- Pflegefälle
- Incompliance hinsichtlich einer stationären Behandlung in der Robert-Koch-Klinik
- Patienten mit einem behandlungspflichtigen Schlafapnoe-Syndrom und nicht-invasiver Überdruckbeatmung
- Malignome der Lunge
- Aktive und schwere Begleiterkrankungen, die Auswirkungen auf die Lungenfunktion und die COPD im Sinne einer Verfälschung der zu erfassenden Daten nach sich ziehen würden, z.B. Lungentuberkulose mit destruierenden Lungenschäden, dekompensierte Herzinsuffizienz mit schwerer chronischer Lungenstauung, schwere pulmonal-arterielle Lungenembolie, Lungentransplantation, Pleuraergüsse.

### **4.3 Erhobene Parameter**

#### **Eingang in die Datenbank fanden:**

- Alle diagnostischen Ergebnisse, die während eines oder mehrerer stationärer Krankenhausaufenthalte in der Robert-Koch-Klinik erhoben wurden, sowie alle anamnestischen patientenbezogenen Informationen aus der ärztlichen Patientendokumentation.

#### **Folgende Daten wurden im Einzelnen erfasst:**

##### **Patientenbasisdaten:**

- Größe (in cm)
- Gewicht (in kg)

- BMI (Body Mass Index, berechnet nach folgender Formel: Körpergewicht in kg / (Körpergröße in m)<sup>2</sup>)
- Geschlecht
- Alter zum Zeitpunkt der Ersterfassung

#### **Anamnestische Patientendaten:**

- Raucherstatus (aktiv, Anzahl pack years)
- Ex-Raucher (6 Monate nicht geraucht; Anzahl pack years)
- Subjektive Klagen: Dyspnoe, Husten, Auswurf.

#### **Spirometrie:**

Bei allen Patienten wurde eine Spirometrie wie in Abb: Durchführung eines Lungenfunktions-tests durchgeführt.

Folgende Werte wurden erfasst:

- FEV<sub>1</sub> (in % vom Sollwert)
- FEV<sub>1</sub>/FVC
- VCin (in % vom Sollwert)
- VCin (l)
- RV (in % vom Sollwert)
- RV (l)

#### **Laborparameter und Blutgase:**

- CRP (in mg/l)
- pO<sub>2</sub> (in mmHg)
- pCO<sub>2</sub> (in mmHg)

## Begleiterkrankungen:

Des Weiteren fanden folgende Begleiterkrankungen, die während der stationären Aufenthalte diagnostiziert wurden oder in der Patientendokumentation aufgeführt wurden, Eingang in die Datenbank:

- **Kardiovaskuläre Erkrankungen**

Hierunter fielen alle anamnestisch bekannten Myokardinfarkte sowie alle Patienten, bei denen mittels invasiver Diagnostik eine Herzgefäßerkrankung dokumentiert wurde, und alle Patienten mit Zustand nach anamnestisch erfolgten Koronarinterventionen oder operativen Myokardrevaskulationen.

- **Arterielle Hypertonie**

Hierunter fielen alle Patienten, die mit einer arteriellen Hypertonie vorgestellt worden waren oder Patienten, bei denen eine antihypertensive Medikation bestand.

- **Hyperlipoproteinämie**

Hier wurden alle Patienten aufgezeichnet, die anamnestisch eine bestehende Hyperlipoproteinämie oder eine entsprechende Medikation z.B. mit einem CSE-Hemmer aufwiesen oder Patienten mit KHK und einem Cholesterin > 180mg/dl und LDL > 150mg/dl.

- **Diabetes Mellitus**

Diabetes Mellitus lag vor, wenn eine der drei Bedingungen in Tab. 4.3 in den stationären Routine-Untersuchungen erfüllt wurde, anamnestisch eine Diagnose des Diabetes Mellitus bestand oder beim Patienten eine Therapie mit oralen Antidiabetika bzw. Insulin erfolgte.

Tab. 4.3: Diagnostische Richtwerte zur Diagnostik des D.M.

<b>Nüchtern-Plasma-Glukose-venös</b>	<b>Gelegenheitsblutzucker</b>	<b>Oraler Glukose Toleranz-Test</b>
≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl	2h Wert ≥ 200 mg/dl

- Osteoporose

Die Begleiterkrankung Osteoporose wurde angenommen, wenn in der Anamnese und aus vorliegenden Daten die Krankheit durch entsprechende Untersuchungen der Densitometrie verifiziert wurde.

- Embolische Ereignisse

Diese Begleiterkrankung wurde dann angegeben, wenn in der Anamnese eine gesicherte Lungenembolie oder eine tiefe Beinvenenthrombose festgestellt worden war.

#### **4.4 Statistische Methoden und grafische Darstellung**

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 15.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte, während als Streumaße die Standardabweichungen gewählt wurden.

Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Die getesteten Variablen wiesen keine Normalverteilung auf (Kolmogorov-Smirnov-Test:  $p < 0,05$ ). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden durchgehend nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Beim Vergleich von zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test und bei mehr als zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben der H-Test nach Kruskal und Wallis angewendet.

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden die erforderlichen Testvoraussetzung erfüllt, so dass bei allen Tests weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit  $< 5$  war. In Einzelfällen, in denen diese Testvoraussetzung nicht gegeben war, wird dies jeweils bei der Ergebnisdarstellung erläutert.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant angenommen wurde.

Die multivariate Analyse wurde mit Hilfe der linearen Regression mit der Einschlußmethode durchgeführt.

In den grafischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS erstellt wurden, dienen zur Veranschaulichung der Mediane und Quartilsabstände Boxplots. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen 1,5-3 Boxlängen außerhalb der Box liegen; sie sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden und als Kreuzchen aufgetragen sind.

## **4.5 Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche wurde von Jahrgang 1961 bis 2010 über die Internetdatenbank PubMed durchgeführt.

PubMed ist eine englischsprachige textbasierte Meta-Datenbank mit medizinischen Artikeln bezogen auf den gesamten Bereich Medizin der nationalen medizinischen Bibliothek der Vereinigten Staaten (National Library of Medicine, NLM). Entwickelt wurde die Datenbank durch das nationale Zentrum für Biotechnologische Informationen (National Center for Biotechnology Information, NCBI).

Es wurde nach Stichwörtern gesucht wie

- Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- COPD and comorbidities
- COPD prevalence
- COPD epidemiology
- COPD diagnosis
- COPD coronary artery disease.

Aus den Suchergebnissen (ca. 25.000) wurden überwiegend Arbeiten in englischer Sprache herausgegriffen, die in Magazinen mit hohem Impact Faktor erschienen waren, wie Lancet, Chest, European Respiratory Journal of Medicine etc. Darüber hinaus wurde auch Wert auf die Ver-



gleichbarkeit der Epidemiologie der Studienkollektive mit dem hier vorliegenden Patientenkollektiv gelegt und größtenteils Arbeiten aus Europa oder den USA ausgewählt. Es wurden bei der Auswahl Erstveröffentlichungen, Mono- und Multicenterstudien, Metaanalysen und Reviews berücksichtigt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 COPD-Schweregrade

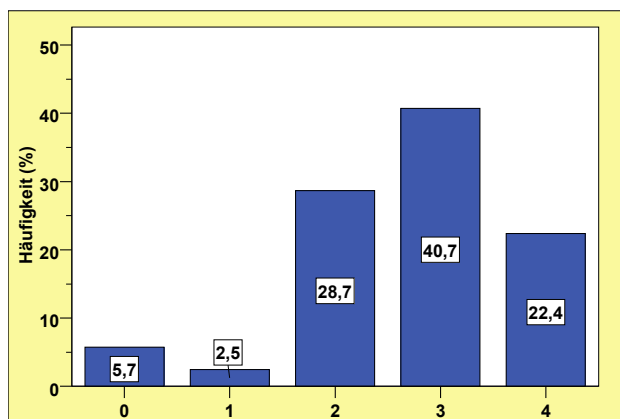


Abb. 5.1.: COPD-Schweregrade

Tab. 5.1: COPD-Schweregrade

Parameter	COPD 0	COPD 1	COPD 2	COPD 3	COPD 4	Gesamt
n (%)	21 (5,7)	9 (2,4)	105 (28,7)	149 (40,7)	82 (22,4)	366 (100)

Das Kollektiv setzte sich überwiegend aus Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zusammen. Dabei wurde am häufigsten mit 40,7% (n=149) das COPD-Stadium 3 diagnostiziert, während das COPD-Stadium 2 mit 28,7% (n=105) am zweithäufigsten aufgetreten ist. Bei mehr als einem Fünftel der Patienten (22,4%; n=82) lag das COPD-Stadium 4 vor. Die leichteren Erkrankungen mit den Stadien 0 bzw. 1 mit 5,7% bzw. 2,5% waren dagegen seltener vertreten.

## 5.2 Patientencharakteristika

### 5.2.1 Alter und Männeranteil

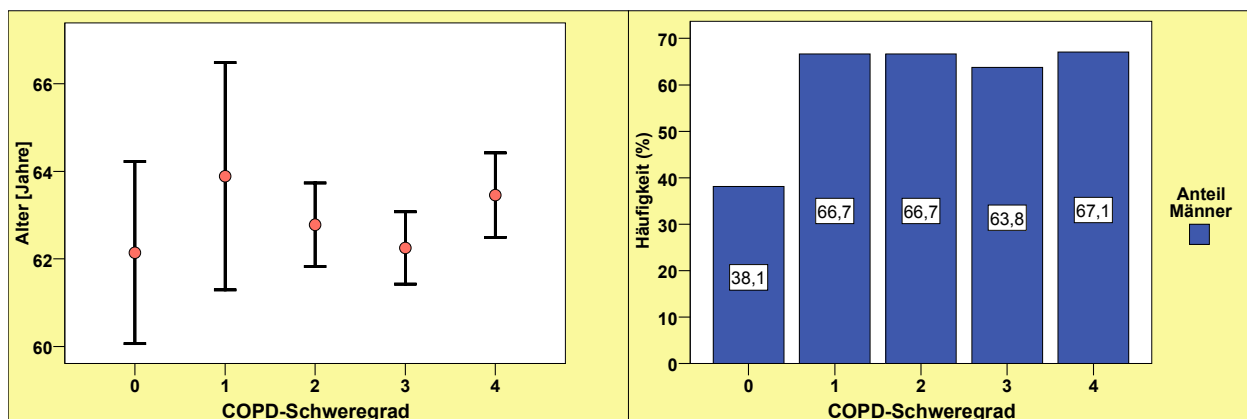


Abb. 5.2.1 a und b: Alter und Männeranteil bei den verschiedenen COPD-Schweregraden

Tab. 5.2.1: Alter und Männeranteil bei den verschiedenen COPD-Schweregraden

Parameter	COPD 0 (n=21)	COPD 1 (n=9)	COPD 2 (n=105)	COPD 3 (n=149)	COPD 4 (n=82)	Gesamt (n=366)
Alter±SD (Jahre)	62,0 ± 9,5	63,9 ± 9,8	62,8 ± 9,7	62,3 ± 10	63,4 ± 8,7	62,7 ± 9,6
Männer n; (%)	8 (38,1)	6 (66,7)	70 (66,7)	95 (63,8)	55 (67,1)	234 (64)

Bei den einzelnen COPD-Gruppen gab es nur mäßige Unterschiede hinsichtlich des Alters. Die jüngsten Patienten befanden sich in der COPD-Risikogruppe mit einem Mittelwert von 62,0±9,5 Jahren (n=21) und die ältesten in der Gruppe COPD 1 mit 63,9±9,8 Jahren (n=9).

Wegen der mäßigen Unterschiede von ca. 2 Jahren innerhalb der Gruppen konnte bei der begrenzten Fallzahl im Kruskal-Wallis-Test keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (p= 0,961).

Zwei Drittel der Patienten waren Männer, wobei sich, wie in Abb. 5.2.1.b dargestellt, zwischen den COPD-Stadien 1 bis 4 keine wesentlichen Unterschiede zeigten. Von der annähernd gleichen Geschlechterverteilung in den COPD-Stadien 1 bis 4 abweichend war der relativ hohe Frauenanteil von 61,9% in der COPD-Gruppe 0, wobei sich hinsichtlich dieses Unterschiedes keine Signifikanzen berechnen ließen (Chi-Quadrat-Test;  $p=0,147$ ).

