

Aus der Klinik für Kardiologie und Angiologie  
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Frey)  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Komorbidität von obstruktiven Atemwegserkrankungen und  
koronarer Herzkrankheit.  
Eine Analyse von Spirometrien und Koronarangiographien von  
4848 Patienten.**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
Stephanie Knüpfer  
aus Bonn

Kiel 2013

1. Berichterstatter: PD. Dr. El-Mokhtari

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Fändrich

Tag der mündlichen Prüfung: 01.03.2013

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 01.03.2013

Meinen Eltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	6
1.1	Obstruktive Atemwegserkrankungen und Koronare Herzkrankheit .....	12
1.1.1	Obstruktive Atemwegserkrankungen .....	12
1.1.2	Epidemiologie der COPD.....	18
1.1.3	Prävalenz der COPD.....	19
1.1.4	Mortalität der COPD.....	20
1.1.5	Soziale und ökonomische Faktoren der COPD .....	21
1.1.6	Risikofaktoren der COPD .....	23
1.1.7	Pathophysiologie der COPD .....	25
1.1.8	Klinik und Diagnostik der COPD .....	26
1.1.9	Therapie der COPD .....	34
1.2	Koronare Herzkrankheit.....	37
1.2.1	Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit .....	38
1.2.2	Prävalenz der koronaren Herzkrankheit .....	39
1.2.3	Mortalität der koronaren Herzkrankheit .....	40
1.2.4	Soziale und ökonomische Faktoren der koronaren Herzkrankheit.....	41
1.2.5	Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit.....	42
1.2.6	Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit.....	45
1.2.7	Klinik und Diagnostik der koronaren Herzkrankheit.....	46
1.2.8	Therapie der koronaren Herzkrankheit.....	49
1.3	Ziele der Arbeit .....	51
2	Material und Datenerfassung.....	52
2.1	Retrospektive Analyse nach Aktenlage, Patientencharakteristik.....	52
2.2	Parametererfassung .....	54
2.3	Raucheranamnese.....	59
2.4	Dateneingabe und Archivierung .....	59
2.5	Statistische Methoden .....	60
2.5.1	Deskriptive und analytische Statistik.....	60

3	Ergebnisse.....	62
3.1	Obstruktive Lungenfunktionsprüfungen (COPD-Kriterien nach GOLD ( $FEV_1/FEV < 70\%$ )).....	65
3.2	Restriktive Lungenfunktionsprüfungen ( $VC < 80\%$ $FEV_1/FVC \geq 70\%$ $FEV_1 > 80\%$ ).....	70
3.3	Gesamtheit aller pathologische Lungenfunktionskomponenten (restriktive ( $VC < 80\%$ ) und alle obstruktiven Lungenfunktionskomponenten ( $FEV_1/FEV < 70\%$ u/o $FEV_1 < 80\%$ )) .....	71
3.4	Obstruktive „alle“ ( $FEV_1/FVC < 70\%$ u/o $FEV_1 < 80\%$ ) gegenüber allen pathologische Lungenfunktionsprüfungen (obstruktive und restriktive ( $VC < 80\%$ ) Komponenten gemischt).....	75
4	Diskussion .....	79
5	Zusammenfassung .....	86
6	Literaturverzeichnis .....	89
7	Anhang .....	103

# 1 Einleitung

Herz und Lunge sind funktionell eng verzahnt. Deshalb wirken sich Funktionsstörungen des einen Organs auch auf das andere aus [1]. So können unter anderem häufige Symptome in der Pneumologie wie Dyspnoe und Husten ihre Ursachen in einer primären Herzerkrankung haben, z.B. als Folge einer Linksherzinsuffizienz, eines Herzklappenfehlers oder eines Shuntvitums [2]. Auf der anderen Seite können viele Erkrankungen der Respirationsorgane den kleinen Kreislauf mit konsekutiver kardialer Reaktion eines **Cor pulmonale** beeinträchtigen [3].

Cor pulmonale (lat.: „Lungenherz“) resultiert aus chronischer Rechtsherzbelastung infolge einer pulmonalen Hypertonie. Auf dem Boden einer Erkrankung der Lungengefäße, die spontan auftreten kann oder assoziiert ist mit anderen Lungenerkrankungen wie Lungenembolie oder Lungenfibrose entwickelt sich über Jahre ein Hochdruck im Lungenkreislauf. Der erhöhte Druck in den Lungengefäßen belastet das rechte Herz. Kann der rechte Ventrikel anfänglich der Belastung durch eine adaptive Hypertrophie die erhöhte Nachlast kompensieren, kommt es mit Fortschreiten der Erkrankungen zu einer zunehmenden Insuffizienz der rechtskardialen Funktionen mit dem klinischen Bild des Cor pulmonale. Die WHO bezeichnet Cor pulmonale als eine Hypertrophie der Muskulatur des rechten Ventrikels durch funktionelle oder strukturelle Erkrankungen der Lunge mit Ausnahme derjenigen Lungenveränderungen, die primär durch Erkrankungen des linken Herzens oder kongenitalen Erkrankungen hervorgerufen werden. Die American Thoracic Society ergänzt: Hypertrophie u./o. Dilatation des rechten Ventrikels als Folge einer Struktur-, Funktions- oder Zirkulationsstörung der Lunge mit pulmonaler Hypertonie [4].

Das Kennzeichen der obstruktiven Atemwegserkrankungen ist die Verminderung der expiratorischen Flussraten. Zu diesen Erkrankungen zählen das Asthma bronchiale, die chronische obstruktive Lungenerkrankung (chronische Bronchitis, „chronic obstructive pulmonary disease“; COPD, Emphysem) und die zystische Fibrose (Mukoviszidose).

Asthma bronchiale wird nach Empfehlung der Deutschen Atemwegsliga, der Global Initiative for Asthma, der British Thoracic Society, der American Thoracic Society

(ATS) und der European Respiratory Society definiert: „Asthma ist eine entzündliche Erkrankung der Atemwege mit bronchialer Hyperreaktivität und variabler Atemwegsobstruktion. Typische Symptome sind Husten, anfallsartige Atemnot (insbesondere nachts und am frühen Morgen) Giemen und glasig-zähes Sputum“ [5], [6], [7].

Die chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem („chronic obstructive pulmonary disease“; COPD) werden als Erkrankung definiert, die mit einer nicht vollständigen reversiblen Limitation des Atemflusses einhergehen [8]. Der Begriff COPD umfasst sowohl das Emphysem, die chronische Bronchitis als auch die Erkrankung der kleinen Luftwege. Während das Emphysem pathologisch-anatomisch als Destruktion und Erweiterung der der Lungenalveolen definiert ist, bezeichnet die chronische Bronchitis einen klinischen Zustand mit chronischem Husten und Sekretverhalt. Bei Erkrankungen der kleinen Luftwege sind die kleinen Bronchiolen verengt. Eine COPD liegt nur dann vor, wenn auch eine chronisch Obstruktion der Atemwege besteht [9].

Der persistierende Verlust an Lungenfunktion geht einher mit einer abnehmenden körperlichen Belastbarkeit des Patienten und einer langfristigen Einbuße an Lebensqualität [10]. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung erleiden die Patienten immer häufiger akute Episoden mit einer vorübergehenden Verschlechterung respiratorischer Symptomen. Diese akuten Exazerbationen (AECOPD) sind verbunden mit einer Zunahme der Mortalität und Morbidität [11]. Die Erkrankung gipfelt in einem Verlust der Atemreserven mit ausgeprägter Luftnot bis hin zum Atemversagen. Die wichtigste kardiopulmonale Komplikation im Endstadium der COPD ist die pulmonale Hypertension, ein Hochdruck in der Lungenstrombahn. Die pulmonale Hypertension bildet die Grundlage für die Entwicklung eine Cor pulmonale, dass schließlich in ein Rechtsherzversagen mündet und mit einer schlechten Prognose der COPD verbunden ist [12].

Bei COPD-Patienten sind gleichzeitig häufig kardiovaskuläre Erkrankungen, muskuloskelettale Manifestationen und depressive Symptome zu finden [13]. Insbesondere rücken kardiovaskuläre Komorbiditäten der COPD durch neuere Mortalitätsstatistiken in den Vordergrund. Untersuchungen zeigen das Risiko der kardiovaskulären Mortalität in Abhängigkeit einer eingeschränkten Lungenfunktion, die unabhängig von der gemeinsamen Noxe des inhalativen Nikotinkonsums ist [14].

Epidemiologische Daten zeigen einen Zusammenhang zwischen der Einschränkung der Lungenfunktion und der Häufigkeit koronarer Herzerkrankungen. Dieser Zusammenhang ist bereits bei einer leichten Einschränkung des expiratorischen Atemvolumens zu belegen [15]. Untersuchungen zeigten, dass ein Großteil der COPD Patienten an kardiovaskulären Erkrankungen verstirbt [16]. Bei Frauen ist das Risiko sogar noch höher als bei Männer. Dies zeigen die Daten der Lung-Health-Study [17].

Nach der in den westlichen Industrienationen führenden KHK, belegen obstruktive Atemwegserkrankungen und insbesondere die COPD eine zunehmende Tendenz, mittlerweile weltweit bereits etwa den vierten Platz der Todesursachenstatistiken, wobei sie nach Schätzungen im Jahr 2020 bereits bis auf Platz drei aufgerückt sein dürften [18], [19].

Neben der COPD als manifestierter, nur noch teilweise reversibler Lungenerkrankung ist mittlerweile auch die Bedeutung geringgradiger obstruktiver Ventilationsstörungen/chronischer Atemwegsobstruktion, definiert als relevante Einschränkung der Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ , Volumen, das nach maximaler Inspiration unter stärkster Anstrengung schnellstmöglich ausgeatmet wird in der ersten Sekunde) bei erhaltener Vitalkapazität (maximal in-/expirierbares Volumen), belegt. So konnte gezeigt werden, dass nicht nur bei COPD, sondern bereits bei geringeren obstruktiven Ventilationsstörungen das Risiko perioperativer Komplikationen signifikant erhöht ist [20]. Ferner ist belegt, dass aus solchen obstruktiven Ventilationsstörungen unbehandelt gehäuft eine manifeste COPD resultiert, was wiederum ihren negativen Effekt auf Morbidität (Erkrankungsrate, die in einem bestimmten Zeitraum registrierte Zahl der Krankheitsfälle einer definierten Krankheit, bezogen auf die Bevölkerungszahl) und Mortalität (Ausmaß der Todesfälle im Verhältnis zur Gesamtbevölkerung oder zu einzelnen Altersklassen) [21] unterstreicht [22].

Die bisherigen Schätzungen zur Prävalenz, epidemiologische Häufigkeit aller Fälle einer bestimmten Krankheit in einer Population zum Zeitpunkt der Untersuchung [21], der COPD weisen eine hohe Variabilität auf. Diese Variabilität ist wahrscheinlich hauptsächlich auf unterschiedliche Definitionskriterien der COPD sowie methodischen Grundlagen der Prävalenzmessung zurückzuführen. Die tatsächliche Bedeutung der obstruktiven Atemwegserkrankung/COPD wird hierdurch langjährig unterschätzt, da

kaum epidemiologische Daten vorliegen. Einschätzungen zur Belastung durch die COPD, wie Mortalität, Morbidität und Kosten, bauen auf den Prävalenzen auf und unterliegen somit derselben Problematik. Die 2001 veröffentlichten GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) - Leitlinien führten erstmals zu objektivierbaren Kriterien von Prävalenz und Schwere der Erkrankungen [23]. Gemäß der Global Initiative for chronic obstructive Lung Disease wird COPD in vier Schweregrade eingeteilt (GOLD Stufe I-IV).

Das entscheidende Kriterium zur Einteilung ist die spirometrisch ermittelte Ausprägung der Lungenfunktionsstörung, ein standardisiertes Verfahren zur Messung der Lungenfunktion. Das Hauptaugenmerk wird vor allem auf das forcierte expiratorische Volumen innerhalb einer Sekunde ( $FEV_1$ ) gelegt. Ein Verlust an Lungenfunktion wird angezeigt durch ein Abweichen der absoluten Einsekundenkapazität  $FEV_1$  (in Litern) und relativen Einsekundenkapazität  $FEV_1$  (in Prozent der Vitalkapazität), welche im sogenannten Tiffeneau-Manöver das maximale Volumen anzeigt, welches ein Patient innerhalb der ersten Sekunde willkürlich ausatmen kann [24].

Nach den Leitlinien der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 1997 gegründeten Organisation, liegt ein Stadium II der Erkrankung vor, wenn die Lungenfunktion mäßig eingeschränkt ist ( $FEV_1/FVC < 0,70$ ;  $FEV_1$  (forciertes expiratorisches Volumen innerhalb einer Sekunde) zwischen 50 und 80 Prozent des erwarteten Werts). Die Patienten sind in Ruhe beschwerdefrei, bekommen aber bei körperlichen Anstrengungen und bei Erkältung leichter Atemnot [25]. Diese Leitlinien können zukünftig zu einer verbesserten Einschätzung von Prävalenz und Belastung durch COPD beitragen. Bislang liegen jedoch erst wenige Studien vor, die diese Kriterien berücksichtigen [23].

Die Global Burden of Obstructive Lung Disease Study, internationale Erfassung der COPD – Prävalenz, unter der Führung der WHO und der World Bank bezifferte die weltweite Prävalenz der COPD 1990 auf 9,34/1000 beim männlichen Geschlecht und 7,33/1000 bei den Frauen [26] [18]. Die höhere Prävalenz der COPD bei Männern als bei Frauen haben Sonia Buist et al. von der Universität Oregon in Portland darauf zurückgeführt, dass weniger Frauen als Männer rauchen. Die Häufigkeit des Rauchens bei Frauen nimmt kontinuierlich zu. Im Jahr 2000 waren 52 Millionen Men-

schen weltweit an COPD erkrankt, davon 16,4 Millionen in den USA [27]. Die Prävalenzdaten in fünf europäischen Ländern lauten für 2001 wie folgt: 3,0 Millionen COPD-Kranke in Großbritannien, 2,7 Millionen in Deutschland, 2,6 Millionen in Italien, ebenso viele in Frankreich und 1,5 Millionen in Spanien [28].

Die standardisierten Methoden erlauben die Durchführung, der Erfassung der COPD-Prävalenz, in jedem Land der Erde, unabhängig von dessen Entwicklungsstufe. So zeigte die in fünf südamerikanischen Ländern durchgeführte PLATINO Studie auf, dass 12,2 Millionen (14,3 Prozent) an chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden. Neben dem Tabakrauchen, welches der mit Abstand größte Risikofaktor ist (29,2 Prozent von den erfassten Studienteilnehmer  $>$  oder  $=$  40 Lebensjahre) weist die PLATINO Studie die Risikofaktoren der Inhalation von Kohle sowie Staub am Arbeitsplatz auf [25] [182].

Eine Obstruktion, also Verengung der Atemwege mit erhöhten Ausatemwiderständen und entsprechend verlangsamter Entleerung der Lungen, findet im sogenannten Tiffeneau-Wert (expiratorische Einsekundenkapazität im Verhältnis zur Vitalkapazität  $FEV_1/VC$ ) ihren Ausdruck. Als Maß für die Atemflussbehinderung bei der COPD sollte aber definitionsgemäß die relative Einsekundenkapazität in Prozent vom altersentsprechenden Soll ( $FEV_1$  in % vom Soll) verwendet werden, da bei einer vorliegenden Lungenüberblähung die Vitalkapazität konsekutiv abnimmt und somit der eigentliche Tiffeneau-Wert ( $FEV_1/VC$ ) das Ausmaß der Obstruktion unterschätzt [29].

Die Spirometrie kann nicht zwischen akuter und chronischer Obstruktion differenzieren, ebenso wenig entwicklungsbedingte von erworbenen Anormalitäten abgrenzen. Dennoch erscheint es angebracht, die relative Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) als diagnosebestimmenden Parameter heranzuziehen, da er mit dem Schweregrad der Atemobstruktion der kleinen Bronchiolen korreliert [30].

Der koronare Herzkrankheit sowie die chronisch –obstruktive Lungenerkrankung liegt Tabakrauch, als einer des wichtigsten Pathologiemechanismus zugrunde und lässt daher eine erhebliche Komorbidität vermuten. Huiart et al. [31] konnte in seiner Studie zeigen, dass die koronare Herzkrankheit bei COPD Patienten häufiger repräsentativ ist, als bei Patienten ohne COPD und stellt somit eine größere Gefahr dar, als die COPD selber schon ist.

Weiterhin zeigte die MESA-Studien- Daten (englisch=Multi-Ethnic-Study of Artherosclerotic), dass die COPD sich auf die Herzleistung auswirkt (Verringerung des enddiastolischen Volumen, Schlagvolumen, Herzminutenvolumen). Ein kausaler Faktor könnte dabei die Obstruktion der Atemwege sein. Denn der Quotient aus forciertem Einsekundenkapazität und forcierter Vitalkapazität, ein Maß für die Atemwegsobstruktion, war ebenfalls mit einer abnehmenden Herzleistung korreliert [32].

Hinzu kommt, dass obstruktive Atemwegserkrankungen häufig nicht, oder viel zu spät erkannt werden. Die BOLD Daten zeigten, dass COPD in der Normalbevölkerung viermal häufiger vorkommt, als bisher angenommen.

Insofern erscheint die Spirometrie vor Linksherzkatheteruntersuchungen sowohl als Instrument der Diagnose der häufig nicht oder zu spät erkannten obstruktiven Atemwegserkrankungen, als auch hinsichtlich einer rechtzeitigen Risikostratifizierung vor einer ggf. notwendigen Koronarintervention oder gar vor Herzoperationen gerade in einem kardiologischen Herzkatheter-Kollektiv, das aufgrund seines hohen Raucher-Anteils auch ein pulmonologisches Risikokollektiv darstellt, notwendig und von erheblicher therapeutischer Relevanz.

## 1.1 **Obstruktive Atemwegserkrankungen und Koronare Herzkrankheit**

### 1.1.1 **Obstruktive Atemwegserkrankungen**

Bei der restriktiven Erkrankung vermindert sich die Dehnbarkeit (Compliance) des Lungen-Thorax-Zwerchfellssystem, so dass die mobilisierbaren und nicht- mobilisierbaren Lungenvolumina abfallen. Die Verminderung der Compliance können durch entzündliche oder narbige Lungenerkrankungen (Pneumonie, Fibrose), durch einen vermehrten Wassergehalt der Lunge (Lungenstauung) oder durch eine Neoplasie (Neubildung) oder Atelektase (Lunegkollaps) bedingt sein. Die Ausdehnung der Lunge kann auch durch umgebende Strukturen bedingt sein, wie Kyphoskoliose (Seitverbiegung der Wirbelsäule bei gleichzeitiger Rotation der Wirbel), Pleuraerguss oder Schwarte und neuromuskuläre Erkrankungen, bei denen die Kraft zur In-und Expiration reduziert ist oder fehlt (z.B. Muskeldystrophie (degenerative Muskelerkrankung), amyotropher Lateralsklerose (degenerative Erkrankung des motorischen Nervensystems) [184].

Die obstruktive Erkrankung entsteht durch eine Verengung oder Verlegung der Atemwege. Dabei ist bei intrathorakaler Obstruktion v.a. die Expiration, bei extrathorakaler Obstruktion dagegen v.a. die Inspiration behindert [33]. Asthma bronchiale, chronisch- obstruktive Lungenerkrankung (COPD, chronic obstructive pulmonary disease) sowie Erkrankungen der Trachea zählen zu den obstruktiven Erkrankungen.

Obstruktive Atemwegserkrankungen werden neben apparativer Diagnostik durch eine ausführliche Anamnese sowie durch einen klinischen Untersuchungsbefund diagnostiziert. Die obstruktiven Atemwegserkrankungen sind definiert als eine Verengung oder Verlegung der Atemwege mit erhöhtem Ausatemwiderständen und entsprechend verlangsamter Entleerung der Lunge [34].

Wie viele andere Krankheitsprozesse, die an sich ein zeitliches Kontinuum darstellen, wird auch die Bronchitis aus Gründen der besseren Handhabung in eine akute und in eine chronische Form klassifiziert [33].

Die akute Bronchitis ist definiert als eine entzündliche Atemwegserkrankung, die häufig als Ausdruck einer Erkältungskrankheit in Verbindung mit einer Rhinitis (akute Entzündung der Nasenschleimhaut), Sinusitis (Nasennebenhöhlenentzündung), Laryngitis (Entzündung des Kehlkopfes) und Tracheitis (Entzündung der Luftröhre) auftritt. Die Krankheitsdauer beträgt wenige Tage bis maximal 4 Wochen [35].

Die chronische Bronchitis ist eine klinische Diagnose und lässt sich definieren als vermehrte Sekretproduktion der Bronchien mit produktivem Husten über mindestens drei Monaten eines Jahres in zwei aufeinanderfolgenden Jahren [36] [37] [29]. Der Husten ist nicht unbedingt mit einer Atemwegsobstruktion verbunden. Er resultiert vorwiegend aus vermehrter Schleimproduktion [38].

Die chronische Bronchitis ist nicht nur ein zeitliches, sondern auch ein pathogenetisches Kontinuum. Sie ist zunächst lediglich durch eine Schleimhautschädigung ohne Obstruktionszeichen gekennzeichnet (einfache chronische Bronchitis), die zunehmend zu einer bronchialen Obstruktion (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, COPD) und dann zu einer irreversiblen Dilatation der peripheren Luftwege führt (obstruktives Emphysem) [39].

Das Emphysem kann nur nach anatomisch-histopathologischen Kriterien charakterisiert werden. Es handelt sich um eine irreversible Erweiterung der Atemwege distal der terminalen Bronchiolen mit Zerstörung von Alveolarsepten und Lungenparenchym. Durch die strukturelle Schädigung ist die übliche Architektur des Arcinus (funktionelle Einheit in der Lunge) aufgehoben [36] [37].

Das Asthma bronchiale wird nach der Empfehlung der Deutschen Atemwegsliga klinisch definiert: Asthma ist eine entzündliche Erkrankung der Atemwege mit bronchialer Hyperreaktivität und variabler Atemwegsobstruktion. Typische Symptome sind Husten und anfallsartige Atemnot, insbesondere nachts und am frühen Morgen, Gieren und glasig-zähes Sputum [40].

Die Atemwegsobstruktion ist in der Regel progressiv, im Gegensatz zum Asthma bronchiale wenig variabel und wenig reversibel nach inhalativer Gabe eines kurzwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten [37] [41] sowie durch einen chronisch progredienten Verlauf mit konsekutiver Verschlechterung der Lungenfunktion gekennzeichnet [42].

Die gebräuchlichste Definition der chronischen Bronchitis wurde von der WHO 1961 formuliert: „Die chronische Bronchitis ist eine Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch übermäßige Schleimproduktion im Bronchialbaum, die sich manifestiert mit andauerndem oder immer wieder auftretendem Husten, mit oder ohne Auswurf an den meisten Tagen von mindestens drei aufeinanderfolgenden Monaten während mindestens zwei aufeinanderfolgender Jahre“ [43].

Der Sammelbegriff chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen (englisch: chronic obstructive pulmonary disease =COPD) subsumiert (American Thoracic Society=ATS) mit unterschiedlicher, nicht näher definierter Gewichtung das Asthma Bronchiale, die chronische Bronchitis, die chronische Atemwegsobstruktion und das Lungenemphysem [44].

Die Berücksichtigung des Asthma bronchiale in der COPD Definition wird allerdings dem gegenwärtigen Kenntnisstand über die Pathophysiologie der COPD, dem Bemühen einer einheitlichen Definition zu finden und insbesondere dem klinischen Alltag nicht mehr gerecht [45].

Die chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD) ist ein Krankheitszustand, der durch eine nicht oder nur teilweise reversible Atemflussbehinderung gekennzeichnet ist. Die Atemflussbehinderung ist langsam chronisch fortschreitend und begleitet von einer inadäquaten entzündlichen Immunantwort der Lungen auf auslösende Reize wie schädigende Partikel oder Gase [46] [47]. Die eingeschränkte Atemflussrate findet sich bei Patienten mit chronischer Bronchitis und/oder Emphysem [48]. Folglich handelt es sich bei der COPD um ein komplexes Symptomgebilde, das verschiedene krankhafte Konditionen subsumiert [37].

Der Begriff COPD (chronic obstructiv pulmonary disease) umfasst eine Symptomatik und funktionelle Beeinträchtigung der Lunge, die charakterisiert ist durch Kombination aus chronischem Husten, gesteigerter Sputumproduktion, Atemnot, teilweiser reversibler Atemwegsobstruktion und eingeschränktem Gasaustausch [40].

Die derzeit wichtigste Entwicklung der Definition der COPD ist 2001 auf der Jahrestagung der American Thoracic Society (ATS) in Toronto hinzugekommen durch die *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, in der sich, unterstütz

durch die WHO und das US National Heart, Lung & Blood Institute (NHLBI), ein internationales Expertengremium intensiv mit der Optimierung und Vereinheitlichung der Diagnosestellung, Behandlung und Prävention der COPD beschäftigt hat [49].

Die Gold-Leitlinien definieren die COPD folgendermaßen „ Die COPD ist eine progressiv chronische Erkrankung, die durch eine nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion charakterisiert ist. Ihr zugrunde liegt eine entzündliche Reaktion der Atemwege, vermutlich hervorgerufen durch inhalative Schadstoffe“ [50].

Diese Definition umfasst folgende Charakteristika (Tab. 1.1.1.1):

- Eine chronische, über Jahrzehnte progressiv sich verschlechternde Atemwegsobstruktion mit einer geringen Variabilität und Reversibilität ( $FEV_1 < 15\%$  des Sollwertes nach inhalativer  $\beta_2$ -Agonisten Gabe)
- Die chronische Bronchitis (WHO- Definition, s.o.) oder
- Eine Überblähung der Lunge (Emphysem) und
- meistens Nachweis einer auslösenden Noxe (meist Zigarettenrauch, aber auch Stäube) [51].