## 5.2.2 Körpermaße bei verschiedenen COPD-Stadien

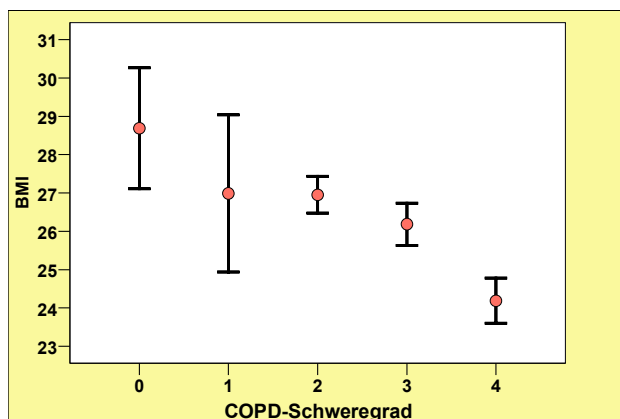


Abb. 5.2.2: Körpermaße bei verschiedenen COPD-Stadien

Tab 5.2.2: Körpermaße bei verschiedenen COPD-Stadien

Parameter	COPD 0 (n=21)	COPD 1 (n=9)	COPD 2 (n=105)	COPD 3 (n=149)	COPD 4 (n=82)	Gesamt (n=366)
<b>BMI</b>	28,7± 7,2	27,0± 5,4	27,0±4,8	26,2± 6,5	24,2± 5,1	26,1± 5,9
<b>Größe (cm)</b>	166,5± 8,7	173,6±10,1	169,5±9,1	169,5± 9,3	168,7± 9,2	169,3± 9,2
<b>Gewicht (kg)</b>	79,9±21,5	81,7±20,5	77,7±16,4	75,7±20,6	69,6±17,7	75,3±19

Der durchschnittliche BMI aller Gruppen lag bei  $26,1 \pm 5,91$ . Am höchsten war der BMI dabei in der Gruppe mit COPD-Risiko ( $28,7 \pm 7,2$ ), während der niedrigste BMI in der COPD-Gruppe 4 lag ( $24,2 \pm 5,1$ ). In den übrigen Stadien zeigten sich Werte zwischen 24,2 und 28,6, die den o.g. Zusammenhang bestätigten. Auffallend war hierbei, dass sich die Gruppen in Bezug auf den BMI-Wert statistisch hochsignifikant von einander unterschieden (ANOVA;  $p=0,006$ ) und somit ein Zusammenhang zwischen dem BMI und dem COPD-Schweregrad erkennbar war: Je höher der Schweregrad der COPD, desto geringer war der BMI im Durchschnitt. Der beschriebene

Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der COPD und dem BMI wird in Abb. 5.2.2 im Einzelnen verdeutlicht.

## 5.3 Klinische Parameter

### 5.3.1 Raucherstatus

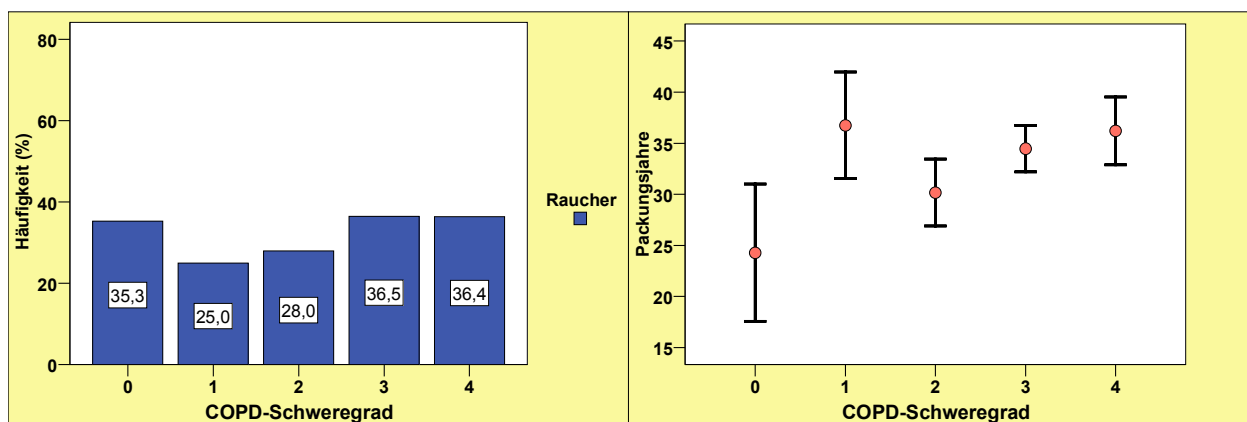


Abb. 5.3.1. a und b: Raucher + Packungsjahre bei verschiedenen COPD-Schweregraden

Tab. 5.3.1: Raucherparameter bei verschiedenen COPD-Schweregraden.

Parameter	COPD 0 (n=21)	COPD 1 (n=9)	COPD 2 (n=105)	COPD 3 (n=149)	COPD 4 (n=82)	Gesamt (n=366)
<b>Aktiv-Raucher (n)</b>	6 (29%)	2 (22%)	26 (25%)	50 (34%)	28 (34%)	112 (31%)
<b>Ex-Raucher (n)</b>	7 (33%)	5 (55%)	56 (53%)	76 (51%)	41 (50%)	185 (51%)
<b>Packyears (MW±SD)</b>	21,0±17,8	35,0±10,4	31,7±20,8	34,5±18,6	36,2±18,8	31,7±19,0
<b>Nie geraucht (n)</b>	4 (19%)	1 (11%)	2 (2%)	2 (1%)	3 (3%)	12 (3%)
<b>Raucherstatus nicht bekannt (n)</b>	4 (19%)	1 (11%)	22 (21%)	21 (14%)	10 (12%)	58 (16%)

31% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung gesicherte aktuelle Raucher, während 51% Ex-Raucher waren und 3% nie geraucht haben. Von 16% der Patienten waren zum Raucherstatus keine Daten verfügbar.

In den COPD-Gruppen 3 und 4 waren vornehmlich aktive Raucher (in beiden Gruppen 34%), während der niedrigste Raucheranteil in der COPD-Gruppe 1 mit 22% erhoben wurde. Bezüglich dieser Unterschiede bestand keine statistische Signifikanz (Chi-Quadrat-Test;  $p=0,392$ ).

Der prozentuale Anteil der Ex-Raucher unterschied sich in den COPD-Gruppen 1 bis 4 unwesentlich voneinander, wohingegen in der COPD-Gruppe 0 mit 33% der niedrigste Nikotinkonsum dokumentiert wurde. Hierfür konnte statistisch kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test;  $p=0,194$ ).

Die Anzahl der gerauchten packyears nahm mit steigendem COPD-Schweregrad zu. So war der Wert in der COPD-Risikogruppe am niedrigsten ( $21\pm 17,8$ ), und im COPD- Stadium 4 am höchsten ( $36,2\pm 18,8$ ), während der Wert von  $35,0\pm 10,4$  in der COPD-Gruppe 1 von dem beobachteten Zusammenhang zwischen Anzahl packyears und Schweregrad der COPD abwich (Abb. 5.3.1.b). Bezüglich der beschriebenen Unterschiede konnte kein signifikanter Zusammenhang berechnet werden (ANOVA;  $p=0,443$ ).

19% der Patienten in der COPD Risikogruppe hatten nie geraucht. Das sind fast sechsmal mehr als in den COPD-Gruppen 2 bis 4, in denen höchstens 3% niemals geraucht hatten. Der zweithöchste Wert lag in der COPD-Gruppe 1; hier lag bei 11% der Patienten kein Nikotinkonsum vor.

## 5.3.2 Lungenfunktionsparameter

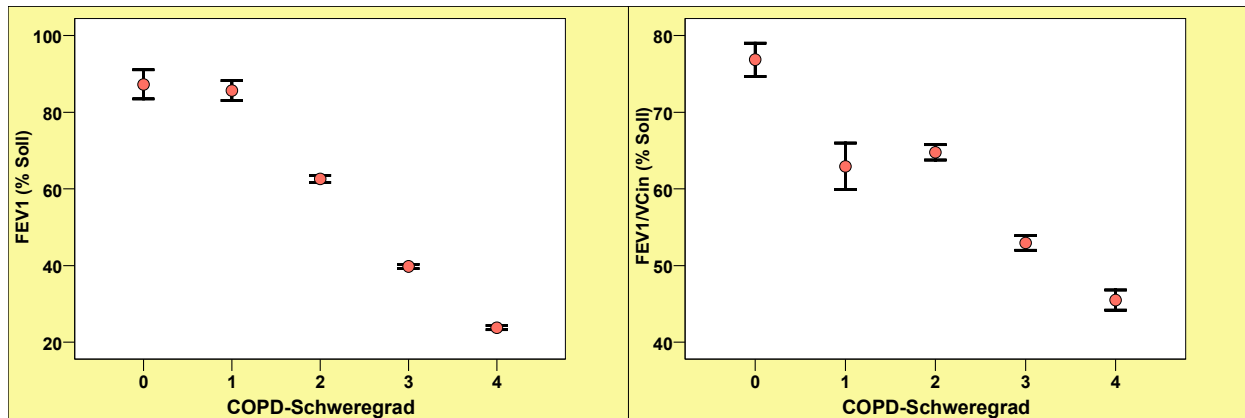


Abb. 5.3.2.a und b: Lungenfunktionsparameter bei verschiedenen COPD-Schweregraden.

Tab. 5.3.2: Lungenfunktionsparameter bei verschiedenen COPD-Stadien

Parameter	COPD 0 (n=21)	COPD 1 (n=9)	COPD 2 (n=105)	COPD 3 (n=149)	COPD 4 (n=82)	Gesamt (n=366)
FEV <sub>1</sub> (% Soll)	89,4±11,5	85,6±6,9	62,6±9,4	39,8±6	23,8±4,7	46,7±20
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	79,4±6	62,9±8	62,3±6,2	52,9±11,3	45,5±11,5	55,4±13,9
VCin (% Soll)	93,4±11,8	90,9±21	77,3±14	60±13,5	42,2±11,6	63,7±20
VCin (l)	3,0±0,7	3,6±1,3	2,8±0,8	3,3±13,9	1,5±0,5	2,8±8,9
RV (% Soll)	102,8±30,8	121,7±35	132,4±33	156±41	180±46,1	150,3±44,5
RV (l)	2,2±0,8	3,0±0,8	3,0±0,9	3,5±0,9	4,0±1,2	3,4±1

Da sich die COPD Schweregradgruppeneinteilung nach den Lungenfunktionsparametern FEV<sub>1</sub> (% Soll) und FEV<sub>1</sub>/FVC richtet, lagen diese in den für die Gruppen definierten Bereichen (siehe Abb. 5.3.2 a und b).

Der Wert VCin (% Soll) lag im Durchschnitt bei 63,7±20. Er war in der COPD-Gruppe 0 mit 93,4±11,8% am höchsten und damit mehr als doppelt so hoch wie der niedrigste Wert, der in der Gruppe COPD 4 dokumentiert wurde (42,2±11,6%). Die Werte der übrigen Gruppen ergaben einen signifikanten Zusammenhang von steigendem COPD-Schweregrad und sinkendem VCin (% Soll) (ANOVA; p<0,001).

Der Wert des VCin war am höchsten in der COPD-Gruppe 1 ( $3,6 \pm 1,3$ l) und mehr als doppelt so hoch wie in der COPD-Gruppe 4 ( $1,5 \pm 0,5$ l). Dieser niedrigste Wert unterschied sich signifikant von allen anderen Werten (Kruskal-Wallis-Test;  $p < 0,001$ ).

Die Werte des RV (% Soll) stiegen mit dem zunehmendem COPD-Schweregrad an und reichten von  $102,8 \pm 30,8\%$  in der COPD-Risiko-Gruppe bis  $180 \pm 46,1\%$  in der COPD-Gruppe 4. Hinsichtlich dieser beschriebenen Unterschiede wurde eine Signifikanz berechnet (ANOVA;  $p < 0,001$ ).

Das Residualvolumen verhielt sich gleichermaßen wie das prozentuale Reservevolumen, so dass es in der COPD-Risikogruppe von  $2,2 \pm 0,8$  l bis auf  $4,0 \pm 1,2$  l in der COPD-Gruppe 4 anstieg. Die dazu errechnete Signifikanz betrug in der ANOVA-Berechnung  $p < 0,001$ .

### 5.3.3 CRP und Blutgase

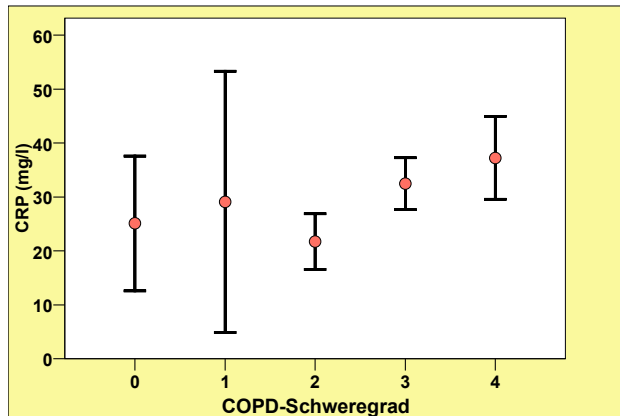


Abb. 5.3.3: CRP bei verschiedenen COPD-Stadien.

Tab. 5.3.3: CRP und Blutgase bei verschiedenen COPD-Stadien

Parameter	COPD 0 (n=21)	COPD 1 (n=9)	COPD 2 (n=105)	COPD 3 (n=149)	COPD 4 (n=82)	Gesamt (n=366)
pO <sub>2</sub> (mmHg)	$71,6 \pm 11,6$	$71 \pm 11,5$	$68,3 \pm 11,1$	$63,9 \pm 9,9$	$56 \pm 9,3$	$64 \pm 11,3$
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	$33,4 \pm 5,8$	$39,2 \pm 9,4$	$36,5 \pm 5,1$	$37,7 \pm 5$	$44,2 \pm 8,2$	$38,6 \pm 6,7$
CRP (mg/l)	$25,1 \pm 51,4$	$29,1 \pm 59,4$	$21,8 \pm 48,0$	$32,48 \pm 52,4$	$37,3 \pm 62,6$	$29,9 \pm 53,7$



Das CRP lag mit  $29,9 \pm 53,7$  mg/l im Durchschnitt deutlich oberhalb des Referenzbereiches von  $< 5$  mg/l. Dabei konnten die höchsten Werte in den Gruppen 3 ( $32 \pm 62,6$  mg/l) und 4 ( $37,3 \pm 62,6$  mg/l) dokumentiert werden und der niedrigste in der COPD-Gruppe 2 mit  $21,8 \pm 59,4$  mg/l.

Der  $pO_2$  sank mit zunehmendem COPD-Schweregrad von  $71,6 \pm 11,6$  mmHg in der COPD-Gruppe 0 bis auf  $56 \pm 9,3$  mmHg in der COPD-Gruppe 4. Wie in Tab. 5.3.4 ersichtlich, gab es dabei zwischen den COPD-Stadien 0 bis 2 nur geringe Unterschiede, so dass ein  $pO_2$ -Abfall besonders im Stadium 3 und insbesondere im Stadium 4 auftrat. Hinsichtlich dieser beschriebenen Unterschiede ließ sich eine hohe statistische Signifikanz berechnen (ANOVA;  $p < 0,001$ ).

Der  $pCO_2$  stieg mit zunehmendem COPD-Schweregrad an und reichte von  $33,4 \pm 5,8$  mmHg in der COPD-Gruppe 0 bis auf  $44,2 \pm 8,2$  mmHg in der Gruppe COPD 4. (Kruskal-Wallis-Test;  $p < 0,001$ ).

## 5.4 Zusammenhang zwischen COPD und den Begleiterkrankungen

### 5.4.1 COPD-Stadien und KHK

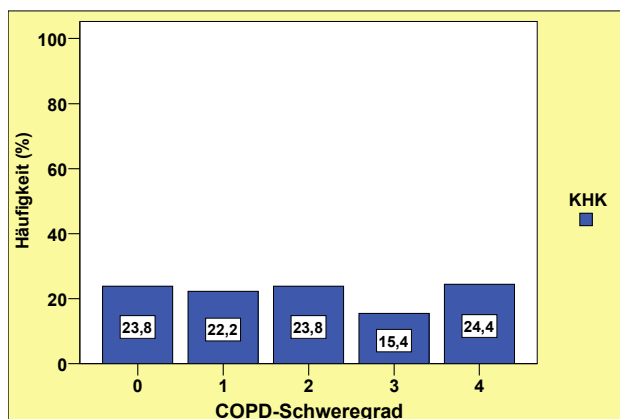


Abb. 5.4.1: Häufigkeit der KHK in den verschiedenen COPD-Gruppen

Ca. ein Viertel (23,8%,  $n=5$ ) der COPD-Gruppe 0 wiesen eine KHK auf. Wie in der Abb. 5.4.1 ersichtlich, war dabei kein wesentlicher Anstieg an kardiovaskulären Erkrankungen bei den fortschreitenden COPD-Stadien zu verzeichnen, so dass insgesamt kein Hinweis für einen relevan-

ten Zusammenhang zwischen den COPD-Schweregraden und der KHK bestand (Chi-Quadrat-Test;  $p=0,41$ ).

## 5.4.2 COPD-Stadien und arterielle Hypertonie

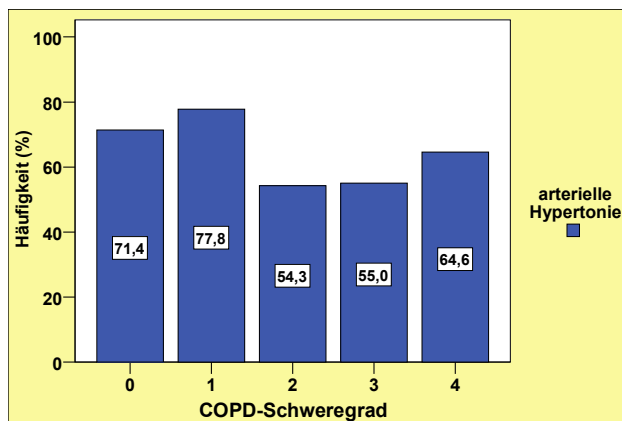


Abb. 5.4.2: Häufigkeit der arterielle Hypertonie in den verschiedenen COPD-Stadien

Wie in Abb. 5.4.2 dargestellt, wurde im Kollektiv eine hohe Prävalenz  $n=214$  der arteriellen Hypertonie dokumentiert. Am häufigsten kam die Hypertonie dabei in der COPD-Gruppe 1 (77,8%,  $n=7$ ) und in der COPD-Gruppe 0 vor (71,4%,  $n=15$ ), während die Hypertonie in der COPD-Gruppe 2 mit 54,3% ( $n=57$ ) am seltensten auftrat. Es wurde dabei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Häufigkeit des Auftretens von Hypertonie bei den verschiedenen COPD-Schweregraden berechnet (Chi-Quadrat-Test;  $p=0,231$ ).

### 5.4.3 COPD-Stadien und Hyperlipoproteinämie

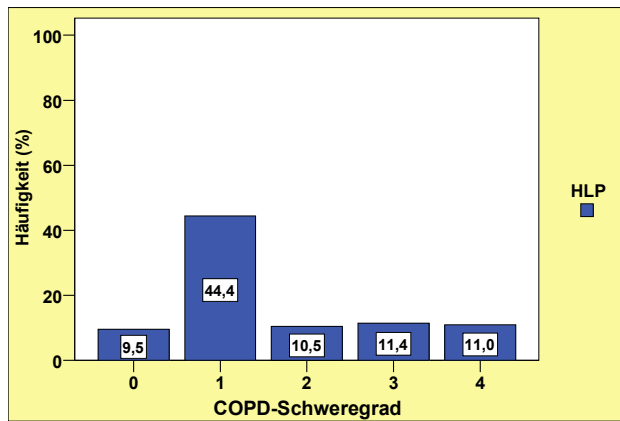


Abb. 5.4.3: Häufigkeit der Hyperlipoproteinämie in verschiedenen COPD-Stadien

Die Hyperlipoproteinämie trat mit 44,4% am häufigsten bei den Patienten mit COPD Schweregrad 1 auf. Das war ca. viermal so häufig wie in den übrigen Gruppen, in denen die Prävalenz der Hyperlipoproteinämie zwischen 9,5–11,4% betrug und sich somit nicht stark voneinander unterschied. Im statistischen Vergleich aller Gruppen konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test;  $p=0,048$ ).

### 5.4.4 COPD-Stadien und Diabetes Mellitus

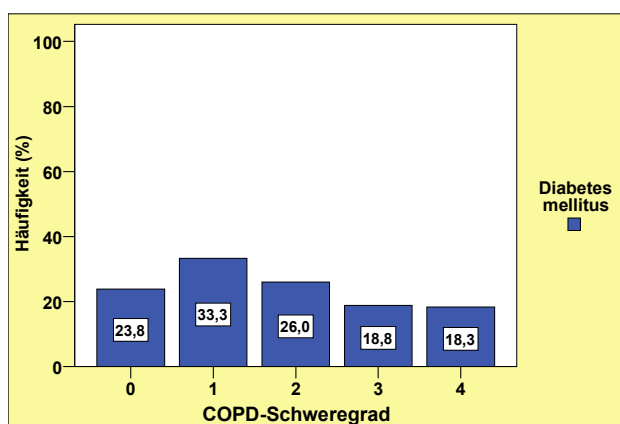


Abb. 5.4.4: Häufigkeit des Diabetes Mellitus in verschiedenen COPD-Stadien

Die Abb. 5.4.4 zeigt, dass die seltenste Häufigkeit mit 18,3% (n=15) in COPD-Gruppe 4 aufgetreten ist und die höchste Prävalenz mit 33,3% (n=3) in COPD-Gruppe 1 vorlag. Im Vergleich konnte aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen berechnet werden (Chi-Quadrat-Test;  $p=0,525$ ).

### 5.4.5 COPD-Stadien und embolische Ereignisse

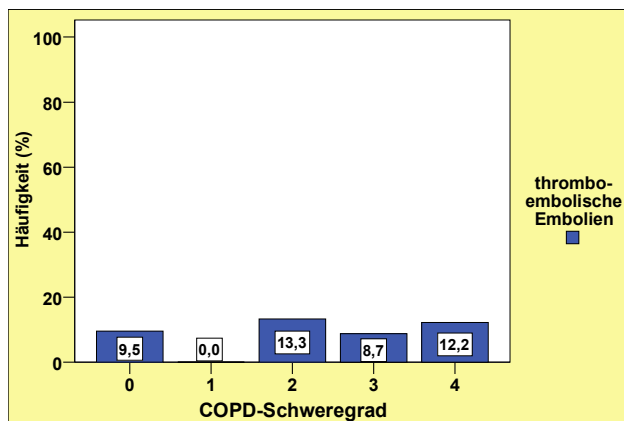


Abb: 5.4.5: Häufigkeit der embolischen Ereignisse in verschiedenen COPD-Stadien

Abb. 5.4.5 zeigt, dass außer in der COPD-Gruppe 1, in der kein Patient ein embolisches Ereignis erlitt, sich die Prävalenz der übrigen Gruppen nicht wesentlich voneinander unterschied. Sie reichte von 8,7% (n=13) in Gruppe 3 bis 13,3% (n=14) in Gruppe 2. Doch konnte im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter statistischer Zusammenhang zwischen den COPD-Gruppen und dem Auftreten von Embolieereignissen nachgewiesen werden ( $p=0,613$ ).

## 5.4.6 COPD-Stadien und Osteoporose

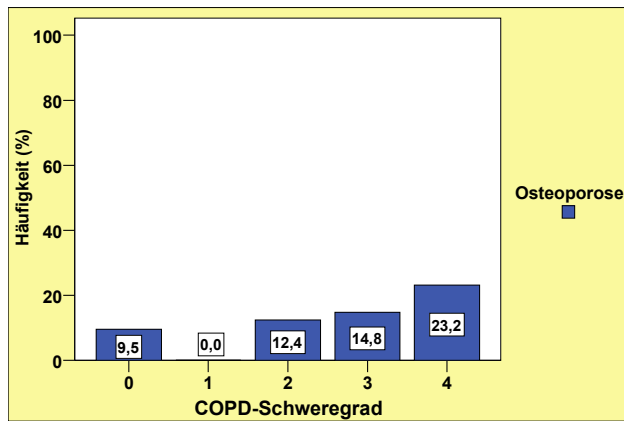


Abb: 5.4.6. a: Häufigkeit der Osteoporose in verschiedenen COPD-Stadien.

Wie in Abb. 5.4.6.a dokumentiert, stieg die Prävalenz der Osteoporose von COPD-Gruppe 1 mit 0% (n=0), bis auf 23,2% (n=19) in Gruppe 4 an. Insgesamt ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für eine Assoziation zwischen dem COPD-Schweregrad und dem Auftreten einer Osteoporose, wobei dieser Zusammenhang im Chi-Quadrat-Test nicht nachgewiesen werden konnte (Chi-Quadrat-Test;  $p=0,146$ ).