**Tab. 1.1.1.1:** Übersicht der COPD-Kriterien gemäß der American Thoracic Society [51]

<b>Kriterium</b>	<b>Definition</b>
Atemwegsobstruktion	Chronisch, über Jahrzehnte langsam progressive Verschlechterung
Reversibilität	Nach inhalative kurzwirksamen $\beta_2$ -Agonisten: $FEV_1 < 15\%$ <small>soll</small>
Bronchitis oder Lungenemphysem	Können beide oder einzeln vorliegen und tragen zur Atemwegsobstruktion bei. Die Bronchitis ist klinisch, die des Emphysems anatomisch definiert (siehe oben)
Inhalative Noxe	Meist Zigarettenrauchexposition oder berufliche Staubexposition

Es wird deutlich, dass eine relativ eng umschriebene Auffassung der COPD zugrunde gelegt wird, die das Emphysem und die chronische Bronchitis nicht mehr im engeren Sinne erfasst, aber keine klare Abgrenzung zum Asthma bronchiale erkennen lässt [52].

Die aktuelle Empfehlung zum Management der COPD der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie definiert COPD dagegen: „ Die COPD lässt sich als eine Krankheit definieren, die durch eine progrediente, nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Glukokortikoiden nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems gekennzeichnet ist“ [45].

Nicht eingeschlossen wurden in der deutschen Diagnose COPD andere Ursachen einer chronischen Atemwegsobstruktion, wie Asthma, Mukoviszidose, Bronchiektasie und Bronchiolitis obliterans [45].

Bei einigen Patienten mit chronischem Asthma ist eine eindeutige Unterscheidung von der COPD aufgrund bildgebender Verfahren oder der Lungenfunktionsanalyse nicht möglich [40]. In solchen Fällen kann als Faustregel gelten, dass es sich wahrscheinlich eher um ein Asthma bronchiale handelt, je größer die therapeutische Beeinflussbarkeit ist und je weniger inhalative Noxen (insbesondere Zigarettenrauchen oder berufliche Staubexposition) anamnestisch angegeben werden [53]. Die Unterscheidungskriterien der beiden Erkrankungen weist Tab. 1.1.1.2 aus.

Zelluläre Befunde (Neutrophilie/Eosinophile in der bronchoalveolären Lavage und/oder im Sputum) und auch der Nachweis einer bronchialen Hyperreaktivität eignen sich als Unterscheidungskriterium weniger, da sich beim schweren Asthma der Anteil eosinophiler gegenüber dem der neutrophilen Granulozyten (wie auch bei der COPD) verschiebt und die bronchiale Hyperreaktivität bei beiden Erkrankungen (häufiger allerdings beim Asthma) vorkommt [54].

Laut jüngster Erkenntnisse geht man von einer nicht unbeträchtlichen Überlappung der Symptome beider Krankheitsbilder aus („overlap“), was darin begründet liegt, dass bei der COPD neben der fixierten Atemwegsobstruktion auch variable Komponenten der Funktionseinbuße zu beobachten sind [55]. Die ATS ( American Thoracic Society) betont, dass es unmöglich sei ein Asthma bronchiale mit nicht kompletter rückläufiger Atemwegsobstruktion von einer partielle reversiblen COPD mit vorhandener Hyperreagibilität der Atemwege zu unterscheiden [37].

**Tab. 1.1.1.2:** Einteilung Asthma bronchiale und COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease): Charakteristika beider Erkrankungen [45].

	<b>Asthma bronchiale</b>	<b>COPD</b>
Alter bei Erkrankungsbeginn	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>extrinsisches Asthma:</i> meist junge Kindheit bis frühe Jugend</li> <li>• <i>intrinsisches Asthma:</i> meist &gt; 40 a</li> </ul>	meist älter: > 45 a
Inzidenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ca. 5 % der Bevölkerung</li> <li>• Tendenz: steigend</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchitis: m 15-20 % w 10 %</li> <li>• COPD: m 4 %, w 2 %</li> <li>• Tendenz: gleichbleibend bis steigend</li> </ul>
Krankheitsverlauf	chronisch, Verschlechterung bei unzureichender Therapie	chronisch, Verschlechterung bei persistierender Noxe trotz adäquater Therapie
Allergie	häufig, Tendenz steigend	Selten
Bronchitis	meist nein	fast immer vorhanden
Raucherstatus	Selten	fast immer Raucher
Dyspnoe	anfallsartig je nach Auslöser und Zeit (saisonal) divergierend	chronisch, wird oft negiert (Gewöhnungseffekte)
Rezidivierende Infekte	kommen vor	kommen vor
Familienanamnese	häufig positiv	meist negativ
Lungenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• variable Atemwegsobstruktion</li> <li>• positive Hyperreagibilität</li> </ul>	fixierte Atemwegsobstruktion mit geringer Variabilität
Radiologie	Normal	normal bis pathologisch
Therapieeffekt	meist gut bis sehr gut	Schlecht
Sekundärveränderung	Selten	oft vorhanden

Allerdings beruht die Atemflussbehinderung bei der COPD nicht in erster Linie auf einem, also der plötzlichen Konstriktion der glatten Muskulatur in der Bronchialwand, sondern auf einem reduzierten Kaliber und einer verringerten Anzahl der kleinen Bronchien sowie einem Ausmaß variablen Kollaps der peripheren Atemwege mit gefangener Luft („air trapping“) durch den Verlust an elastischen Rückstellkräften. Diese Zusammenhänge werden häufig mit dem Begriff „small airways disease“ zusammengefasst [56] [57] [58] [59].

Andere spezifische Erkrankungen, die das Merkmal der eingeschränkten Atemflussrate teilen, wie Zystische Fibrose, Bronchiektasie, Tuberkulose und Bronchiolitis obliterans, sind aus der Begriffsverwendung COPD ausgeschlossen [37] [46] [60]. Jeder Patient mit chronischen Husten, Sputumproduktion oder Luftnot sowie einer vorausgehenden Exposition gegenüber Risikofaktoren sollten für die Diagnosestellung einer

COPD in Betracht kommen. Allerdings entwickelt nicht jeder Patient mit den genannten klinischen Symptomen eine COPD, obgleich ein produktiver Husten Jahre im Voraus die Entwicklung einer Atemwegsobstruktion vorauszeichnen kann. Andere, nicht obligate klinische Zeichen sind Kurzatmigkeit und eine verlängerte Ausatemphase [46]. Der persistierende Verlust an Lungenfunktion geht einher mit einer abnehmenden körperlichen Belastbarkeit des Patienten und einer langfristigen Einbuße an Lebensqualität [61].

Die Einteilung von COPD-Patienten in Patientengruppen mit chronisch obstruktiver Bronchitis mit oder ohne Lungenemphysem (erhöhtes Residualvolumen (Volumen, das nach maximaler Expiration noch in der Lunge verbleibt und nicht ausgeatmet werden kann)), ist mit einfachen Kenngrößen der Lungenfunktion häufig schwierig, besonders im Frühstadium, da bei einzelnen Patienten mit Lungenemphysem, keine Einschränkung der FEV<sub>1</sub>/VC vorliegt [62]. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung erscheint eine Einteilung zwischen chronisch obstruktiver Bronchitis mit Lungenemphysem mittels differenzierter Lungenfunktionsanalyse und bildgebender Diagnostik auch im Hinblick auf die optimale Nutzung vorhandener Therapieoptionen sinnvoll [40].

### 1.1.2 **Epidemiologie der COPD**

Weltweit ist die COPD gegenwärtig die vierhäufigste Todesursache [18]. Für die nächsten Jahrzehnte ist ein weiterer Anstieg von Prävalenz, Morbidität und Mortalität zu erwarten [18], [19], so dass die COPD im Jahre 2020 unter den häufigsten Todesursachen auf den 3. Platz und bezüglich der Krankheitsfolgen – gemessen an der Summe aus den Jahren, die durch vorzeitigen Tod verloren gegangen sind, und aus den Jahren, die mit einer schweregradgewichteten Behinderung (DALY: disability adjusted life year) gelebt wurden – von Rang 12 vermutlich auf Rang 5 der 15 weltweit häufigsten Erkrankungen vorrücken wird [40].

Laut der European Lung Foundation ist COPD unter den führenden Todesursachen die einzige, deren Inzidenz weltweit weiterhin zunimmt [50].

In den USA nimmt die COPD nach Herzerkrankungen, malignen Tumoren und Schlaganfall zurzeit den vierten Rang ein [63]. Daten der BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease) zeigten auf, dass im Jahr 2000 waren 52 Millionen Menschen weltweit an COPD erkrankt, davon 16,4 Millionen in den USA. Seither nimmt die Häufigkeit des Auftretens kontinuierlich zu.

### 1.1.3 Prävalenz der COPD

Die COPD kann als eine Volkskrankheit bezeichnet werden. Laut European Lung Foundation wird mit etwa 44 Millionen COPD Patienten gerechnet weltweit. Um erstmals weltweit Daten zur Prävalenz der COPD standardisiert zu erfassen, wurde ein internationales Projekt ins Leben gerufen (Burden of Obstruktive Lung Disease, BOLD). Die Daten der großangelegten internationalen BOLD Studie unterstreicht die wachsende Bedeutung der COPD durch die ihre hohe Prävalenz. Dies zeigten die aktuellen Daten der BOLD – Studie. Im internationalen Durchschnitt betrug die Prävalenz bei 10,1 Prozent. Sie liegt damit weit über den bisherigen Schätzungen [64]. Ungefähr 14 Prozent der über 40-Jährigen leiden an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), bei den über 70 Jährigen sind es sogar 27 Prozent. Die Prävalenzuntersuchungen (BOLD-Studie) zeigen, dass weltweit 11,8 Prozent der Männer und 8,5 Prozent der Frauen ab dem 40.Lebensjahr an einer mittelschweren bis schweren COPD leiden, was die Autoren um Sonia Buist von der Universität in Portland darauf zurückführen, dass weniger Frauen als Männer rauchen [65]. Die Ergebnisse für diese Studie wurden aus zwölf Nationen (Australien, den USA, Philippinen, China, Südafrika sowie einige europäischen Ländern; für Deutschland die Modellregion um Hannover) gesammelt. Deutschland mit seiner Prävalenz von 5,9 Prozent zählt neben Island zu der geringsten COPD Nation unter den zwölf ausgewerteten Ländern, während in Kapstadt die Prävalenz bei 19,1 Prozent liegt [66].

Die BOLD Studie zeigte, dass überproportional über 60-jährige Männer häufig von der COPD betroffen sind. Allerdings hat sich die Prävalenz bei den 30- bis 50-jährigen Männern und Frauen angeglichen, was eine Folge von der Verschiebung der Rauchgewohnheiten jüngerer Frauen zu Werke sein dürfte [67].

Allerdings kann davon ausgegangen werden, dass das statistische Ausmaß der COPD- Prävalenz sogar noch unter den realen Zahlen liegt. Dafür verantwortlich dürfte sein die relevante klinische Manifestation, individuell unterschiedlich und zumeist erst im fortgeschrittenen Stadium vieler Patienten sowie zum Teil auch eine Unterschätzung der Symptomatik durch den betreuenden Arzt. Die Diagnose wird zudem auch häufig erst spät festgestellt, da die Patienten meistens erst bei fortgeschrittener Erkrankung den Arzt aufsuchen.

Schätzungen für Europa gehen davon aus, dass lediglich nur 25 Prozent aller Fälle überhaupt diagnostiziert werden [68], [69]. Unter dieser Prämisse sind die in Deutschland angenommenen 10- 12 Prozent aller Erwachsenen, die an einer chronischen Bronchitis leiden, mit einer gewissen Vorsicht zu betrachten [70]. Der Autor Welte [71] erklärte beim 49. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. in Lübeck zu diesem Thema: „ Die Hälfte der Patienten ist bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der COPD, 2-4 Prozent sind schwer erkrankt, und etwa jeder zweite Betroffene wusste nichts von seiner Lungenerkrankung“.

#### **1.1.4 Mortalität der COPD**

Die COPD gehört zu den wichtigsten Ursachen krankheitsbedingter Einschränkungen der Lebensqualität und krankheitsbedingter Mortalität (Ausmaß der Todesfälle im Verhältnis zur Gesamtbevölkerung oder zu einzelnen Altersklassen) [72].

Die Weltbank schätzt, dass die COPD inzwischen für mehr als 29 Millionen DALYs (englisch: disability-adjusted life years= Summe aus verlorenen Jahren aufgrund von frühzeitigem Tod und Lebensjahren mit Behinderung) bezogen auf die Gesamtbevölkerung verantwortlich ist. COPD rangierte 1990 auf Platz zwölf der Ursachen für verlorenen DALYs weltweit und wird bereits 2020 auf Platz fünf hinter koronarer Herzkrankheit und Depression, Verkehrsunfällen und zerebrovaskulären Erkrankungen vorgerückt sein [73] [74].