Hierbei ist nach den Geschlechtern zu unterscheiden, wie die folgende Abbildung zeigt:

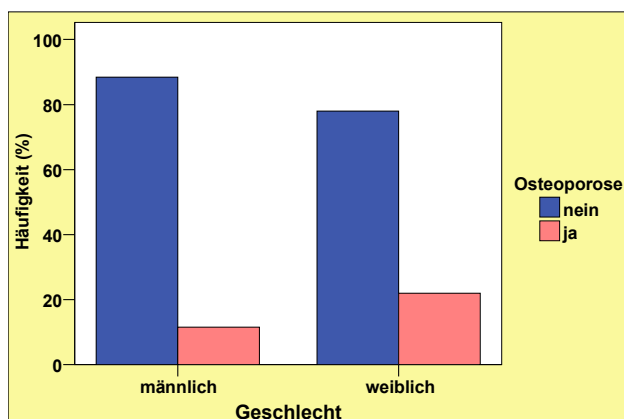


Abb: 5.4.6.b Häufigkeit der Osteoporose bei Männern vs. Frauen

Die Abbildung 5.4.6.b verdeutlicht, dass Frauen signifikant häufiger an Osteoporose erkrankt waren als Männer. Es zeigte sich dabei im Gesamtkollektiv eine Häufigkeit der Osteoporose von insgesamt 15,3% (n=56), wobei im Vergleich der Geschlechter eine fast doppelt so hohe Prävalenz der Frauen von 11,5% (n=27) im Vergleich zu der der Männer von 22% (n=29) auftrat.

Der Fisher-Test wies hierbei einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Osteoporosehäufigkeit nach (p=0,01).

### 5.4.7 Anzahl der stationären Aufnahmen bei verschiedenen COPD-Stadien

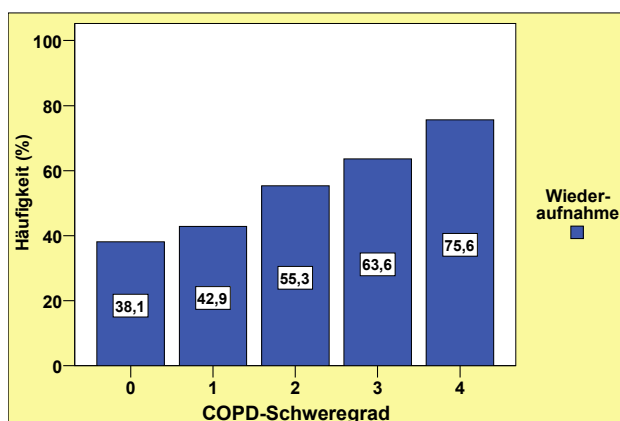


Abb. 5.4.7.a Anzahl der Patienten, die mindestens einmal wiederaufgenommen wurden bei verschiedenen COPD-Stadien

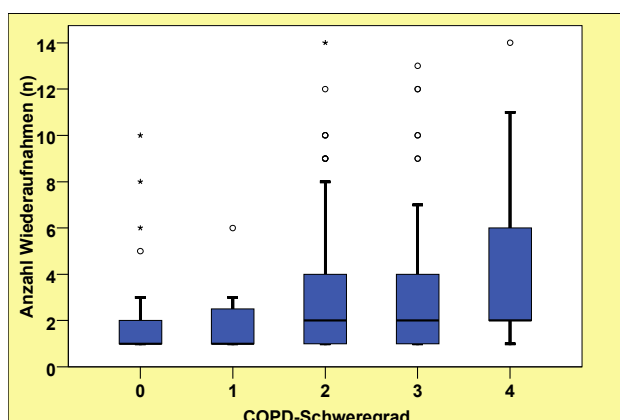


Abb. 5.4.7.b Anzahl der Wiederaufnahmen in verschiedenen COPD-Stadien

In Abb. 5.4.7.a ist ersichtlich, dass der Anteil der Patienten, die mindestens einmal wiederaufgenommen wurden, stetig von 38,1% (n=21) in COPD-Gruppe 0 bis auf 75,6% (n=82) in COPD-

Gruppe 4 anstieg. Für diese Unterschiede wurde ein signifikanter Wert im Kruskal-Wallis-Test berechnet ( $p=0,034$ ).

Bei der Analyse der Anzahl der Wiederaufnahmen zeigte sich, dass die Patienten im Mittel 4,3-mal aufgenommen wurden, wobei die Gruppe des COPD-Schweregrades 0 mit  $2,4\pm 2,6$  am niedrigsten und die höchste bei  $4,4\pm 4,6$  in der COPD-Gruppe 4 lag. Bezüglich dieser Unterschiede wurde eine signifikante Assoziation berechnet (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,034$ ).

## 6. Diskussion

### 6.1 COPD-Schweregrade

Bei dem Vergleich der Anzahl der Patienten pro COPD-Schweregrad mit der aktuellen Literatur fanden sich sehr unterschiedliche Angaben. In einer für Komorbiditäten der COPD höchst repräsentativen und großen Studie von Mannino et al. (Mannino et al., 2008), mit 20.296 Patienten, die auf ihre Begleiterkrankungen hin analysiert wurden, waren nur ca. 4% der Patienten im Stadium 3 und 4 der COPD. Das ist erheblich weniger als in zwei vergleichbaren Studien, in denen der prozentuale Wert der Patienten in den beiden höchsten Krankheitsstadien mehr als die Hälfte ausmachte: In einer Studie von Antonelli-Incalzi et al. waren 57,2% der Patienten im COPD-Stadium 3 und 4, in einer anderen Studie waren es 57,1% (Antonelli-Incalzi et al., 2003, Pereira et al., 2009).

Das hier vorliegende Kollektiv enthielt zum größten Teil mit 40,7% Patienten im COPD-Stadium 3 und 22,4% im COPD-Stadium 4, so dass die COPD-Stadien 3 und 4 zusammen 63,1% betragen; das sind mehr als 15mal so viele Patienten wie in der Arbeit von Mannino, aber vergleichbar viele zu den Arbeiten von Antonelli-Incalzi und Perira et al..

Bei der Analyse der Studien fanden sich Unterschiede im Hinblick auf die Auswahl der Patienten. So ist die relativ geringe Zahl der schweren Krankheitsstadien in der Studie von Mannino dadurch erklärbar, dass der größte Teil der Studienteilnehmer (n=15.792) aus einer Arteriosklerose-Studie rekrutiert wurde, deren primärer Fokus nicht auf die COPD gerichtet war, sondern eher einen epidemiologischen Charakter hatte. Das hier vorliegende Kollektiv und das der beiden anderen aufgeführten Studien setzt sich ausschließlich aus Patienten einer auf COPD spezialisierten Lungenfachklinik zusammen, die somit die volle Bandbreite der möglichen medizinischen Versorgung bietet und vorwiegend von Patienten aufgesucht wird, die diese Versorgung benötigen. Bei vielen der Patienten war bereits vor der stationären Aufnahme eine umfangreiche ambulante Therapie erfolgt, so dass die stationäre Einweisung aufgrund einer ambulant nicht mehr therapierbaren Exacerbation erforderlich war.



Ein weiterer Grund für die geringen Fallzahlen der Erkrankten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bei Mannino war, dass die Studienteilnehmer der ARIC Studie nicht älter als 64 Jahre waren.

In der vorliegenden Studie sind dagegen Patienten bis zu einem Alter von 80 Jahren enthalten. In den vergleichbaren anderen Studien lag das Durchschnittsalter bei  $73\pm 6$  Jahren bzw.  $65,4\pm 8$  Jahren. Das durchschnittliche Alter der Studie von Mannino war daher im Mittel um 3,2 Jahre niedriger als in der vorliegenden Studie. Da die Prävalenz der COPD mit dem Alter ansteigt, ist dies ein möglicher Grund für die hohen Fallzahlen der fortgeschrittenen COPD-Stadien in der von uns durchgeführten Studie.

Es lässt sich zusammenfassen, dass das hier vorliegende Kollektiv vergleichbar mit anderen Studien ist, deren Patienten ebenfalls aus Lungenfachkliniken rekrutiert wurden, die ein älteres und kränkeres Patientenlientel und somit ein für die Morbidität und Komorbiditäten der COPD passendes Kollektiv behandeln.

## **6.2 Patientencharakteristika**

### **6.2.1 Alter**

Das Alter der hier untersuchten Patienten war anhand der Ausschlusskriterien bis 80 Jahre limitiert. In der „Rotterdam-Studie“ (van Durme et al., 2009), in der die altersspezifische Prävalenz der COPD untersucht wurde, konnte beobachtet werden, dass die Prävalenz mit dem Alter stetig anstieg, bis zu einem Alter von 79 Jahren bei Männern und 77 Jahren bei Frauen. Oberhalb dieses Alters wurde ein Abfall der Prävalenz der COPD registriert. Die in der vorliegenden Arbeit eingeführte Obergrenze von 80 Jahren schloss somit die geschlechtsspezifischen Prävalenzgipfel ein. Das durchschnittliche Alter der verschiedenen COPD-Gruppen unterschied sich nicht signifikant. Es war am niedrigsten in der COPD-Gruppe 0 mit 62,0 und am höchsten in COPD-Gruppe 1 mit 63,9. Somit war das Alter kein limitierender Faktor für die Vergleichbarkeit der COPD-Gruppen untereinander.

## 6.2.2 Raucherstatus

In einer Arbeit von M. Eckberg et al. (Ekberg-Aronsson et al., 2005) waren 44,6% der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuelle Raucher. Die Zahl der Ex-Raucher betrug 21.35%.

Ähnliche Zahlen liefert die Arbeit von E. Prescott et al.. Hier waren 67,3% Raucher und 14,5% Ex-Raucher (Prescott et al., 1997).

In unserem Kollektiv waren 31% Raucher und 51% Ex-Raucher. Das sind fast halb so wenig Raucher und fast viermal so viele Ex-Raucher wie in der letztgenannten Arbeit. Jedoch ist der epidemiologische Charakter der beiden Studien nicht zu übersehen, mit Fallzahlen von jeweils über 20.000 bzw. über 10.000 Patienten.

Andere Arbeiten entsprechen den hier erhobenen Daten der Aktiv-Raucher und Ex-Raucher. So fanden Walter et al. (Walter et al., 2008) 24,9% Aktiv- und 54,1% Ex-Raucher, sowie de Torres et al. (de Torres et al., 2006) 33,8% aktiv und 52,4% Ex-Raucher.

## 6.2.3 BMI und COPD

Die Kachexie ist definiert als ein exzessiver Gewichtsverlust im Rahmen einer bestehenden Erkrankung mit starkem Muskelschwund (Owen, 2005). Der einfache Gewichtsverlust z.B. durch Fasten ist durch einen im Vergleich zur Muskelmasse höheren Rückgang der Fett-Masse gekennzeichnet.

Die Prävalenz des Gewichtsverlusts steigt mit zunehmendem Schweregrad der COPD-Erkrankung an. Nach Creutzberg et al. zeigten nur 10-15% der COPD-Patienten in den niedrigen Krankheitsstadien einen signifikanten Gewichtsverlust, im Gegensatz zu fast 50% der Patienten in den höheren Krankheitsstadien (Creutzberg et al., 1998).

Diese Erkenntnis deckt sich mit unseren Daten. Wir konnten einen signifikanten Rückgang des durchschnittlichen BMI mit steigendem COPD-Schweregrad messen, von 28,7 bis auf 24,2, deren größter Schritt vom COPD-Stadium 3 auf 4 zu verzeichnen war (26,2 auf 24,2). In den nied-

rigen Krankheitsstadien konnten wir nur einen leichten Rückgang des BMI feststellen (28,7 auf 27,0).

Die Erklärung dafür liegt nach Agusti darin, dass bei COPD-Patienten ein stärkerer Rückgang der Muskelmasse vorliegt und erst in den letzten Krankheitsstadien die Fettreserven des Körpers angegriffen werden. Daher haben Patienten in niedrigen Krankheitsstadien der Erkrankung eine erheblich reduzierte Fett-freie Masse, die sich aber nur leicht im Körpergewicht oder BMI zeigt, da sich die Fettmasse nicht oder nur wenig ändert (Agusti, 2005). Die Auswirkung der Kachexie bei COPD-Patienten kann daher nicht mit dem BMI umfassend gezeigt werden, so dass ein viel sensitiverer Parameter die Messung der Fett-freien Masse wäre. Landbo et al. zeigten, dass COPD-Patienten in niedrigeren Krankheitsstadien ( $FEV_1 > 50\%$ ) mit dem höchsten BMI auch die schlechteste Prognose hatten und Patienten mit BMI von 20 bis 25 die beste Prognose (gemessen an Mortalitätsraten). Bei COPD-Patienten in den höchsten Krankheitsstadien ( $FEV_1 < 50\%$ ) dagegen verschlechterte sich die Prognose mit abnehmendem BMI. Die COPD-Mortalität war bei COPD-Erkrankten mit einem BMI von  $< 20 \text{ kg/m}^2$  und einem  $FEV_1 < 50\%$  über zweimal so hoch im Vergleich zu den Patienten, deren BMI zwischen 20 und 25  $\text{kg/m}^2$  lag und fast siebenmal so hoch bei Patienten mit einem BMI von  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (Landbo et al., 1999).

#### **6.2.4 CRP und Blutgase**

Der deutlich über dem Referenzbereich liegende CRP-Wert von 29,9 mg/l verdeutlicht, dass die COPD in unserem Kollektiv mit einer systemischen Entzündung assoziiert ist und nährt die These zahlreicher Forscher, dass die COPD Ursache dieser Entzündung ist (Donaldson et al., 2005) (Hurst et al., 2006a, Man et al., 2006).

Dafür spricht auch, dass - ähnlich den Daten von Tkacova et al. - wir einen Anstieg des CRP-Wertes analog zu den COPD-Stadien feststellen konnten (Tkacova et al., 2007).

### 6.3 COPD-Stadien und KHK

In der Literatur wird vielfach ein Zusammenhang von KHK und COPD beschrieben. Curkendall gibt eine „Odds Ratio“ für Arrhythmie von 1,76 (1.64 - 1.89) und eine Odds Ratio von 1,61 für Angina und akuten Myokardinfarkt an (Curkendall et al., 2006).

Die Prävalenz der KHK bei COPD-Erkrankten wird dabei aber in unterschiedlichen Zahlen angegeben. Arbeiten mit großen Fallzahlen (n=45.966) (Sidney et al., 2005) und die Arbeit von Mapel et al., 2005, (n=384.888) geben aus retrospektiv ermittelten Patientendaten die Prävalenz von KHK bei COPD-Erkrankten mit 18,7% bzw. 33,6% an.

In unserer Arbeit konnte eine Gesamtprävalenz von 20,5% nachgewiesen werden, ein Wert, der dem Mittelwert der zitierten Arbeiten entspricht und die gemeinsame Methode der Datenerhebung widerspiegelt.

Die zentrale Frage der aktuellen Forschung und der vorliegenden Arbeit ist jedoch, ob die Prävalenz der KHK mit dem Schweregrad der Erkrankung der COPD ansteigt.

Fuster et al. konnten einen Anstieg sowohl der Anzahl der Patienten mit NYHA-Klasse >3 und Patienten mit einer EF<30%, als auch der Patienten mit Z. n. Myokardinfarkt mit zunehmendem Schweregrad der COPD nachweisen (Fuster et al., 2006). Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen, dass Patienten im COPD-Stadium 4 fast dreimal so häufig ein NYHA im Stadium >3 zeigten wie Patienten im COPD-Stadium 0 und fast zweimal so häufig wie im COPD-Stadium 2.

Da die Daten von Patienten gewonnen wurden, die auf eine koronare Bypass-Operation vorbereitet wurden, muss die Diagnose der KHK als gesichert gelten.

In einer anderen Studie (Steele et al., 1975), in der nur Patienten mit schwerer COPD, also im GOLD-Stadium 4, auf KHK untersucht wurden, ergab sich eine Gesamtprävalenz von 16,6% einer klinisch und/oder durch Autopsie bestätigten KHK. Diese geringe Zahl lässt jedoch nicht auf eine signifikante Steigerung der Prävalenz im Vergleich zu den niedrigeren COPD-Schweregraden schließen.

Das entspricht den Ergebnissen unserer Arbeit und der von Mannino et al., 2008: Wir konnten keinen relevanten Zusammenhang zwischen den COPD-Schweregraden und der Häufigkeit einer KHK nachweisen. Im Stadium 0 bis 2 lag die Prävalenz unserer Arbeit bei konstant ca. 23%, nur 2% höher als bei Mannino (19%). In den Endstadien der COPD (3 und 4) traten bei Maninno mit 22% geringfügig (2%) mehr KHK-Patienten auf als in unseren Daten, in denen die beiden Stadien zusammen 19,9% ausmachten.

Die Diagnose der KHK unserer Patienten kann aber nicht als gesichert angenommen werden. Hinzu kommt, dass unser Kollektiv Patienten einschloss, die möglicherweise eine noch nicht diagnostizierte, weil noch symptomlose KHK aufwiesen.

Dennoch bestätigen unsere Daten den engen Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen.

Diese enge Verbindung ist den gemeinsamen Risikofaktoren beider Erkrankungen, nämlich Zigarettenrauch, hohem Alter und der Immobilität der Patienten geschuldet. Ein weiterer Faktor, der als die treibende Kraft der Pathogenesen der KHK wie der COPD identifiziert wurde, ist die systemische Entzündung (Barnes und Celli, 2009).

## **6.4 COPD-Stadien und arterielle Hypertonie**

Die arterielle Hypertonie ist aufgrund der unterschiedlichen Medikation der Patienten und der oftmals nur kurzen Krankenhausaufenthaltsdauer eine schwer zu stellende Erkrankung. Oftmals werden die Patienten mit einer antihypertensiv wirkenden Medikation gesehen, die unter den aktuellen Bedingungen normotensiv sind, bei denen dennoch anamnestisch die Diagnose der arteriellen Hypertonie gestellt wurde. Der Blutdruck unterliegt Schwankungen, die durch die Psyche oder Medikamente ausgelöst werden können. Die arterielle Hypertonie ist in der relativ kurzen Zeit des Krankenhausaufenthaltes daher eine schwer zu validierende Diagnose, da die Patienten oftmals Stresssituationen ausgesetzt sind. Meist wird auf eine umfassende Diagnostik verzichtet und die Diagnose häufig aus den Akten oder der Anamnese des Patienten übernommen.

Es gibt Untersuchungsmethoden, die versuchen, den arteriellen Blutdruck zu objektivieren. Die arterielle Pulswellengeschwindigkeit ist ein Indikator für die verminderte Dehnbarkeit der Gefäße und korreliert mit der Schwere der arteriellen Hypertonie.

Mills et al. maßen bei 102 COPD-Erkrankten sowohl die Pulswellengeschwindigkeit als auch den radialen Blutdruck mittels Tonometrie und konnten einen direkten Zusammenhang der erhöhten Pulswellengeschwindigkeit mit erhöhtem Blutdruck nachweisen. Der diastolische (82 vs. 78 mmHg) als auch der systolische (147 vs. 132 mmHg) Blutdruck war hierbei im Vergleich zur COPD-freien Kontrollgruppe erhöht (Mills et al., 2008).

Anhand der Pulswellengeschwindigkeit konnten auch Sabit et al. und McAllister et al. in ihren Arbeiten die COPD als einen Risikofaktor für die arterielle Hypertonie identifizieren (Sabit et al., 2007, McAllister et al., 2007).

Sabit et al. zeigten, dass die durchschnittliche Pulswellengeschwindigkeit um 1m/s bei Patienten mit COPD höher war als in einem gesunden Vergleichskollektiv. McAllister et al. konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem CT-validiertem Lungenemphysem bei COPD-Erkrankten und einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit nachweisen.

Eine weitere Untersuchungsmethode, die versuchen soll, die arterielle Hypertonie zu objektivieren, ist die Flow-Mediated-Dilation (FMD). Hierbei wird die Endothel-Reaktion auf Shear-Stress gemessen, um so eine endotheliale Dysfunktion zu quantifizieren (Celermajer et al., 1992).

Dieser These widmeten sich Barr et al. und zeigten, dass die endotheliale Dysfunktion, gemessen an der Brachial-Arterie bei 107 COPD-Patienten erhöht und mit einem erniedrigtem FEV<sub>1</sub>-Wert assoziiert war (Barr et al., 2007). Diese endotheliale Dysfunktion kann aber auch multifaktoriell bedingt sein und z.B. durch Nikotin begünstigt werden.

Einschränkend an den Untersuchungsergebnissen von Bar et al. ist, dass der Großteil (60%) der Patienten keine COPD aufwies, sondern dass sich nur 9% der Patienten im Stadium 3 und 4 der COPD befanden und alle Patienten Ex-Raucher waren. Dieses Ergebnis muss also im Hinblick auf die Prävalenz bei COPD-Erkrankten differenziert betrachtet werden. Speziell die Abhängigkeit zum FEV<sub>1</sub>-Wert kann durch das Rauchen bedingt sein.

Unsere Daten der arteriellen Hypertonie bei COPD-Erkrankten unterschieden sich statistisch nicht signifikant innerhalb der COPD-Gruppen, was den oben genannten Ergebnissen von McAllister entspricht. Eine weitere Aussage unserer Daten ist, dass die arterielle Hypertonie mit 71% die häufigste Begleiterkrankung in unserem Kollektiv darstellt. Im Vergleich zur Prävalenz aller Deutschen im Alter von 35 bis 64 Jahren von 55,3% ist dieser Wert als hoch einzuordnen (Stamler et al., 1993). Das kann zeigen, dass die COPD ein Risikofaktor für die Hypertonie darstellt, andererseits kann diese enge Verbindung aber auch an den gemeinsamen Risikofaktoren wie Rauchen liegen.

## **6.5 COPD-Stadien und Hyperlipoproteinämie**

Es sind wenig Arbeiten zu finden, die sich mit Hyperlipoproteinämie und COPD auseinandersetzen. Basili et al. untersuchten an 90 COPD-Patienten die Serum-Spiegel von HDL, LDL, Cholesterin und Triglyceriden und verglichen sie mit 90 Patienten ohne COPD. Die Forscher konnten keinen Unterschied in den Serumspiegeln innerhalb der beiden Gruppen finden (Basili et al., 1999).

Marquis et al., die COPD-Erkrankte im Hinblick auf die Prävalenz des metabolischen Syndroms untersuchten, fanden dabei Zahlen von 47,0% im Gegensatz zu nur 21% in der Kontrollgruppe ohne COPD. Bei der Interpretation der Daten muss die Definition des metabolischen Syndroms beachtet werden, denn hier werden auch neben den Blutwerten der Hyperlipoproteinämie Parameter wie Bauchumfang, Blutdruck und Blutglukose untersucht, die ursächlich für den Unterschied in den Prävalenzen sein können (Marquis et al., 2005).

In der vorliegenden Studie wurde in der COPD-Gruppe 1 ein viermal häufigeres Auftreten der Hyperlipoproteinämie im Vergleich zu den übrigen Gruppen gemessen. Diesbezüglich ließ sich in den statistischen Berechnungen eine Signifikanz errechnen.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl und unter Berücksichtigung der vorliegenden Literatur sowie der Ergebnisse der übrigen COPD-Gruppen muss von einem falsch positiven Ergebnis ausgegangen werden. Insgesamt müsste dieses Ergebnis, um eine sichere Aussage treffen zu können, in einer größeren Fallzahl re-evaluiert werden.

In den Daten von Watz et al. konnten kein signifikanter Unterschied des Nachweises einer Hyperlipoproteinämie innerhalb der COPD-Gruppen gefunden werden. Dieses Ergebnis, unter Berücksichtigung des gering aussagekräftigen Ergebnisses der COPD-Gruppe 1 in unserer Datenbank, deckt sich mit unseren Berechnungen. In einer zusammenfassenden Bewertung ergibt sich kein belastbarer Beweis dafür, dass ein Zusammenhang zwischen dem COPD-Stadium und der Hyperlipoproteinämie vorliegt.

## **6.6 COPD-Stadien und embolische Ereignisse**

Die systemische Entzündung, die bei COPD-Erkrankten gemessen an zirkulierendem CRP im Vergleich zu nicht COPD-Erkrankten unabhängig vom Raucherverhalten erhöht ist (Gan et al., 2004b), hat Auswirkungen auf die Blutgefäße. Sie trägt zur Plaque-Formation, zur Plaque-Instabilität und Ruptur bei (Sin und Man, 2005).