Nach Angaben des Statistischen Bundesamts verstarben 1996 in Deutschland 29.700 Menschen an einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung. In den USA wurden

1993 ca. 96.000 Todesfälle wegen COPD registriert [18] [63], hierbei dürfte es sich, wie bereits erwähnt, jedoch jeweils um eher unterschätzte Zahlen handeln.

Schätzungen zufolge verkürzt die COPD die mittlere Lebenserwartung um rund neun Jahre [75].

Derzeit sind Männer mit ca. 61 Prozent der COPD- Todesfälle stärker betroffen, als Frauen. Wobei sich die Todesfälle der Männer absolut gesehen verringert haben. 1980 lagen die COPD- Todesfälle bei den Männern noch bei 21.559, wobei sie 1996 auf 18.121 sanken. Bei den Frauen war die Zahl der an COPD- Verstorbenen im Jahr 1996 um 2.075 Personen höher als in 1980 [63].

Zahlen aus den Vereinigten Staaten lassen erkennen, dass während des Zeitraumes von 1966-1995 die altersbezogenen Todesfälle für kardiovaskuläre Erkrankungen um ca. 50 Prozent abnahm, während im gleichen Zeitraum die Zahl der COPD- Todesfälle um ca. 70 Prozent anstieg [76].

Bei diagnostizierten COPD- Patienten nimmt die Mortalität mit steigendem Lebensalter zu. Dies ist bedingt durch die Komplikationen, wie respiratorische Insuffizienz, dekompensiertes Cor pulmonale sowie infektiologische Probleme [77], [78].

Den stärksten Einfluss auf die COPD- Mortalität nimmt der Zigarettenkonsum ein [79].

Die altersadjustierte Mortalität pro 100.000 Personen betrug in den USA bei Rauchern 104/100.000 (Männer) bzw. 62/100.000 (Frauen), während die Zahlen von Nichtrauchern mit 9/100.000 bzw. 5/100.000 um den Faktor 10 geringer waren [80].

#### **1.1.5 Soziale und ökonomische Faktoren der COPD**

Ein niedriges Bildungsniveau sowie ein schlechter Sozialstatus begünstigen das Risiko der COPD- Morbidität als auch der COPD- Letalität. Die Gründe für dieses Phänomen sind vielfältig und in der schlechteren (unausgewogener) Ernährungssituation, dem höheren Zigarettenkonsum, den schlechteren Wohnverhältnissen (räumliche Enge, Schmutz, belastete Wohngegend) und den Arbeitsbedingungen zu suchen [81]. Diese Aussage wurde von der Copenhagen City Heart Study [82] getätigt an einer Ko-

horte durch 14.000 Teilnehmer, von denen 484 Personen wegen einer COPD hospitalisiert wurden [82].

Studien haben bei COPD- Patienten verschiedene letale Komplikationen hervorgehoben. Dabei ist eine Rangfolge der prozentuale Häufigkeiten der Todesursachen bei Patienten mit COPD entstanden.

Nach Untersuchungen aus Finnland verstarben 27 Prozent der männlichen COPD-Patienten an den Folgen der koronaren Herzkrankheit, 21 Prozent an COPD [83], 13 Prozent an Bronchialkarzinomen, 8 Prozent an anderen Tumoren sowie 4 Prozent an Schlaganfall. Bei weiblichen COPD-Patienten war die führende Todesursache die COPD selbst mit 27 Prozent, während 11 Prozent an den Folgen einer KHK und 8 Prozent am Schlaganfall starben [84].

Die COPD verursacht hohe Kosten, direkte (= ärztliche Leistung, Arzneimittel, stationäre Behandlung, Rehabilitation, Krankengeldzahlung), wie auch indirekte (=Arbeitsunfähigkeit, Erwerbungsunfähigkeit, vorzeitige Todesfälle). Laut der European Lung Foundation verursacht die Lungenerkrankung COPD innerhalb der EU jährliche Kosten in Höhe von 38,7 Milliarden. In Deutschland betragen aus volkswirtschaftlicher Sicht die durchschnittlichen jährlichen Kosten bei der COPD 3037 Euro pro Patient [85]. Die Höhe der Kosten einer COPD Behandlung schwankt allerdings im Einzelfall beträchtlich; sie ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung sowie von der Anzahl und der Zeitdauer der Krankenhausaufenthalte.

Nach einer prospektiven Krankheitskostenstudie an 785 COPD Patienten (ausgegangen von einer Prävalenz von 3,3 Prozent) fallen hochgerechnet direkte Kosten von 4,50 Milliarden Euro und indirekte Kosten von 3,94 Milliarden Euro, insgesamt etwa 8,4 Milliarden Euro durch die COPD in Deutschland an. Den größten Anteil der direkten Kosten nehmen hierbei mit 41,4 Prozent die Arzneimittelkosten ein, gefolgt von den Kosten für Hospitalisierung mit 31,6 Prozent und den Kosten für ärztliche Leistungen mit 20,6 Prozent [86].

Laut Krankenhausstatistiken weisen seit 1996 für alle obstruktiven Atemwegserkrankungen 2,7 Millionen Krankenhaustage in Deutschland auf [70]. Dies ist ungefähr zweimal so viel wie für Asthma und Pneumonie. Die COPD verursacht eine frühzeitige

Erwerbungsunfähigkeit und spielt eine große Rolle beim Ausmaß der Frühberentung [87].

### 1.1.6 Risikofaktoren der COPD

Bei den Risikofaktoren wird allgemein zwischen bekannten, gesicherten und zwischen den wahrscheinlichen Auslösern unterschieden.

Tabelle 1.1.6.1 nach Pauwels et al. [49] weist die gesicherten exogenen und endogenen Risikofaktoren sowie die wahrscheinlichen exogenen und endogenen Faktoren auf.

**Tab. 1.1.6.1:** COPD verursachende (gesicherte und wahrscheinliche) Faktoren (nach [49])

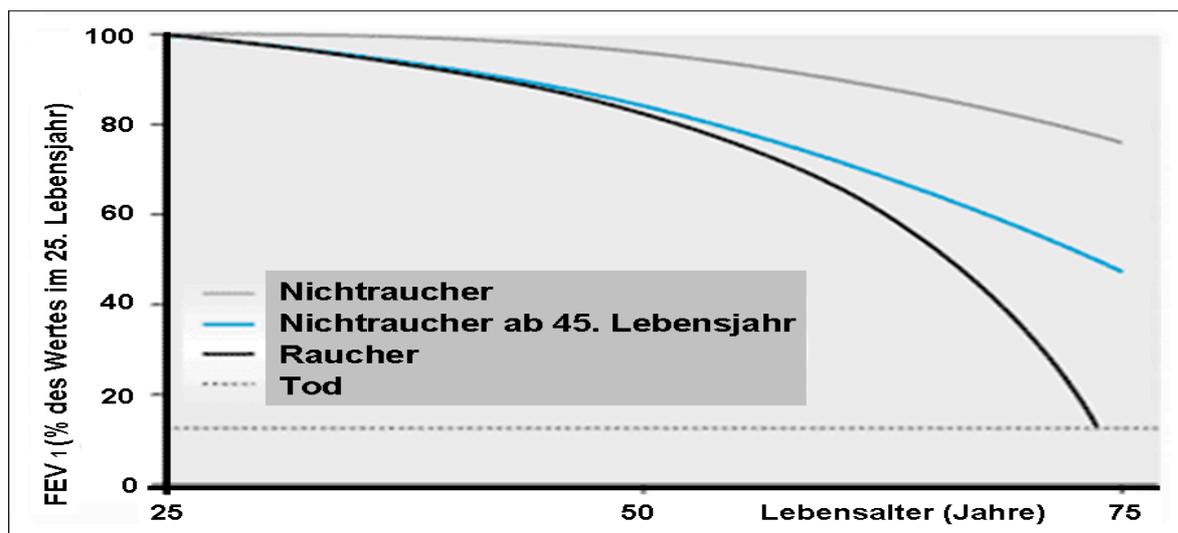
<b>Exogene Risikofaktoren</b> gesichert (Beweis)	wahrscheinlich (Hinweise)
Zigarettenrauchen Staub im Kohlenbergbau Staub im Goldbergbau Getreidestaub	Emissionen Passive Zigarettenrauch - Exposition Infektionen (Bakterien, Viren) Alkohol Cadmium i.v. Drogenabhängigkeit Unterernährung
<b>Endogene Risikofaktoren</b> gesichert (Beweis)	wahrscheinlich (Hinweise)
Alpha-1-Antitrypsin	Alter Geschlecht Familiäre Disposition Bronchiale Hyperreaktivität Chronischer Husten Geburtsgewicht

Zigarettenrauchexposition steht an erster Stelle der Risikofaktoren für die Entwicklung einer obstruktiven Lungenerkrankung. Berufliche Staubexposition steht an 2. Stelle. Die WHO [50] schätzt , dass 75 Prozent der COPD- und Emphysemerkrankungen bei Patienten im Alter zwischen 35 und 69 Jahren dem Tabakkonsum zuzuschreiben sind. Raucher haben eine erhöhte Prävalenz von Veränderungen der Lungenfunktionseinschränkung, womit eine verstärkte jährliche Abnahme der Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) verbunden ist. Passivrauchen kann ebenfalls zu respiratorischen Symptomen führen und damit eine COPD begünstigen. Da nicht alle Raucher eine

COPD entwickeln, wird von den betroffenen Fällen eine genetische Disposition gegenüber inhalative Noxen angenommen [50] [85].

Ungefähr 10-20 % der Raucher entwickeln eine lungenfunktionell relevante Atemwegsobstruktion im Sinne einer COPD und damit ein früheres Mortalitätsrisiko [88]. Die jährliche Verminderung des FEV<sub>1</sub> bei Normalpersonen beträgt ab dem 3. Lebensjahrzehnt ca. 25-30 ml/Jahr, bei etwa einem Sechstel der starken Raucher (> 15 Zigaretten/d) kann der Wert auf 80 ml/Jahr und mehr ansteigen [88], [89]. Insgesamt leiden aber nur 4 % der starken Raucher im 65. Lebensjahr an einer schweren Obstruktion (FEV<sub>1</sub> < 1,5 l), verglichen mit 0,5 % der Nichtraucher [89]. Bei erwachsenen Rauchern besteht eine eindeutige Korrelation zwischen der verkonsumierten Zigarettenmenge in „Packungs-Jahren“ (= pack-years; 1 Zigarettschachtel pro Tag und Jahr = ein Packungsjahr) und dem jährlichen FEV<sub>1</sub> -Verlust, wobei ein Abfall der FEV<sub>1</sub> um 0,25 % vom Sollwert pro pack-year nachgewiesen werden kann [90].

Bei Exrauchern gleicht sich der jährliche FEV<sub>1</sub>-Abfall bezogen auf den schon verringerten Ausgangswert dem der Nichtraucher wieder langsam an, muss diesen aber in Abhängigkeit von der individuellen Situation nicht notwendigerweise wieder erreichen [88], [91]. Nach starker und zeitlich gesehen langer Zigarettenrauchexposition ist die Wiedererlangung der ursprünglichen Lungenfunktionswerte, die vor dem Zigarettenabusus vorhanden waren, sehr unwahrscheinlich, wie Abbildung 1.1.6.1 verdeutlicht.



**Abb. 1.1.6.1:** Reduktion der Lungenfunktion und Verkürzung der Lebenszeit bei „empfindlichen“ Rauchern, Ex-Rauchern und Nichtrauchern (nach [88]).

Weiterhin sind Risiken, wie eingangs erwähnt bekannt, die zu den COPD-auslösenden Faktoren gezählt werden: Hohe Emissionskonzentrationen (Smogsituationen), Expositionen mit verschiedenen inhalativen Gasen, Chemikalien, Stäuben, außerdem intrabronchiale Infektionen [91]. Tabelle 1.1.6.2 nach Gillissen und Seeger [91] stellen die auslösenden COPD- Faktoren dar.

**Tab. 1.1.6.2:** Auswahl an COPD auslösenden Ursachen (nach [92]).

Umweltschadstoffe	Zigarettenrauch SO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , Stickoxide, S <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> Ionisierende Strahlen
Infektionen	Rhinoviren, Adenoviren Mycoplasma pneumoniae Aspergillen die meisten Bakterien
Medikamente	Atropin Lidocain (Lokalanästhetikum) nicht-steroidale Antirheumatika Betablocker
Physikalische/ mechanische Ursachen	Exsikkose (Austrocknung) Hyperoxie Intubation, Tracheostoma

Berufsbedingte Noxen führen bei persistierender Exposition zu einer Chronifizierung der Atemwegsobstruktion mit Ausbildung der typischen Sekundärschäden, wie dem Lungenemphysem, der chronisch- respiratorischen Insuffizienz und dem Cor pulmonale 0. Hierbei gehört die Silikose gehört zu den am häufigsten Erkrankungen unter den Pneumokoniosen, die zu den Berufserkrankungen zählen, die durch inhalative Noxen entstehen.