Auch andere Biomarker der systemischen Entzündung, wie z.B. Plasma Fibrinogen, war bei COPD-Erkrankten bei den Daten von Gan et al. im Vergleich zu Gesunden um 0,37g/L erhöht. Analog dazu konnten Danesh et al., 2005, in ihrer epidemiologischen Studie eine Verbindung der systemischen Entzündung mit Arteriosklerose nachweisen. Diese Entzündung scheint sich sogar bei Exazerbation zu erhöhen (Hurst et al., 2006). Auch Wedzicha et al., 2000, folgerten aus der Erhöhung des Plasma Fibrinogen Spiegels bei COPD-Erkrankten, speziell bei Exazerbation, dass sich die Hämostase verändert und so schließlich zur Thrombose führt.

Rizkallah et al., 2009, gaben eine Prävalenz von 19,9% bei COPD-Erkrankten für Pulmonale Embolien an. Für Patienten, deren COPD exazerbierte und die deshalb stationär behandelt werden mussten, war die Prävalenz noch höher (24,7%). Winter et al., 1983, ermittelten in ihrer Arbeit, dass 44,8% ihrer 29 Patienten mit exazerbierter COPD eine tiefe Beinvenenthrombose hatten, die bei 9 ein akutes Risiko für eine pulmonale Embolie bedeutete, da sie proximal des Knies lag.

Die Ergebnisse unserer Arbeit ergeben eine Gesamtprävalenz mit 10,7%. Das ist im Vergleich zur oben aufgeführten Datenlage gering. Es muss aber berücksichtigt werden, dass keiner der Patienten im COPD-Stadium 0 eine Embolie zeigte und die Gruppe mit nur 9 Patienten im Ver-



gleich zu den anderen Gruppen stark unterrepräsentiert ist. Somit ist der Wert von 0% nicht aussagekräftig.

Es lässt sich aber aus unseren Daten entnehmen, dass sich die Prävalenz der embolischen Ereignisse nicht mit dem COPD-Schweregrad verändert. Das unterstreicht die Arbeit von Schonhofer und Kohler, 1998, die weder den FEV<sub>1</sub>-Wert noch den Grad der Dispnoe bei seinen COPD-Patienten als Risikofaktor für eine tiefe Beinvenenthrombose ausmachen konnte, wohl aber die Exazerbation der Erkrankung.

Die oben angeführten Arbeiten lassen also vielmehr darauf schließen, dass nicht der COPD-Schweregrad, sondern die Exazerbation ein erheblicher Risikofaktor für die Entstehung einer Thrombose oder einer pulmonalen Embolie ist.

## **6.7 COPD-Stadien und Diabetes mellitus**

Nach den Ergebnissen zweier Studien reicht die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 bei COPD-Erkrankten von 5% (van Manen et al., 2001) bis 12% (Mapel et al., 2000), wobei in beiden Studien ebenfalls Patienten mit allergischem Asthma bronchiale eingeschlossen wurden.

Eine Arbeit von Rana et al., 2004, zeigte, dass Patienten mit COPD im Vergleich zu Gesunden ein 1,8-fach erhöhtes Risiko haben, an Diabetes mellitus zu erkranken, wohingegen das Risiko bezüglich Asthma für Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht erhöht war. Dies ist ein Hinweis dafür, dass die anfangs aufgeführten Prävalenzen für Diabetes mellitus bei Vorliegen einer COPD nach oben korrigiert werden müssen.

Die Gesamtprävalenz für Diabetes mellitus in unseren Daten betrug 21,4%. Dieses Ergebnis entspricht annähernd den Daten der Arbeit von Almagro et al., 2009, die eine Prävalenz von 26% aus seinen 398 Patienten mit COPD errechnete.

Die Ursache für den Zusammenhang zwischen COPD und Diabetes mellitus wird vielfach diskutiert, konnte aber noch nicht gefunden werden (Barnes und Celli, 2009).

Ein möglicher Grund könnte die geringe systemische Wirkung der schon im Initialstadium bei Asthmatikern und in höheren Stadien bei COPD-Erkrankten inhalativ angewandten Corticosteroide haben.

Asthmatiker haben aber, wie oben ausgeführt, kein erhöhtes Risiko für Diabetes, andererseits tritt Diabetes schon erhöht in den COPD-Stadien 0 bis 2 auf, in denen noch keine inhalativen Steroide verschrieben werden.

Das ist auch aus unseren Daten ersichtlich, in denen Patienten im COPD-Stadium 1 mit 33% am häufigsten Diabetes mellitus aufwiesen. Die Daten von Mannino, der die höchste Prävalenz seiner Patienten von 14,9% für Diabetes mellitus im Stadium 0 der COPD errechnete und die von Fuster et al., die jeweils 34% Diabetes-Patienten im COPD-Stadium 1 und 2 im Vergleich zu nur 17,1% im COPD-Stadium 4 errechneten, belegen, dass die These, die Kausalität der Verbindung bei der inhalativen Steroideinnahme zu finden, verworfen werden muss.

Daher ist wahrscheinlich die Verbindung in der Entstehung der beiden Krankheiten zu finden. Arbeiten zeigten, dass erhöhte Spiegel von Entzündungsmarkern, wie CRP, IL-6 und TNF-alpha, mit der Entstehung von Diabetes mellitus verbunden werden konnten (Festa et al., 2002; Pradhan et al., 2001; Hu et al., 2004; Hotamisligil, 1999), was die Theorie von der systemischen Entzündung als gemeinsame Grundlage der Pathogenese bekräftigt.

## **6.8 COPD-Stadien und Osteoporose**

Ein häufig anzutreffendes Phänomen bei COPD-Patienten ist nach zahlreichen Studienergebnissen die reduzierte Knochendichte.

Sin et al., 2003, fanden eine vermehrte Osteopenie bei 30% der Patienten im COPD-Stadium 2 und bis zu 70% der Patienten im COPD-Stadium 3. Das Risiko für eine Osteoporose war in dieser Studie im Vergleich zur Kontrollgruppe 2,1-mal so hoch bei Patienten mit COPD-Stadium 3 und 2,4-mal so hoch bei Patienten im COPD-Stadium 3.

Die Geschlechterverteilung der COPD-Patienten aus diesen Daten ergab für Osteopenie 60% bei Männern und 76% bei Frauen, die Osteoporose dagegen 10% bei Männern und 33% bei Frauen.

Prävalenzen in höherer Größenordnung geben Jorgensen et al., 2007, an. 68% ihrer Studienteilnehmer hatten Osteoporose oder Osteopenie, wobei alle 62 Patienten an einer COPD im Stadium 3 und 4 litten, deren durchschnittlicher FEV<sub>1</sub>-Wert 31,4% betrug.

Diese Assoziation von schwerer COPD und Osteoporose konnte auch in unseren Daten erkannt werden. Auch wenn der Anstieg über die Schweregrade statistisch nicht als signifikant berechnet werden konnte, entspricht die Verdoppelung der Prävalenz vom Stadium COPD 2 (12,4%) auf Stadium COPD 4 (23,2%) den oben genannten Daten. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass in unseren Daten keiner aus der COPD-Gruppe 1 an Osteoporose erkrankt war und die Gruppe mit nur 9 Patienten relativ klein war.

Bei der Geschlechterverteilung unserer Patientengruppe zeigte sich wie in den zitierten Arbeiten, dass doppelt so viele Frauen Osteoporose aufwiesen wie Männer.

Genaue Ergebnisse der Knochendichtemessung lagen uns nicht vor, so dass die Prävalenz der Osteopenie der COPD-Patienten aus unseren Daten nicht berechnet werden konnte.

De Vries et al., 2005, errechneten in ihrer Arbeit mit 108.754 Patienten ein 1,61-faches erhöhtes Risiko für Knochenbrüche bei COPD-Erkrankten. Noch höher ist das Risiko für Vertebralbrüche, das bei COPD-Erkrankten um den Faktor 4-8 gegenüber dem statistischen Durchschnitt erhöht war. Daher musste auch in unserem Kollektiv mit einem höheren Risiko von Knochenbrüchen gerechnet werden.

Der nachgewiesene Zusammenhang beider Erkrankungen kann wiederum aus gemeinsamen Risikofaktoren wie Rauchen und Bewegungsmangel resultieren, aber auch an der höheren Einnahme von Steroiden oder dem Vitamin-D-Mangel bei COPD-Erkrankten liegen (Biskobing, 2002).

## **6.9 Anzahl der stationären Aufnahmen bei verschiedenen COPD-Stadien**

In der Analyse unserer Daten wurde evaluiert, ob die Hospitalisationsrate mit dem Schweregrad der COPD ansteigt. Analog zu Lusuardi et al., 2008, Garcia-Aymerich et al., 2001, und Niewoehner et al., 2007, konnten wir einen signifikanten Zusammenhang von Krankenhausauf-

nahmen COPD-Erkrankter und dem COPD-Schweregrad nach GOLD bzw. dem FEV<sub>1</sub>-Wert nachweisen.

Lusuardi et al. konnten in ihren Daten zeigen, dass Patienten im Stadium 4 ein 2,6-fach höheres Risiko hatten ins Krankenhaus eingewiesen zu werden als Patienten im COPD-Stadium 2.

Unsere Daten müssen im Vergleich aber differenziert beurteilt werden. Da alle unsere Patienten mindestens einmal in das Krankenhaus aufgenommen wurden, um überhaupt in unsere Studie eingeschlossen zu werden, errechneten wir die Anzahl der Patienten, die mindestens ein weiteres Mal in das Krankenhaus kamen.

In unseren Daten konnte dennoch ein 1,4-fach höheres Risiko für mindestens eine Wiederaufnahme bei COPD-4-Patienten im Vergleich zu COPD-2-Patienten errechnet werden.

Dies erweitert die oben genannten Daten und zeigt, dass sich die Wiederaufnahmen genauso wie die Erstaufnahmen signifikant von dem COPD-Schweregrad abhängen.

So ist das Risiko für einen COPD-4-erkrankten Patienten für die Erstaufnahme 2,6-mal so hoch und für eine weitere Aufnahme 1,4-mal so hoch wie für einen COPD-2-Erkrankten.

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass wir nicht ausschließen können, dass Patienten, die laut unseren Daten nur einmal in das Krankenhaus kamen, nicht irgendwo anders stationär behandelt wurden.

## 7. Zusammenfassung

Die COPD ist eine Erkrankung mit hoher Prävalenz, die in den nächsten Jahren weiter zunehmen wird. Aufgrund der ausgeprägten klinischen Symptomatik, der hohen Mortalitätsrate und des stetig steigenden Alters in der Bevölkerung wird die COPD aus gesundheits- und sozio-ökonomischen Gründen in den nächsten Jahren immer mehr an Bedeutung gewinnen. Daher ist eine Risikostratifizierung der Erkrankung COPD nicht nur für die Betroffenen von starker Bedeutung.

In der Robert-Koch-Klinik, dem Thoraxzentrum des Klinikums St. Georg Leipzig und Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig wurden vom 01.01.2002 bis zum 01.03.2009 insgesamt 366 Patienten mit COPD in die Studie aufgenommen, nach international anerkannten Leitlinien in Schweregrade eingeteilt und retrospektiv hinsichtlich ihrer Begleiterkrankungen analysiert.

Ziel der Arbeit war eine Evaluation von bedeutsamen Begleiterkrankungen der COPD. Dabei wurden die Häufigkeiten und Arten der Begleiterkrankungen in Zusammenhang mit den Schweregraden der COPD und deren Auswirkungen auf die Hospitalisationsrate untersucht und die Frage beantwortet, ob und wenn ja welche Risikofaktoren für das Erwerben der Begleiterkrankungen eine Rolle spielen.

Das vorliegende Kollektiv war im Mittel  $62,7 \pm 9,6$  Jahre alt, bestand zu 64% aus Männern und hatte einen BMI von im Mittel  $26,1 \pm 5,9$ . Die Patienten waren überwiegend Raucher oder Ex-Raucher. Als Begleiterkrankungen wurden die KHK mit 20,5%, die arterielle Hypertonie mit 58,5%, die Hyperlipoproteinämie mit 11,7%, der Diabetes Mellitus mit 21,4%, embolische Ereignisse mit 10,7% und die Osteoporose mit 15,3% nachgewiesen. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurden 75,4% ein weiteres Mal in das Krankenhaus stationär aufgenommen.

Nur bei der Begleiterkrankung Hyperlipoproteinämie ließ sich eine statistisch signifikante Assoziation mit den COPD-Schweregraden nachweisen. Bei der Anzahl der Wiederaufnahmen ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Schweregrad der COPD-Erkrankung. Eine inverse Assoziation konnte zwischen dem BMI und dem ansteigenden COPD-Schweregrad

berechnet werden. Das Geschlecht, das CRP und das Raucherverhalten konnten dagegen statistisch nicht mit dem steigenden Schweregrad der Erkrankung assoziiert werden.

Im Einklang mit der aktuellen Literatur ließ sich in unseren Daten eine hohe Prävalenz bei Erkrankten mit COPD hinsichtlich der Begleiterkrankungen KHK, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Osteoporose nachweisen. Es ließ sich kein erhöhtes Auftreten der Anzahl von embolischen Ereignissen bei COPD-Erkrankten feststellen. Nur bei der Osteoporose konnte eine ansteigende Prävalenzhäufigkeit in den COPD-Stadien erkannt werden, die allerdings nicht statistisch signifikant war.

Die Anzahl der stationären Wiederaufnahmen stiegen dagegen statistisch signifikant analog zum Schweregrad der COPD-Erkrankung an, während sich der Schweregrad der COPD invers zum BMI verhielt.

In einer zusammenfassenden Bewertung konnte diese Arbeit den Zusammenhang zwischen der COPD und der Häufigkeit der aufgeführten Begleiterkrankungen zeigen. Es wurde dokumentiert, dass Patienten mit COPD für die untersuchten Begleiterkrankungen eine starke Prädisposition haben. Die Osteoporose, der BMI und die Hospitalisationsrate scheinen mit dem Schweregrad der COPD zusammenzuhängen, so dass insbesondere hinsichtlich dieser genannten Faktoren ein systematisches Screening erfolgen sollte. Die Erkenntnis der engen Beziehung der Begleiterkrankungen, insbesondere die mit dem Schweregrad zunehmende Prävalenz der Osteoporose, spielt in der Prävention COPD-Erkrankter und für deren Prognose eine große Rolle, da durch frühe Therapie Sekundärschäden verhindert werden könnten.

Dies Arbeit zeigt, dass die COPD, unter Berücksichtigung der steigenden Morbidität der Grunderkrankung und der mit ihr verbundenen Begleiterkrankungen sowie der steigenden sozioökonomischen Kosten durch vermehrte Krankenhausaufenthalte, in Zukunft ein zentrales Thema in der Medizin werden wird und verdeutlicht die Forderung nach weiterer Forschung auf diesem Gebiet.

## 8. Literaturverzeichnis

- AGUSTI, A. G. 2005. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2, 367-70; discussion 371-2.
- ALMAGRO, P., LOPEZ GARCIA, F., CABRERA, F., MONTERO, L., MORCHON, D., DIEZ, J. & SORIANO, J. 2009. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med*.
- ALMAGRO, P., LOPEZ GARCIA, F., CABRERA, F., MONTERO, L., MORCHON, D., DIEZ, J. & SORIANO, J. 2010. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med*, 104, 253-9.
- ANTHONISEN, N. R., CONNETT, J. E. & MURRAY, R. P. 2002. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 675-9.
- ANTONELLI-INCALZI, R., IMPERIALE, C., BELLIA, V., CATALANO, F., SCICILONE, N., PISTELLI, R., RENGO, F. & INVESTIGATORS., S. 2003. Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? *Eur Respir J*, 22, 444-449.
- BARNES, P. J. 2004. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev*, 56, 515-48.
- BARNES, P. J. & CELLI, B. R. 2009. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, 33, 1165-85.
- BARR, R. G., MESIA-VELA, S., AUSTIN, J. H., BASNER, R. C., KELLER, B. M., REEVES, A. P., SHIMBO, D. & STEVENSON, L. 2007. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 176, 1200-7.
- BASILI, S., FERRONI, P., VIERI, M., CARDELLI, P., CECI, F., PARADISO, M., LABBADIA, G., GAZZANIGA, P. P., CORDOVA, C. & ALESSANDRI, C. 1999. Lipoprotein(a) serum levels in patients affected by chronic obstructive pulmonary disease. *Atherosclerosis*, 147, 249-52.
- BISKOBING, D. M. 2002. COPD and osteoporosis. *Chest*, 121, 609-20.
- BONIFER, R. 2009. COPD-Prävalenz in der Hausarztpraxis. *Ars Medici* 11, 466 ff.
- BUIST, A., MCBURNIE, M., VOLLMER, W., GILLESPIE, S., BURNEY, P., MANNINO, D., AM., M., SULLIVAN, S., LEE, T., WEISS, K., JENSEN, R., MARKS, G., GULSVIK, A., NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, E. & GROUP, B. C. R. 2007. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 370, 741-50.
- BURGEL, P. R. & NADEL, J. A. 2004. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax*, 59, 992-6.
- CASADEVALL, C., CORONELL, C., RAMIREZ-SARMIENTO, A., MARTINEZ-LLORENS, J., BARREIRO, E., OROZCO-LEVI, M. & GEA, J. 2007. Upregulation of Pro-Inflammatory Cytokines in the Intercostal Muscles of COPD Patients. *Eur Respir J* 30, 701-707.
- CELERMAJER, D. S., SORENSEN, K. E., GOOCH, V. M., SPIEGELHALTER, D. J., MILLER, O. I., SULLIVAN, I. D., LLOYD, J. K. & DEANFIELD, J. E. 1992. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340, 1111-5.

- CELLI, B. R., MAC NEE, W. & MEMBERS, A. C. 2004. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD, a summary of the ATS/ETS position papaer. *Eur. Resp J.*, 23, 932ff.
- CELLI, B. R. & MACNEE, W. 2004. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*, 23, 932-46.
- CREUTZBERG, E. C., SCHOLS, A. M., BOTHMER-QUAEDVLIEG, F. C. & WOUTERS, E. F. 1998. Prevalence of an elevated resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in relation to body composition and lung function. *Eur J Clin Nutr*, 52, 396-401.
- CURKENDALL, S. M., DELUISE, C., JONES, J. K., LANES, S., STANG, M. R., GOEHRING, E., JR. & SHE, D. 2006. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*, 16, 63-70.
- DANESH, J., LEWINGTON, S., THOMPSON, S. G., LOWE, G. D., COLLINS, R., KOSTIS, J. B., WILSON, A. C., FOLSOM, A. R., WU, K., BENDERLY, M., GOLDBOURT, U., WILLEIT, J., KIECHL, S., YARNELL, J. W., SWEETNAM, P. M., ELWOOD, P. C., CUSHMAN, M., PSATY, B. M., TRACY, R. P., TYBJAERG-HANSEN, A., HAVERKATE, F., DE MAAT, M. P., FOWKES, F. G., LEE, A. J., SMITH, F. B., SALOMAA, V., HARALD, K., RASI, R., VAHTERA, E., JOUSILAHTI, P., PEKKANEN, J., D'AGOSTINO, R., KANNEL, W. B., WILSON, P. W., TOFLER, G., AROCHA-PINANGO, C. L., RODRIGUEZ-LARRALDE, A., NAGY, E., MIJARES, M., ESPINOSA, R., RODRIQUEZ-ROA, E., RYDER, E., DIEZ-EWALD, M. P., CAMPOS, G., FERNANDEZ, V., TORRES, E., MARCHIOLI, R., VALAGUSSA, F., ROSENGREN, A., WILHELMSSEN, L., LAPPAS, G., ERIKSSON, H., CREMER, P., NAGEL, D., CURB, J. D., RODRIGUEZ, B., YANO, K., SALONEN, J. T., NYSSONEN, K., TUOMAINEN, T. P., HEDBLAD, B., LIND, P., LOEWEL, H., KOENIG, W., MEADE, T. W., COOPER, J. A., DE STAVOLA, B., KNOTTENBELT, C., MILLER, G. J., BAUER, K. A., ROSENBERG, R. D., SATO, S., KITAMURA, A., NAITO, Y., PALOSUO, T., DUCIMETIERE, P., AMOUYEL, P., ARVEILER, D., EVANS, A. E., FERRIERES, J., JUHAN-VAGUE, I., BINGHAM, A., SCHULTE, H., ASSMANN, G., CANTIN, B., LAMARCHE, B., DESPRES, J. P., DAGENAIS, G. R., TUNSTALL-PEDOE, H., WOODWARD, M., BEN-SHLOMO, Y., DAVEY SMITH, G., PALMIERI, V., YEH, J. L., RUDNICKA, A., RIDKER, P., RODEGHIRO, F., TOSETTO, A., SHEPHERD, J., FORD, I., et al. 2005. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*, 294, 1799-809.
- DE G, I., DONAHOE, M., CALHOUN, W., MANCINO, J. & ROGERS, R. 1996. Elevated TNF-Alpha Production by Peripheral Blood Monocytes of Weight-Losing COPD Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153, 633-637.
- DE TORRES, J. P., CORDOBA-LANUS, E., LOPEZ-AGUILAR, C., MUROS DE FUENTES, M., MONTEJO DE GARCINI, A., AGUIRRE-JAIME, A., CELLI, B. R. & CASANOVA, C. 2006. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J*, 27, 902-7.
- DE VRIES, F., VAN STAA, T. P., BRACKE, M. S., COOPER, C., LEUFKENS, H. G. & LAMMERS, J. W. 2005. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. *Eur Respir J*, 25, 879-84.
- DONALDSON, G. C., SEEMUNGAL, T. A., PATEL, I. S., BHOWMIK, A., WILKINSON, T. M., HURST, J. R., MACCALLUM, P. K. & WEDZICHA, J. A. 2005. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*, 128, 1995-2004.



- EKBERG-ARONSSON, M., PEHRSSON, K., NILSSON, J. A., NILSSON, P. M. & LOFDAHL, C. G. 2005. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res*, 6, 98.
- FABBRI, L. & RABE, K. 2007. From COPD to Chronic Systemic Inflammatory Syndrome? *Lancet*, 370, 797-799.
- FESTA, A., D'AGOSTINO, R., JR., TRACY, R. P. & HAFFNER, S. M. 2002. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*, 51, 1131-7.
- FLENLEY, D. C. 1990. Diagnosis and follow-up of emphysema. *Eur Respir J Suppl*, 9, 5s-8s.
- FUSTER, R. G., ARGUDO, J. A., ALBAROVA, O. G., SOS, F. H., LOPEZ, S. C., CODONER, M. B., MINANO, J. A. & ALBARRAN, I. R. 2006. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29, 202-9.
- GAN, W., MAN, S., SENTHILSELVAN, A. & SIN, D. 2004a. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, Jul;59, 574-80.
- GAN, W. Q., MAN, S. F., SENTHILSELVAN, A. & SIN, D. D. 2004b. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, 59, 574-80.
- GARCIA-AYMERICH, J., MONSO, E., MARRADES, R. M., ESCARRABILL, J., FELEZ, M. A., SUNYER, J. & ANTO, J. M. 2001. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med*, 164, 1002-7.
- GILLISSEN, A. 1993. Oxidantien and der protektive Effekt von Glutathion. *Atemw-Lungenkrkh*, 19, 225-231.
- GILLISSEN, A. & RASCHE, K. 2006. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD). *Med. Klinik*, 101, 559-570.
- HALBERT, R. J. 2006. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 28, 523f.
- HANSELL, A., WALK, J. & SORIANO, J. 2003. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J*, 22, 809ff.
- HOLGUIN, F., FOLCH, E., REDD, S. C. & MANNINO, D. M. 2005. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest*, 128, 2005-11.
- HOTAMISLIGIL, G. S. 1999. The role of TNFalpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med*, 245, 621-5.
- HU, F. B., MEIGS, J. B., LI, T. Y., RIFAI, N. & MANSON, J. E. 2004. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*, 53, 693-700.
- HURST, J. R., DONALDSON, G. C., PERERA, W. R., WILKINSON, T. M., BILELLO, J. A., HAGAN, G. W., VESSEY, R. S. & WEDZICHA, J. A. 2006a. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 174, 867-74.
- HURST, J. R., PERERA, W. R., WILKINSON, T. M., DONALDSON, G. C. & WEDZICHA, J. A. 2006b. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 173, 71-8.
- JORGENSEN, N. R., SCHWARZ, P., HOLME, I., HENRIKSEN, B. M., PETERSEN, L. J. & BACKER, V. 2007. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med*, 101, 177-85.
- KONIETZKO, N. & FABEL, H. 2000 *Weißbuch Lunge Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York*.