### 1.1.7 Pathophysiologie der COPD

Durch die Kontraktion der glatten Muskulatur in den Wänden der peripheren Atemwege kann eine Atemwegsobstruktion entstehen. Das führt zur faltigen Vorwölbung der Atemwegsmucosa in das Bronchiallumen, wodurch der Querschnitt des Bronchiallumens stark verkleinert und der mechanische Widerstand für die Ausatemungsluft stark erhöht wird [91]. Weiterhin ist bei der COPD die Mucosa ödematös geschwollen. Dies beruht auf erhöhte Entzündungsaktivität in der Bronchialschleimhaut, entstanden durch eine hohe Anzahl von Entzündungszellen. Die Folge einer solchen peribronchialen Entzündungsreaktion ist eine Fibrosierung, welche zu einer nicht, oder

nur teilweisen reversiblen Verengung des Bronchiolenlumens führt, aufgrund dessen eine Limitierung des Atemflusses resultiert [94].

Pathophysiologisch ist eine COPD gekennzeichnet durch einen chronischen Inflamationsprozess in den gesamten Atemwegen, dem Lungenparenchym und dem pulmonalen Gefäßbett. Folgende Entzündungszellen sind bei der COPD nachweisbar: Makrophagen, T-Lymphozyten (vorzugsweise CD8+-Lymphozyten) und neutrophile Granulozyten. Diese Zellen setzen verschiedene proinflammatorische Mediatoren, wie Leukotrien-B<sub>4</sub>, Interleukin-8 (IL-8) und Tumor-Nekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) und andere frei, die im Rahmen des chronischen Entzündungsprozesses zu einer Destruktion des Lungenparenchyms und zu einer reaktiven, fixierten Atemwegsobstruktion führen. Zudem werden von aktivierten Entzündungszellen Proteinasen und reaktive Sauerstoffmetabolite (Oxidantien) freigesetzt, die diesen Entzündungs- und Zerstörungsprozess (Lungenemphysem) zusätzlich fördern [95]-[97]. Neutrophile Granulozyten sind der dominierende uns am besten untersuchte Zelltyp in der Pathogenese der COPD. Diese Zellen können weitreichende Gewebeschäden durch die Freisetzung von zahlreichen Zytokinen, proteolytischen Enzymen und Oxidanzien verursachen [98].

### 1.1.8 Klinik und Diagnostik der COPD

Die Diagnose der COPD basiert auf der Angabe charakteristischer Symptome, von Risikofaktoren und dem lungenfunktionsanalytischen Nachweis einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion. Wichtigster Risikofaktor in Deutschland ist das Zigarettenrauchen [40].

Chronischer Husten ist oft das Initialsymptom der COPD [99]. Initial tritt solch ein chronisch gering- bis mäßiggrader, produktiver Husten häufig zunächst nur intermittierend, vorzugsweise am Morgen, auf. Im späteren Verlauf klagen die Patienten auch tagsüber über chronischen Husten bis hin zur terminalen respiratorischen Insuffizienz.

Im Anfangsstadium zeichnet sich die COPD durch ein symptomarmes bzw. durch ein symptomfreies Intervall aus; beim Fortschreiten der Erkrankung variieren die einzel-

nen Symptome individuell. Gelegentlich entwickelt sich eine obstruktive Atemwegserkrankung auch ohne Husten. Jede Form des produktiven Hustens kann ein Indikator für COPD sein. Die chronische Hypersekretion dient als Marker für pneumonische Komplikationen und eine raschere Verschlechterung des FEV<sub>1</sub> [100]. In fortgeschrittenen Fällen rücken Husten und Auswurf in den Hintergrund, da Belastungsdyspnoe oder sogar Ruhedyspnoe auftreten. COPD-Patienten können über ein Engegefühl im Thorax und pfeifende Atemgeräusche klagen.

Bei Patienten kann der körperliche Untersuchungsbefund mit leichtem COPD Schweregrad noch unauffällig sein.

Bei mittelschwerer Erkrankung können die Kennzeichen der Obstruktion mit verlängertem Expirium, Giemen, Pfeifen und Brummen feststellbar sein, wie auch eine Lungenüberblähung mit tief stehendem, wenig verschieblichem Zwerchfell und hyperesonorem Klopfeschall.

Die schwere COPD ist durch folgende Merkmale aus Anamnese und körperliche Untersuchung gekennzeichnet:

- Klinisches Bild zeigt zunehmend durch das begleitende Emphysem bzw. die chronische Überblähung der Lunge einen erhöhten Transversaldurchmesser des Thorax, dem sogenannten Faßthorax, leise Herztöne und inspiratorische Einziehungen im Bereich der Flanken. Klinischen Extreme: Pink Puffer (kachektischer „Kämpfer“ mit Atemnot und relativen normalen Blutgasen; Blue Bloater (zufriedener zyanotischer „Dicker“ ohne Atemnot, jedoch mit respiratorischer Globalinsuffizienz)
- Pfeifende Atemgeräusche, insbesondere bei forcierter Expiration
- Zeichen der Sekretansammlung im Anhusterversuch
- Zentrale Zyanose
- Konzentrationsschwäche und verminderte Vigilanz
- Gewichtsverlust
- Zeichen der Rechtsherzbelastung (gesteigerter Jugularvenendruck, Hepatomegalie, periphere Ödeme)
- Zeichen der pulmonalen Hypertonie mit präkordialen Pulsationen, betontem Pulmonalklappenschlusston, einer Trikuspidalklappeninsuffizienz mit einem Systolikum über dem 3. bzw. 4. ICR rechts parasternal [40].

Neben Anamnese und Klinik sind die Lungenfunktionsprüfung und die Blutgasanalyse die wichtigsten diagnostischen Instrumente zur Sicherung und Festlegung der Erkrankungsstufe der COPD, aus denen sich das weitere therapeutische Vorgehen ableitet.

Die Spirometrie ist ein diagnostisches Verfahren, das der Messung von Volumenänderungen bei den Atemexkursionen dient. Dazu atmet der Patient in ein Messgerät (Spirometer), das den Luftfluss bestimmt und aufzeichnet. Bei der Spirometrie muss der Patient aktiv mitarbeiten. Die zwei wesentlichen Parameter sind die Vitalkapazität, Luftmenge, die nach vertiefter Einatmung max. ausgeatmet werden kann, (VC) und das forcierte expiratorische Volumen der ersten Sekunde, Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) [24]. Die Relation der  $FEV_1$  zur Vitalkapazität erlaubt mit der Errechnung der relativen Einsekundenkapazität (Tiffeneau-Index) die spirometrische Diagnose einer obstruktiven Ventilationsstörung durch den erniedrigten Index (Sollwert altersabhängig etwa 70-80%) [101].

Die Bodyplethysmografie ist weitgehend unabhängig von der Mitarbeit des Patienten. Es lassen sich zwei weitere Parameter der Lungenfunktion bestimmen: das intrathorakale Gasvolumen bei Ruheatmung, Volumen, das in der Atemruhelage in der Lunge verbleibt, und der Atemwegwiderstand (Resistance). Der Patient sitzt in einer luftdicht verschlossenen Kabine und atmet über ein Mundstück mit Ventil in einen separaten Raum. Das Verfahren beruht auf dem Prinzip, dass das Produkt aus Druck und Volumen konstant ist (Boyle-Mariotte-Gesetz). Da sich der mit den Thoraxbewegungen des Patienten der Druck in der Kammer ändert, können die intrathorakalen Gasvolumina und Resistance berechnet werden [24].

Der Nachweis der COPD kann mittels Spirometrie, Analyse von Fluss-Volumen-Diagrammen (Messung der expiratorischen Atemstromstärke und gegen das ausgeatmete Volumen aufgetragen) oder der Ganzkörperplethysmographie erfolgen, wobei die Spirometrie die Basis der Funktionsdiagnostik bildet.

Durch die Lungenfunktionsprüfung können wesentlich mehr Parameter bestimmt werden als erwähnt, hier (Tab. 1.1.8.1.) werden jedoch nur die für diese Arbeit relevanten Volumina erklärt.

**Tab. 1.1.8.1:** Lungenvolumina, (l/s)= Liter pro Sekunde, (l)= Liter, (%)= Prozent [102]

<b>Parameter (Einheit)</b>	<b>Kürzel</b>
Inspiratorische Vitalkapazität (l)	$VC_{in}$
Expiratorische Vitalkapazität (l)	$VC_{ex}$
Einsekundenkapazität (l)	$FEV_1$
Forcierte Vitalkapazität (l)	FVC
Relative Einsekundenkapazität (%)	$FEV_1\%$

Bei der Messung der Lungenfunktion werden Widerstände, Volumina und Flüsse bestimmt. Die Lungenvolumina werden in statische Volumina, die ohne Berücksichtigung der Zeit ermittelt werden und in dynamische Atemvolumina, bei deren Ermittlung die Zeit berücksichtigt wird, eingeteilt.

Die Vitalkapazität (VC) lässt sich in eine inspiratorische sowie in eine expiratorische Vitalkapazität unterteilen. Sie beträgt beim Gesunden 4,5 Liter. Die Vitalkapazität ist vermindert bei restriktiven Lungenerkrankungen (auf weniger als 80 Prozent des Sollwertes), aber auch beim Lungenemphysem, das mit einem erhöhten Residualvolumen (Volumen, das nach maximaler Expiration noch in der Lunge verbleibt und nicht ausgeatmet werden kann) [24].

Die inspiratorische Vitalkapazität ( $VC_{in}$ ) ist jenes Volumen, das nach maximaler Expiration maximal eingeatmet werden kann.

Die expiratorische Vitalkapazität ist im Gegensatz zur  $VC_{in}$  das Volumen, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann. Es kann zwischen einer langsam („relaxed“) Expiration und einer forcierten Expiration (FVC) unterschieden werden. Bei gesunden Probanden besteht keine systemische Differenz zwischen  $VC_{in}$  und  $VC_{ex}$ ; nur bei obstruktiven Lungenerkrankungen kann die  $VC_{in}$  größer sein als  $VC_{ex}$  und FVC.  $VC_{ex}$  ist in der Regel größer als FVC [101].

Die Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ , forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde) beschreibt das Volumen, das nach maximaler Inspiration unter stärkster Anstrengung schnellstmöglich ausgeatmet wird in der ersten Sekunde. Die  $FEV_1$  ist ein Parameter der Atemwegsobstruktion. Die  $FEV_1$  wird zum einen absolut beurteilt (ab-

solute FEV<sub>1</sub>), zum anderen in Bezug auf die Vitalkapazität (relative FEV<sub>1</sub> = Tiffeneau Wert). Der Sollwert der relativen FEV<sub>1</sub> liegt altersabhängig zwischen 70-80 % Vitalkapazität. Bei normaler Lungenfunktion können etwa rund  $\frac{3}{4}$  der Vitalkapazität in einer Sekunde ausgeatmet werden [101] [102].

Unter der forcierte Vitalkapazität (FVC) versteht man das maximale Volumen, das nach kompletter Inspiration unter stärkster Anstrengung schnellst möglich ausgeatmet wird.

Die relative Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>%) bezeichnet das Volumen, das nach maximaler Inspiration unter stärkster Anstrengung, schnellstmöglich ausgeatmete Volumen der ersten Sekunde im Verhältnis zur Vitalkapazität (FVC oder VC<sub>in</sub>). Ausgedrückt als Prozentanteil der FEV<sub>1</sub> an der FVC bzw. VC<sub>in</sub> [102].

Die weltweite Einteilung auf vergleichbare Werte wurde durch die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) erreicht. Die Schweregradeinteilung, die Tabelle 1.1.8.2 aufweist, derzeit die verbreiteste Klassifikation soll als Orientierung für ein adäquates Management genutzt werden. Die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) definiert Obstruktion durch das Verhältnis der Einsekundenkapazität FEV<sub>1</sub> zur forcierten Vitalkapazität (FVC) [103].

Das Vorliegen einer Obstruktion wird vereinfachend, aber in Anlehnung an die meisten nationalen und internationalen Empfehlungen festgestellt, wenn der Quotient aus FEV<sub>1</sub> und VC ( $FEV_1/VC$ ) < 70% ist, obwohl der Wert eigentlich alters- und geschlechtsabhängig ist [62].

Normale Werte der FEV<sub>1</sub>/VC schließen die Diagnose COPD in der Regel nicht aus, nicht jedoch die chronische, nicht obstruktive Bronchitis. Auch bei einzelnen Patienten mit Lungenemphysem, das an erhöhte Werte des Residualvolumens bzw. des intrathorakalen Gasvolumens erkennbar ist, liegt keine Einschränkung der FEV<sub>1</sub>/VC vor [62]. Für die Schweregradeinteilung gelten die Messwerte der FEV<sub>1</sub> nach Bronchodilatation.

**Tab. 1.1.8.2:** Einteilung nach Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Kriterien für die stabile COPD (2007) (nach [62])

Schweregrad	FEV <sub>1</sub> /FVC	FEV <sub>1</sub>	Beschwerden
<b>I</b> <b>leichte COPD</b>	< 70 %	FEV <sub>1</sub> ≥ 80 % Soll	mit/ohne Symptomatik (Husten, Auswurf)
<b>II</b> <b>mittel COPD</b>	< 70 %	50% Soll ≤ FEV <sub>1</sub> < 80% Soll	mit/ohne chronischen Symptomen ( Kurzatmigkeit, Husten, Auswurf)
<b>III</b> <b>schwere COPD</b>	< 70 %	30% Soll < FEV <sub>1</sub> < 50% Soll	mit/ohne chronischen Symptomen (Kurzatmigkeit, Husten, Auswurf)
<b>IV</b> <b>sehr schwere COPD</b>	< 70 %	FEV <sub>1</sub> ≤ 30 % Soll oder FEV <sub>1</sub> < 50 % Soll und chronische respiratorische Insuffizienz*	Lebensqualität merklich beeinträchtigt, Exazerbationen können lebensbedrohlich sein

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

Über die gesamte forcierte Vitalkapazität kann die Atemfunktion besser beurteilt werden durch die maximale expiratorische Flusskurve oder Fluss-Volumen-Kurve, sie gibt Auskunft über die dynamischen Lungenparameter (Spitzenfluss, MEF<sub>25</sub>, 50, 75 Prozent). Dabei wird die expiratorische Atemstromstärke gemessen und gegen das ausgeatmete Volumen aufgetragen. Tabelle 1.1.8.3 weist die Atemflussparameter mit ihren Kürzeln auf.

**Tab. 1.1.8.3:** Atemflussparameter [102]0

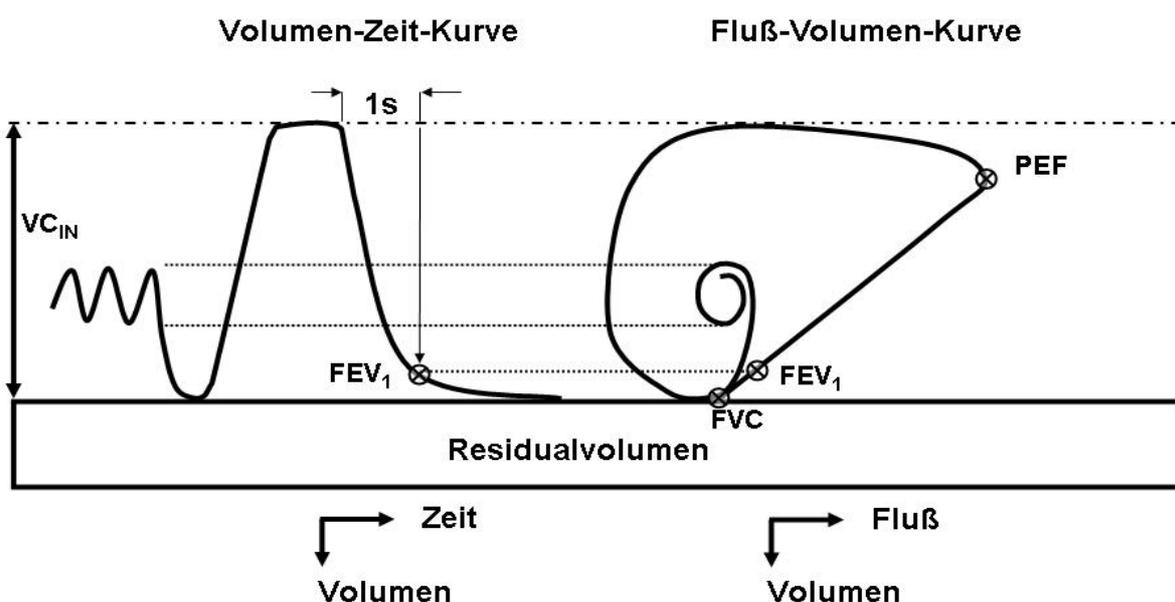
Parameter	Kürzel
Peakflow/maximale expiratorische Atemstromstärke	PEF
Maximal expiratorische Atemstromstärke bei 75 Prozent der VC	MEF <sub>75</sub>
Maximal expiratorische Atemstromstärke bei 50 Prozent der VC	MEF <sub>50</sub>
Maximal expiratorische Atemstromstärke bei 25 Prozent der VC	MEF <sub>25</sub>

Der Fluss ist bei der frühen Expiration am größten: maximaler expiratorischer Fluss (englisch=peak expiratory flow=PEF). Es ist die maximale expiratorische Atemstromstärke bzw. Flussgeschwindigkeit, die bei forcierter Expiration nach kompletter Inspiration erreicht werden kann. Im Laufe der Expiration nimmt die Atemstromstärke ab. „MEF<sub>75</sub>“ beschreibt die maximale expiratorische Atemstrom-

stärke bzw. Flussgeschwindigkeit (Flow) zu dem Zeitpunkt, bei dem noch 75% der VC auszuatmen sind.

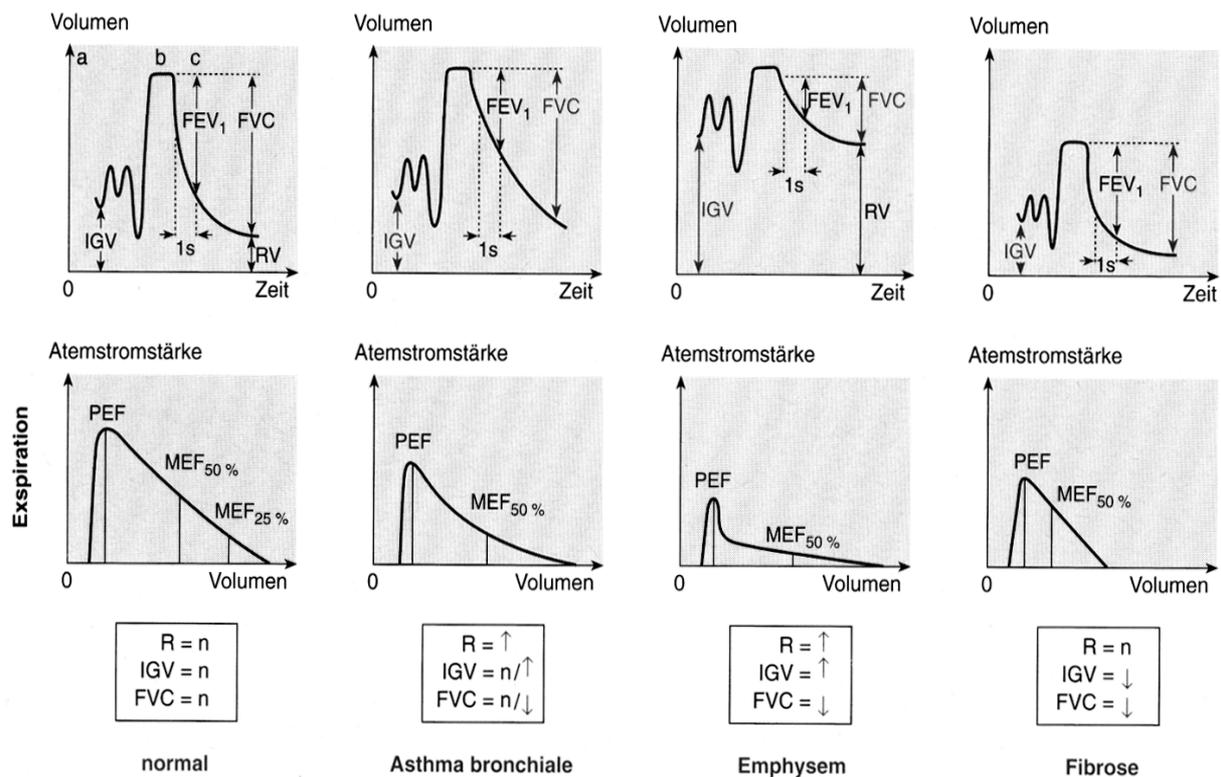
„MEF<sub>50, 25</sub>“ steht für den maximalen expiratorischen Fluss, wenn noch 50 Prozent bzw. 25 Prozent des Volumens auszuatmen sind. Dadurch lassen sich Aussagen über den Ort der Obstruktion machen: Sind die großen und kleinen Atemwege betroffen, sind die Einsekundenkapazität sowie die maximal expiratorische Atemstromstärke zu jedem Zeitpunkt der Messung vermindert. Sind nur die peripheren kleinen Atemwege betroffen, können die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) und die maximal expiratorische Atemstromstärke 50 (MEF<sub>50</sub>) normal sein, während die maximal expiratorische Atemstromstärke 25 (MEF<sub>25</sub>) deutlich vermindert ist (small airway disease). Beim Lungenemphysem ist der Fluss insgesamt vermindert, er fällt aber abrupt in dem Moment ab, in dem die Atemwege kollabieren [101].

In Abbildung 1.1.8.1 sind Volumen-Zeit-Kurve und Fluss-Volumen- Kurve zusammen- abgebildet. Der erste Teil des expiratorischen Schenkels der Fluss-Volumen Kurve gibt Auskunft über die zentralen Atemwege, während der Enteil Hinweise auf die atemmechanische Beschaffenheit der kleinen Atemwege liefert. Veränderungen in der Form der Kurve lassen wichtige Aussagen über die Arbeit und das Ausmaß einer Ventilationsstörung sowie über die Mitarbeit eines Patienten zu [104].



**Abb. 1.1.8.1:** Gegenüberstellung der Volumen-Zeit- und Fluss-Volumen-Kurve (nach [104])

Zusätzlich zum PEF (maximale Atemstromstärke bei forcierter Expiration) wird Form der Kurve und die maximalen expiratorischen Flusswerte bei 75, 50 und 25 % des ausatmeten Volumens ( $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$ ) beurteilt und mit den Normwerten verglichen. Diese zeigen eine größere Variabilität als das  $FEV_1$  und haben dadurch breitere Sollwertbereiche. Ihr Vorteil ist, dass sie weniger mitarbeiterabhängig sind im Vergleich zum ersten Teil der Fluss-Volumenkurve und der PEF, aber eine Reduktion dieser Werte weniger spezifisch ist für eine Obstruktion als der  $FEV_1/VC$ -Quotient. Erst eine Reduktion unter 50 Prozent der Referenzwerte kann als sicher pathologische angesehen werden. Die Kurve wird statt leicht konvex, konkav verformt bei zunehmender Obstruktion, wie Abbildung 1.1.8.2 (nach [105]) verdeutlichen. Abbildung 1.1.8.2 weist verschiedene Beispiele für spirometrisch erfasste Fluss-Volumen-Kurve auf. Die Sollwerte der einzelnen Parameter werden anhand vom vorliegenden Normogramm berechnet.



**Abb. 1.1.8.2:** Spirometrie: IG<sub>V</sub>= intrathorakales Gasvolumen bei Ruheatmung, FEV<sub>1</sub>= Einsekundenkapazität, FVC= forcierte Vitalkapazität, RV= Residualvolumen, PEF= peak expiratory flow, MEF<sub>25,50</sub>= expiratorischer Fluss bei 25 bzw. 50 Prozent des ausatembaren Volumens (nach [105])

Weitere Informationen über den Lungenfunktionsstatus der Reversibilitätstests mit Bronchodilatoren (kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika/Anticholinergika)/ Glukokortikoiden, die Blutgasanalyse und der Belastungstest.

Des Weiteren gibt es bildgebende Verfahren (Röntgen, CT), die zur weiteren Differentialdiagnostik bei Lungenerkrankungen eingesetzt werden. Auch das Elektrokardiogramm und die Echokardiographie liefern wichtige Befunde bei der Bewertung einer COPD.

### 1.1.9 Therapie der COPD

Die Therapie der COPD ist vielgestaltig. Das wesentliche Ziel der COPD- Behandlung sind die Verbesserung der Lebensqualität (Dyspnoe, Husten, Fitness, Mobilität etc.) und die Senkung der Morbidität (v.a. Infektexazerbationsraten, Hospitalisationen) und der Mortalität [106]. Der Behandlungsplan umfasst die Prävention, die medikamentöse Therapie, die Schulung mit dem Ziel, den Patienten aktiv an der Bewältigung seiner Krankheit zu beteiligen (ärztlich kontrollierte Selbstmedikamentation), die Physiotherapie, körperliches Training, Ernährungsberatung, apparative Therapieoptionen sowie bei ausgeprägtem Lungenemphysem operative Behandlungsmaßnahmen (Tab. 1.1.9.1) und das Management akuter Exazerbationen [40].

Die Tabakentwöhnung bleibt die wichtigste und effektivste Maßnahme, um das weitere Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Zudem verbessert Tabakabstinenz die Wirksamkeit pharmakologischer Maßnahmen. So scheint fortgesetztes Rauchen mitverantwortlich für die Kortikosteroidresistenz bei COPD -Patienten zu sein [106].

Hinsichtlich der Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung unterscheidet man zwischen der medikamentösen und der nicht-medikamentösen konventionellen Therapie. Die medikamentöse Therapie ist eine rein symptomatische Behandlungsform. Ziele der Pharmakotherapie sind Besserung der Symptome, Steigerung der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie Prävention und Reduktion von Exazerbationen.