- LANDBO, C., PRESCOTT, E., LANGE, P., VESTBO, J. & ALMDAL, T. P. 1999. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 160, 1856-61.
- LOKKE, A., SCHARLING, H., VESTBO, J. & LANGE, P. 2005. Developing COPD: a 25 year follow-up study of the general population. *Eur Respir J*, 26, 434 f.
- LUSUARDI, M., LUCIONI, C., DE BENEDETTO, F., MAZZI, S., SANGUINETTI, C. M. & DONNER, C. F. 2008. GOLD severity stratification and risk of hospitalisation for COPD exacerbations. *Monaldi Arch Chest Dis*, 69, 164-9.
- MAN, S. F., CONNETT, J. E., ANTHONISEN, N. R., WISE, R. A., TASHKIN, D. P. & SIN, D. D. 2006. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 61, 849-53.
- MANNINO, D. M. 2002. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest*, 121, 121S-126S.
- MANNINO, D. M., THORN, D., SWENSEN, A. & HOLGUIN, F. 2008. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*, 32, 962-9.
- MAPEL, D. W., DEDRICK, D. & DAVIS, K. 2005. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991-1999. *COPD*, 2, 35-41.
- MAPEL, D. W., HURLEY, J. S., FROST, F. J., PETERSEN, H. V., PICCHI, M. A. & COULTAS, D. B. 2000. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med*, 160, 2653-8.
- MARQUIS, K., MALTAIS, F., DUGUAY, V., BEZEAU, A. M., LEBLANC, P., JOBIN, J. & POIRIER, P. 2005. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*, 25, 226-32; discussion 233-4.
- MCALLISTER, D. A., MACLAY, J. D., MILLS, N. L., MAIR, G., MILLER, J., ANDERSON, D., NEWBY, D. E., MURCHISON, J. T. & MACNEE, W. 2007. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 176, 1208-14.
- MILLS, N. L., MILLER, J. J., ANAND, A., ROBINSON, S. D., FRAZER, G. A., ANDERSON, D., BREEN, L., WILKINSON, I. B., MCENIERY, C. M., DONALDSON, K., NEWBY, D. E. & MACNEE, W. 2008. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*, 63, 306-11.
- NIEWOEHNER, D. E., LOKHNYGINA, Y., RICE, K., KUSCHNER, W. G., SHARAFKHANEH, A., SAROSI, G. A., KRUMPE, P., PIEPER, K. & KESTEN, S. 2007. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest*, 131, 20-8.
- OWEN, C. A. 2005. Proteinases and oxidants as targets in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2, 373-85; discussion 394-5.
- PAUWELS, R. 2001. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. Respir. Crit. Care Med*, 163, 1256f.
- PEREIRA, E. D., PINTO, R., ALCANTARA, M., MEDEIROS, M. & MOTA, R. M. 2009. Influence of respiratory function parameters on the quality of life of COPD patients. *J Bras Pneumol*, 35, 730-6.
- PRADHAN, A. D., MANSON, J. E., RIFAI, N., BURING, J. E. & RIDKER, P. M. 2001. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 286, 327-34.

- PRESCOTT, E., BJERG, A. M., ANDERSEN, P. K., LANGE, P. & VESTBO, J. 1997. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J*, 10, 822-7.
- RANA, J. S., MITTLEMAN, M. A., SHEIKH, J., HU, F. B., MANSON, J. E., COLDITZ, G. A., SPEIZER, F. E., BARR, R. G. & CAMARGO, C. A., JR. 2004. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 27, 2478-84.
- RIZKALLAH, J., MAN, S. F. & SIN, D. D. 2009. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*, 135, 786-93.
- RODRIGUEZ ROISIN, R. & RABE, K., F. 2008. GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) Report 2008 *GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE*, ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)).
- SABIT, R., BOLTON, C. E., EDWARDS, P. H., PETTIT, R. J., EVANS, W. D., MCENIERY, C. M., WILKINSON, I. B., COCKCROFT, J. R. & SHALE, D. J. 2007. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 175, 1259-65.
- SCHONHOFER, B. & KOHLER, D. 1998. Prevalence of deep-vein thrombosis of the leg in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 65, 173-7.
- SIDNEY, S., SOREL, M., QUESENBERRY, C. P., JR., DELUISE, C., LANES, S. & EISNER, M. D. 2005. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*, 128, 2068-75.
- SILVERMAN, E. K., PALMER, L. J., MOSLEY, J. D., BARTH, M., SENTER, J. M., BROWN, A., DRAZEN, J. M., KWIATKOWSKI, D. J., CHAPMAN, H. A., CAMPBELL, E. J., PROVINCE, M. A., RAO, D. C., REILLY, J. J., GINNS, L. C., SPEIZER, F. E. & WEISS, S. T. 2002. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet*, 70, 1229-39.
- SIN, D. D., MAN, J. P. & MAN, S. F. 2003. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med*, 114, 10-4.
- SIN, D. D. & MAN, S. F. 2005. Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol*, 83, 8-13.
- SORIANO, J., MAIER, W., EGGER, P., VISICK, G., THAKRAR, B., SYKES, J. & PRIDE, N. 2000. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax*, 55, 789ff.
- STAMLER, J., STAMLER, R. & NEATON, J. D. 1993. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med*, 153, 598-615.
- STEELE, P., ELLIS, J. H., VAN DYKE, D., SUTTON, F., CREAGH, E. & DAVIES, H. 1975. Left ventricular ejection fraction in severe chronic obstructive airways disease. *Am J Med*, 59, 21-8.
- TERZANO, C., CONTI, V., DI STEFANO, F., PETROIANNI, A., CECCARELLI, D., GRAZIANI, E., MARIOTTA, S., RICCI, A., VITARELLI, A., PUGLISI, G., DE VITO, C., VILLARI, P. & ALLEGRA, L. 2010. Comorbidity, Hospitalization, and Mortality in COPD: Results from a Longitudinal Study. *Lung*.
- THURLBECK, W. M. 1984. The pathobiology and epidemiology of human emphysema. *J Toxicol Environ Health*, 13, 323-43.
- TKACOVA, R., KLUCHOVA, Z., JOPPA, P., PETRASOVA, D. & MOLCANYIOVA, A. 2007. Systemic inflammation and systemic oxidative stress in patients with acute exacerbations of COPD. *Respir Med*, 101, 1670-6.

- VAN DURME, Y. M., VERHAMME, K. M., STIJNEN, T., VAN ROOIJ, F. J., VAN POTTENBERGE, G. R., HOFMAN, A., JOOS, G. F., STRICKER, B. H. & BRUSSELLE, G. G. 2009. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest*, 135, 368-77.
- VAN MANEN, J. G., BINDELS, P. J., CJ, I. J., VAN DER ZEE, J. S., BOTTEMA, B. J. & SCHADE, E. 2001. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol*, 54, 287-93.
- VAN MANEN, J. G., BINDELS, P. J., DEKKER, F. W., BOTTEMA, B. J., VAN DER ZEE, J. S., IJZERMANS, C. J. & SCHADE, E. 2003. The influence of COPD on health-related quality of life independent of the influence of comorbidity. *J Clin Epidemiol*, 56, 1177-84.
- VIEGI, G., SCOGNAMIGLIO, A., BALDACCI, S., PISTELLI, F. & CARROZZI, L. 2001. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration*, 68, 4-19.
- VOGELMEIER, C., BUHL, R., CRI, C., GILLISSEN, A., KARDOS, P., KÖHLER, D., MAGNUSSEN, H., MORR, H., NOWAK, D., PFEIFFER-KASCHA, D., PETRO, W., RABE, K., SCHULTZ, K., SITTE, H., TESCHLER, H., WELTE, T., WETTENGEL, R. & WORTH, H. 2007. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie*, e1-e40.
- WALTER, R. E., WILK, J. B., LARSON, M. G., VASAN, R. S., KEANEY, J. F., JR., LIPINSKA, I., O'CONNOR, G. T. & BENJAMIN, E. J. 2008. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study. *Chest*, 133, 19-25.
- WEDZICHA, J. A., SEEMUNGAL, T. A., MACCALLUM, P. K., PAUL, E. A., DONALDSON, G. C., BHOWMIK, A., JEFFRIES, D. J. & MEADE, T. W. 2000. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost*, 84, 210-5.
- WINTER, J. H., BUCKLER, P. W., BAUTISTA, A. P., SMITH, F. W., SHARP, P. F., BENNETT, B. & DOUGLAS, A. S. 1983. Frequency of venous thrombosis in patients with an exacerbation of chronic obstructive lung disease. *Thorax*, 38, 605-8.
- WOLKOVE, N., DAJCZMAN, E., COLACONE, A. & KREISMAN, H. 1989. The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest*, 96, 1247-51.
- ZIELINSKI, J., MACNEE, W., WEDZICHA, J., AMBROSINO, N., BRAGHIROLI, A., DOLENSKY, J., HOWARD, P., GORZELAK, K., LAHDENSUO, A. & STROM, K. 1997. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis*, 52, 43ff.

## **9. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. A. Gillissen danke ich für die Überlassung des interessanten Themas sowie die gute fachliche Unterstützung und die jederzeit freundliche Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Ich bedanke mich außerdem auch für seine stets konstruktive Kritik und die Zeit, die er mir während der Zusammenarbeit geopfert hat. Durch seine Anleitungen wurde mir ein Zugang zum wissenschaftlichen Arbeiten ermöglicht.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, die mir stets alle nur erdenkliche Unterstützung geboten haben. Sie haben mir durch meine Ausbildung und ihre Fürsorge meinen beruflichen Werdegang ermöglicht. Ohne ihre Unterstützung in allen Lebenslagen wäre diese Arbeit nie entstanden.

## **10. Erklärung über die eigenständige Verfassung der Arbeit**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

## 11. Lebenslauf

Sebastian Klaus Otto Hellmann

\* 14. 03. 1982 in Starnberg

### 1. Ausbildung :

- 09 / 1998 – 09 / 2001 International Baccalaureate, Malvern College, England
- 09 / 2002 – 09 / 2004 Semmelweis-Universität Budapest, Ungarn
- Erstes Staatsexamen der Humanmedizin
- 10 / 2004 – 02 / 2005 Martin-Luther-Universität Halle (Saale)
- 04 / 2005 – 12 / 2008 Universität Leipzig
- Zweites Staatsexamen der Humanmedizin

### 2. Berufserfahrung

- 04 – 07 / 2008 PJ Anästhesie, Universitätsklinikum Leipzig
- Neurochirurgische Intensivstation, OP-Tätigkeit: Anlegen von arteriellen Kathetern, Spinalanästhesie, Bronchoskopie, Intubationen
- 12 / 2007 – 04 / 2008 PJ Chirurgie, Hospital Santa Casa de Misericordia, Porto Alegre, Brasilien
- OP-Tätigkeit: Plastische Chirurgie, Mitwirkung an Lungen- und Nierentransplantation
- 08 – 12 / 2007 PJ Internistische Intensivstation & Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig
- Stationstätigkeit: Eigenständiges Anlegen von zentralvenösen Kathetern, maschinelle Beatmung, Intubationen, Reanimationen
- 02 – 03 / 2007 Robert-Koch-Klinikum Leipzig: Pneumologie, Innere Medizin
- Famulatur: Lungenfunktionsdiagnostik
- 07 – 08 / 2006 Klinikum St. Georg der Universität Leipzig: Innere Medizin
- Famulatur: Nephrologie, Innere Medizin
- 02 – 03 / 2006 Klinikum Starnberg: Kardiologie, Innere Medizin
- Famulatur: Mitwirkung an mehreren Herzschrittmacheroperationen, Privatstation
- 08 / 2005 Lungenzentrum Augsburg: Pneumologie
- Famulatur: Praxistätigkeit im Bereich Lungen- und Bronchialheilkunde, Allergologie, Sport-, Sozial- und Umweltmedizin
- 02 / 2003 Ev. Diakonissenhaus Augsburg: Pneumologie
- Krankenpflegepraktikum
- 07 – 08 / 2002 Chirurgische Klinik Seefeld: Allgemeine Chirurgie
- Krankenpflegepraktikum
- 12 / 2001 Interne Klinik Dr. Argirov Kempfenhausen: Intensivstation, Innere Medizin

- Krankenpflegepraktikum

2001 / 2002

Ausbildung zum Rettungssanitäter (San A + B) beim Roten Kreuz Starnberg

### 3. Sprachkenntnisse

Deutsch	Muttersprache
Englisch	Fließend in Wort und Schrift, verhandlungssicher
Portugiesisch	Fließend
Ungarisch	Grundkenntnisse
Italienisch	Grundkenntnisse

### 4. Interessen

Sport	Segeln (Bayerischer Jugendmeister), Golf (Head of Golf Team Malvern College, Auszeichnung „Full Colour Sports Tie“)
Musik	Kontrabass, Violine
Kunst	Auszeichnung „Malvern Art Tie (Oil painting)“