**Tab. 1.1.9.1:** Therapieoptionen bei COPD

<b>Prävention</b>	<b>medikamentöse Behandlung</b>	<b>nicht medikamentöse Behandlung</b>	<b>apparative /operative Behandlung</b>
Raucher- entwöhnung	Beta-2- Sympathomimetika Anticholinergika	Körperliches Training	Langzeit-O <sub>2</sub> -Therapie
Schutz- impfungen	Theophyllin	Patientenschulung	nichtinvasive Beatmung
Arbeitsplatz- hygiene	Glukokortikoide Mukopharmaka Antibiotika	Physiotherapie Ernährungsberatung	Emphysemchirurgie Lungentransplantation

Die Basissubstanzen der antiobstruktiven Therapie sind  $\beta_2$ -Mimetika (Salbutamol, Salmeterol, Formoterol) und Anticholinergika (Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Tiotropiumbromid). Die Auswahl der Substanzen erfolgt entsprechend dem Schweregrad der COPD. Es werden folgende Substanzen unterschieden:

- kurzwirksame  $\beta_2$ -Mimetika inhalativ
- kurzwirksames Anticholinergikum inhalativ
- kurzwirksame  $\beta_2$ -Mimetika plus Anticholinergikum inhalativ
- langwirksame  $\beta_2$ -Mimetika inhalativ (oral nur bei Unfähigkeit zur Inhalation)
- Theophyllin oral [84]

Bei leichter Obstruktion genügt eine bedarfsweise Applikation eines kurzwirksamen  $\beta_2$ -Mimetikums oder eines Anticholinergikums ggf. auch die Kombination. Bei mittelschwerer COPD könne die langwirksamen  $\beta_2$ -Mimetika Salmeterol und Formoterol eine Alternative darstellen [107], [108]. Langwirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika führen zu einer Reduktion der Atemnot am Tag und in der Nacht [109]-[111] zu einer Besserung der Lungenfunktion [112], zu einer Steigerung der Lebensqualität [113] und zu einer Reduktion von Exazerbationen [114]. Anticholinergika erweitern die Bronchien, vermindern die Schleimsekretion, verringern das Dyspnoe-Empfinden, verbessern die körperliche Leistungsfähigkeit [115] und reduzieren Exazerbationen [116], [117] bei Patienten mit COPD. Theophyllin ist ein schwächerer Bronchodilatator als ein Anticholinergikum oder ein  $\beta_2$ -Sympathomimetikum [118], [119]. Etwa die Hälfte der Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis profitieren von einer Theophyl-

lintherapie [120]. Aufgrund der zahlreichen Interaktionen und der geringen therapeutischen Breite als Bronchodilatator sollte es eher als 2. Wahl eingesetzt werden.

Die reguläre Behandlung mit inhalativen Glukokortikoiden ist nur geeignet für Patienten, bei denen der Wert der  $FEV_1 < 50 \%$  beträgt und Exazerbationen sich wiederholen (z.B. 3 in den letzten 3 Jahren). In Übereinstimmung mit der klinischen Erfahrung konnte jedoch eine Metaanalyse zeigen, dass nur ca. 10 % der Patienten mit COPD eine Ansprechbarkeit auf Steroide aufweisen [121]. Eine klinisch relevante Hemmung chronischer Entzündungsprozesse bei COPD ist ebenso wenig eindeutig gesichert wie eine Besserung von Kenngrößen der Lungenfunktion [122]. Unter Umständen besteht ein positiver Effekt, wenn inhalative Steroide mit einem langwirksamen  $\beta_2$ -Mimetikum kombiniert werden. Systemische Kortikosteroide sollten wegen eines bisher fehlenden Langzeiteffekts im Hinblick auf die zu erwartenden Nebenwirkungen gerade bei Patienten in fortgeschrittenem Alter (u.a. Osteoporose mit Frakturgefährdung, Infektionsrisiko, Risiko der Ulzera im Gastrointestinaltrakt bei häufig gleichzeitiger Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika) nicht zur Therapie der stabilen COPD eingesetzt werden [123], [124]. Weiterhin sollte jeder Patient mit COPD jährlich gegen Influenzavirus geimpft werden, da durch die Impfung eine erhebliche Reduktion der Morbidität erreicht wird. Die Sauerstofftherapie über 16-24 h/d verbessert die Prognose bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz. Kriterien für den Therapiebeginn sind [125]:

- $PaO_2$  in Ruhe  $\leq 55$  mmHg oder  $SaO_2 \leq 88 \%$
- $PaO_2$  in Ruhe 56-59 mmHg oder  $SaO_2 \geq 89 \%$  und zusätzlich
  - Zeichen des Cor pulmonale oder der globalen Herzinsuffizienz
  - Hämatokrit  $> 55 \%$  [126]

Von den chirurgischen Therapieformen zeigten nur Eingriffe an der Lunge einen Erfolg. Bullektomie, Lungenvolumenreduktion sowie Lungentransplantation versprechen einen Erfolg.

## 1.2 Koronare Herzkrankheit

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind heutzutage in den industrialisierten Ländern die häufigste Todesursache. Die größte Fraktion stellt die koronare Herzkrankheit (KHK) mit Manifestationsformen wie Angina pectoris, Dyspnoe, Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt und – insuffizienz dar.

Die koronare Herzerkrankung ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Diese führt zu einer Abnahme der koronararteriellen Perfusion des Herzens. Folge ist eine Koronarinsuffizienz und es entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf (kardial: Tachykardie, Rhythmusstörungen, Hypertrophie, Herzinsuffizienz, Myokarditis; extrakardial: Hyperthyreose, Kälte, Anämie, Hypertonie) und Sauerstoffangebot (vaskulär: Arteriosklerose, Koronarspasmus) im Herzmuskel. Die World Health Organization definiert die koronare Herzkrankheit als: akute oder chronisch verminderte Leistungsfähigkeit des Herzens, die durch eine Reduktion oder einen Stillstand myokardialer Blutzufuhr infolge Atherosklerose der Koronararterien verursacht wird. Schweregrad und Dauer der hierdurch hervorgerufenen Ischämien bestimmen die Manifestation in Form von stabiler oder instabiler Angina pectoris, stummer Myokardischämie, ischämisch bedingter Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und akutem Myokardinfarkt [127].

In den Frühstadien der Erkrankung sind in der Regel keine klinischen Symptome vorhanden, obwohl bereits Störungen der endothelialen Funktion und der Lipideinlagerungen in die Gefäßwand vorliegen [128], [129]. Ab einer Querschnittsverminderung von etwa 50 % (signifikante Stenose) ist mit einer regionalen Perfusionsstörung zu rechnen, ab einer kritischen Stenose von ca. 75 % ist eine belastungsabhängige (stabile) Angina pectoris wahrscheinlich, wenn keine kompensatorisch wirkenden Kollateralen ausgebildet wurden [130].

Im fortgeschrittenen Stadium tritt mit zunehmender Einengung der Gefäße eine Unterversorgung des abhängigen Herzmuskelgewebes auf, die sich klinisch meist als stabile Angina pectoris („Brustenge“) äußert. Bei älteren Patienten oder Diabetikern kann die myokardiale Ischämie klinisch stumm bleiben („stumme Myokardischämie“) [131]. Die klassischen Angina pectoris Schmerzen werden vom Patienten als dumpf,

drückend im retrosternalen Bereich wahrgenommen. Häufig strahlen die Schmerzen in die Arme (links > rechts), in den Unterkiefer, Hals sowie in den Oberbauch aus. Diese Symptomatik ist häufig verbunden mit Luftnot, Schweißausbruch sowie Übelkeit.

Krisenhafte akute Myokardischämien in Ruhe sind in der Regel Folge einer Plaqueruptur bzw. Plaqueeosion mit nachfolgender Bildung eines Thrombus, der das betroffene Gefäß ganz verschließen (akuter Myokardinfarkt) oder zu einer hochgradigen Reduktion des Blutflusses führen kann (instabile Angina pectoris) [132]. Neben der Plaqueruptur können Vasospasmen und koronare Entzündungsvorgänge eine myokardiale Ischämie triggern [133]. Klinisch werden diese Vorgänge unter dem Begriff Akutes Koronarsyndrom zusammengefasst, die lebensbedrohlich sind. In der Klinik sind dies die instabile Angina pectoris, der akute Myokardinfarkt (40 % der Erstmanifestation) und der plötzliche Herztod (20 % der Erstmanifestation). Anhand des EKG wird zwischen den Patientengruppen mit (STEMI) und ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI/ instabile Angina) unterschieden. In der Symptomatik besteht zwischen instabiler Angina pectoris/ NSTEMI und STEMI ein fließender Übergang. Häufig klagt der Patient über Schmerzattacken in den letzten Stunden oder Tagen vor dem eigentlichen Infarkt.

### **1.2.1 Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit**

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die häufigste Todesursache in den Industrienationen. Aufgrund der Annäherung an den Lebensstil der industrialisierten Länder, liegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen an zweiter Stelle der Mortalitätsstatistik in den Entwicklungsländern. Um die weltweite Entwicklung der koronaren Herzkrankheit erfassen zu können, initiierte die WHO das Projekt MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease). Es wurden weltweit ausgeprägte regionale Unterschiede in der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit festgestellt, anhand von Untersuchungen von 37 Populationen aus 21 Ländern. Im altersstandardisierten Durchschnitt für das Jahr 2003 in Deutschland beträgt die Zahl der Sterbefälle an einem akuten Myokardinfarkt 32 je 100.000 Einwohner bei Frauen und 71 bei den Männern. Das durchschnittliche Sterbealter bei Myokardinfarkten betrug bei den Frau-

en 81 Jahre und bei den Männern 72 Jahre. Bei der Gesamtgruppe der koronaren Herzkrankheit beträgt der altersstandardisierte Durchschnitt 88 Sterbefälle je 100.000 Einwohner bei den Frauen und 162 bei den Männern [134] Nach der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamts Deutschland für 2007 sind die chronische ischämische Herzkrankheit mit 9,3 % und der akute Myokardinfarkt mit 7,0 % die häufigsten Todesursachen. Die zu beobachtende Abnahme der Myokardinfarktraten ist durch einen Rückgang der Re-Infarkte durch verbesserte medizinische Akutbehandlung zu erklären. So ist die Prävention (primäre sowie sekundäre) der KHK von vorrangiger Bedeutung.

### 1.2.2 Prävalenz der koronaren Herzkrankheit

Die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit steigt im Alter naturgemäß mit der Zunahme der Häufigkeit der Arteriosklerose an. Eine Autopsiestudie berichtet von einer Koronarsklerose bei mehr als 50 Prozent aller > 50 Jährigen [135]. Die Prävalenz der KHK ist vom Geschlecht abhängig und nimmt mit steigendem Lebensalter mit zu. Sie beträgt bei Männern (Frauen) in der Altersgruppe 55-64 Jahren 13,1% (8,4%), in der Altersgruppe 65-74 Jahren 17,7 Prozent (11,1 Prozent) und in der Altersgruppe >75 Jahren 18,6 Prozent (16,1%) [136].

Die jährliche Inzidenz (epidemiologische Maßzahl und damit Fachausdruck aus der medizinischen Statistik. Sie gibt die Anzahl der Neuerkrankungen an.) der koronaren Herzkrankheit ist in den einzelnen Ländern unterschiedlich. Die Länder mit der größten Letalität sind Finnland, Schottland, Nordirland, England und die USA. Eine durch diese Krankheitsgruppe bedingt wesentlich geringere Letalität haben die Länder China und Japan [137].

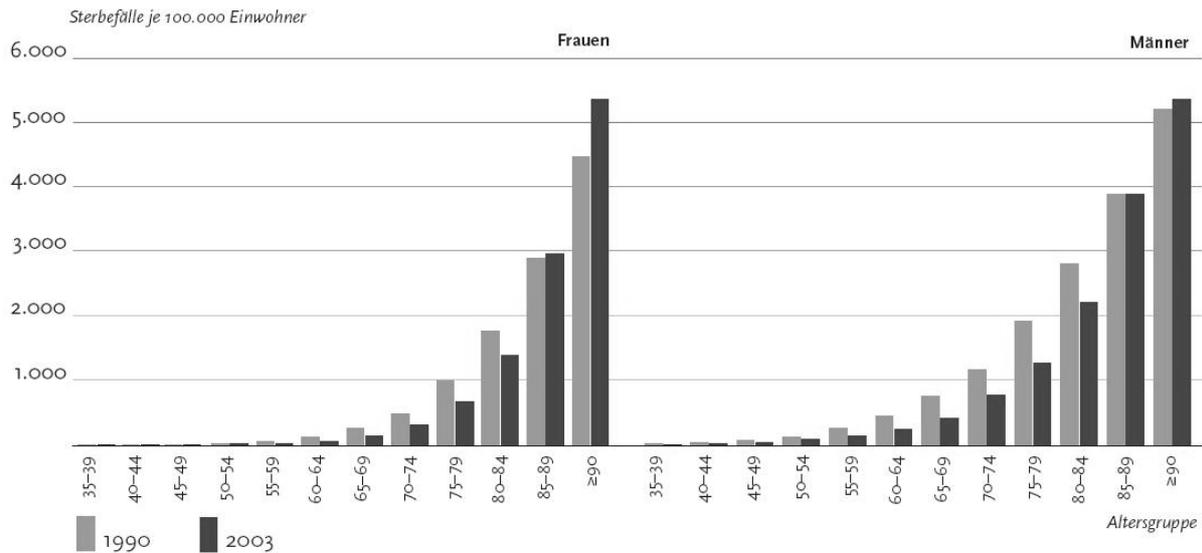
Über die letzten 100 Jahre sind Daten aus den USA verfügbar, die Veränderungen in altersstandardisierten Todesraten der koronaren Herzkrankheit aufzeigen [138]. Demnach kam es in den Industrienationen bis zu den 60er-Jahren des letzten Jahrhunderts zu einem Anstieg, seither sind die Raten rückläufig. Erklärt wird der Rückgang durch bessere medizinische Technologien und Behandlungen sowie durch Verbesserung der Prävention (Rückgang des Rauchens, Änderung der Essgewohnheiten) [139].

### 1.2.3 **Mortalität der koronaren Herzkrankheit**

Die Mortalität durch die koronare Herzkrankheit wird im Wesentlichen durch die Patienten bestimmt, welche einem hohen Myokardinfarktrisiko ausgesetzt sind. Daher haben wirksame Maßnahmen zur Senkung des Mortalitätsrisikos bei diesen Risikopopulationen einen großen Einfluss auf die Sterbestatistik [140].

Um die weltweite Entwicklung der koronaren Herzkrankheit detailliert zu beobachten, initiierte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Ende der 1970er Jahre das Projekt MONICA (Monitoring Trend and Determinants in Cardiovascular Disease). Ziel dieses Projektes war es, in genau definierten Bevölkerungen über zehn Jahren hinweg die Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der kardiovaskulären Risikofaktoren und den Veränderungen der Morbidität und Mortalität an KHK zu bestimmen. Es nahmen 37 Populationen aus 21 Ländern teil. Die Erhebungsinstrumente waren bevölkerungsbasierte Herzinfarktregister und Bevölkerungssurveys. Die Herzinfarktregister hatten die Aufgabe, zusätzlich zu den im Krankenhaus versorgten Patientinnen und Patienten mit einem tödlichen oder nichttödlichen Herzinfarkt auch alle vor oder kurz nach der Krankenhausaufnahme eingetretenen koronaren Todesfälle zu erfassen, um das Herzinfarktrisiko der Bevölkerung und Versorgungsunterschiede umfassend abzubilden [141].

Im Jahr 2003 waren in Deutschland laut Todesursachenstatistik 6,5 Prozent aller verstorbenen Frauen und 9,4 Prozent aller verstorbenen Männer an einem akuten Myokardinfarkt gestorben. Das durchschnittliche Sterbealter bei Myokardinfarkt betrug bei Frauen 81 Jahre und bei Männern 72 Jahre. Jeder fünfte Sterbefall insgesamt bei Frauen und Männern wird durch eine KHK verursacht [142]. Nach Altersgruppen dargestellt, zeigt sich, dass die Sterblichkeit mit zunehmendem Alter ansteigt, bei den Frauen später als bei den Männern (siehe Abbildung 1.2.3.1). Im Zeitraum von 1990 bis 2003 verringerte sich die KHK-Sterblichkeit bei Frauen und Männern bis zum 85. Lebensjahr; eine Zunahme ist bei den über den 90-Jährigen zu beobachten. Im altersstandardisierten Durchschnitt (Art der Standardisierung: alte Europastandardbevölkerung) für das Jahr 2003 beträgt die Zahl der Sterbefälle an KHK 88 je 100.000 bei Frauen und 162 bei den Männern.



**Abb. 1.2.3.1 :** Zeitliche Trends der Sterblichkeit an koronarer Herzkrankheit je 100.000 Einwohner nach Geschlecht in Deutschland 1999-2003 nach [142].

Mit der Einführung von Instrumenten zur Schätzung des kardiovaskulären Risikos hat auch die Primärprevention einen bedeutenden Platz eingenommen [140], um die Herz-Kreislauf-Mortalität zu senken und Beeinträchtigungen durch diese Erkrankungen zu reduzieren.

#### 1.2.4 Soziale und ökonomische Faktoren der koronaren Herzkrankheit

Untersuchungen zum sozioökonomischen Standard in verschiedenen Ländern der Welt lassen den Eindruck zu, dass die dem kulturellen Verhalten der westlichen Industrieländer am nahestehensten Schichten häufiger von der koronaren Herzkrankheit betroffen sind als sozial tiefere Schichten des gleichen Landes. Dies ist in erster Linie durch den Unterschied im Gesamtkaloriengehalt und Fettanteil in der Nahrung sowie durch den Anteil an körperlicher Arbeit bedingt [143].

Die koronare Herzkrankheit ist von immenser volkswirtschaftlicher Bedeutung. Die medikamentöse Dauertherapie mit Medikamenten und die Anwendung invasiver Eingriffe (PTCA und Stent) stellen beachtliche Kostenfaktoren dar [141].

Die aktuellen Berechnungen des statistischen Bundesamtes ergeben für die 2003 laufenden Gesundheitsausgaben von ca. 240 Milliarden Euro [144].

Die direkten Kosten beliefen sich im Jahr 2002 in Deutschland auf insgesamt 35,4 Milliarden Euro für Krankheiten des Kreislaufsystems, die damit an der Spitze der Krankheitskosten stehen (15,8 Prozent). Rund 7 Milliarden Euro entfielen auf die koronare Herzkrankheit. Die Kosten für die koronare Herzkrankheit betrafen 60,1 Prozent Männer; pro Kopf ergaben sich Kosten im Jahr 2002 von 100 Euro/Männer und 80Euro/Frauen bei der Behandlung der koronaren Herzkrankheit [141].

Die indirekte Kosten, indirekte volkswirtschaftlichen Folgen, betrug im Jahr 2002 0,9 Prozent aller durch Arbeitsunfähigkeit, Invalidität und vorzeitigen Tod.

Seit Beginn der 1980er Jahre hat sich eine starke Abnahme in der Herzinfarkt-morbidität und –mortalität insbesondere im mittleren Lebensalter vollzogen, die überwiegend durch eine intensivierete Behandlung sowie verbesserte Prävention von Risikofaktoren zu erklären ist. Die WHO hat in Ihren 21 Gesundheitszielen für das Jahr 2020 für die europäische Region formuliert, die Sterblichkeit bei Herz-Kreislauf-erkrankungen in der Gruppe der unter 65-jährigen um 40 Prozent zu senken. Um dieses Ziel zu erreichen bedarf es entscheidende Präventionsmaßnahmen. Für die WHO hat die Implementierung der Prävention höchste Priorität, da der Einfluss der Herz-Kreislauf-Erkrankungen in allen sozioökonomischen Gruppen weiter zunehmen wird und die Kosten durch diese Erkrankungen noch erheblicher ansteigen werden [146].

#### 1.2.5 **Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit**

Die koronare Herzkrankheit ist eine Erkrankung multifaktorieller Genese. Es gibt eine Vielzahl von Risikofaktoren, die auf eine genetische Disposition oder durch Krankheit und Lebensstil erworben sind. Interventionsstudien zeigen den Nutzen des Verlaufes der Diagnose KHK bei Beeinflussung der Risikofaktoren in der Prävention. Die Risikofaktoren können anhand ihrer Beeinflussbarkeit in vier Kategorien eingeteilt werden:

- Nicht beeinflussbar
  - Alter
  - Männliches Geschlecht
  - Genetische Disposition (positive Familienanamnese)

- Teilweise beeinflussbar
  - Hyperlipidämie (LDL↑, HDL↓, Triglyceride↑)
  - Hyperglykämie und Diabetes mellitus
  - Menopause (korrigierbar durch Hormonersatztherapie)
  - Stress und psychosoziale Faktoren
  - Lipoprotein (a)↑
  - Homocystein
  - Hyperfibrinogenämie
- Beeinflussbar
  - Nikotinabusus
  - Arterielle Hypertonie
  - Adipositas
  - Mangelnde körperliche Aktivität
  - Fettreiche Kost

Durch das Vorhandensein mehrerer Risikofaktoren wirken die einzelnen Risikofaktoren nicht nur synergistisch, sondern erhöhen zusammen das kardiovaskuläre Risiko überproportional [33].

Der Nikotinabusus zusammen mit der Hypercholesterinämie, der arteriellen Hypertonie und dem Diabetes mellitus sind die wichtigsten Risikofaktoren der KHK. Bei Rauchern korreliert das Risiko der Morbidität sowie der Mortalität mit der Zahl der täglich gerauchten Zigaretten und der Anzahl der Jahre, in denen geraucht wurde. Das Infarktisiko ist 2-5 fache erhöht. Studien haben gezeigt, dass das kardiovaskuläre Risiko mit einer Erhöhung des Gesamtcholesterin und LDL- Cholesterin steigt [147], [148]. HDL-Cholesterin wirkt dagegen kardioprotektiv. Das Risiko an einer KHK zu erkranken aufgrund eines arteriellen Hypertonus steigt bei systolischen Blutdruckwerten > 130 mmHg und bei diastolischen Blutdruckwerten > 85 mmHg linear an. Bei Patienten mit Diabetes mellitus versterben mehr als die Hälfte an den Folgen einer KHK [33].

Neben der Beurteilung einzelner Risikofaktoren muss immer auch das gesamte kardiovaskuläre Risiko abgeschätzt werden. Wenn das 10 Jahres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse 20 % überschreitet, sind intensive Maßnahmen, d.h. in der Regel medi-

kamentöse Therapie, zur Verminderung des Risikos angezeigt. Dieser Wert wird von Patienten mit manifester Herzkrankheit überschritten [127]. Tabelle 1.2.5.1 zeigt die Parameter, die für die Erstellung des PROCAM- Scores benötigt werden, um kardiovaskuläre Risiken abschätzen zu können. Ziel dieser Risikostratifizierung ist die Optimierung der Prävention für Patienten mit einem hohen Risikopotenzial.

Patienten mit Hochrisikomerkmale sind definiert als Patienten mit einem zukünftigen Risiko innerhalb der nächsten zehn Jahre für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt) von mehr als 20 % (summierter PROCAM- Score: > 53)

**Tab. 1.2.5.1:** PROCAM- Score (Prospective Cardiovascular Münster Study, nach [149])

<b>Alter (in Jahren)</b>		<b>LDL- Cholesterin (mg/dl)</b>			
35-39	0	< 100	0		
40-44	6	100-129	5		
45-49	11	130-159	10		
50-54	16	160-189	14		
55-59	21	≥ 190	20		
60-65	26				
<b>Raucher</b>		<b>HDL- Cholesterin (mg/dl)</b>			
Nein	0	< 35	11		
Ja	4	35-44	8		
		45-54	5		
		≥ 55	0		
<b>Myokardinfarkt in der Familie</b>		<b>Triglyzeride (mg/dl)</b>			
Nein	0	< 100	0		
Ja	4	100-149	2		
		150-199	3		
		≥ 200	4		
		<b>Diabetes mellitus</b>			
		Nein	0		
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b>		Ja	6		
<120	0				
120-129	2				
130-139	3				
140-159	5				
≥ 160	8				

### 1.2.6 Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Koronararterien. Sie kann über einen multifaktoriellen Prozess, der zur Myokardischämie führt, als Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, plötzlicher Herztod oder Herzinsuffizienz auftreten [150].

Bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) liegt eine Koronarinsuffizienz, als ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot vor. Dieses Missverhältnis beruht entweder auf einem gesteigerten Sauerstoffverbrauch (relative Insuffizienz) oder auf einem verminderten Sauerstoffangebot (absolute Insuffizienz) [151].

Die häufigste Ursache (90 Prozent) einer Koronarinsuffizienz ist die Koronarstenose, die zumeist durch arteriosklerotische Veränderungen der großen extramuralen Koronargefäße entsteht. Der Artherosklerose liegt ein komplexes, multifaktorielles Geschehen zugrunde, das durch fibröse Plaques zu einer Stenosierung des Gefäßlumens und zur Thrombosierung bei Ruptur dieser Plaques führt [152].

Am Beginn steht eine lokale Störung der Endothelfunktion. Die Permeabilität für Plasmabestandteile ist erhöht, die Adhäsion von Thrombozyten und Leukozyten ist erleichtert. Lipoproteine (v.a. LDL) können zwischen den Endothelzellen hindurch frei in die Gefäßintima übertreten und lagern sich dort ab. Die Ablagerung von z.B. LDL löst eine lokale Entzündungsreaktion aus. Durch Einlagerung von Lipiden wandeln sich die in die Media eingewanderten Monozyten zu Schaumzellen („foam cells“) um und bilden zusammen mit Lymphozyten einen „fatty streak“. Fortgesetzte Zellmigration und Wachstumsreize für die glatten Muskelzellen führen zur Bildung fortgeschrittener Läsion und fiböser Plaques. Der Prozess der Plaquebildung ist mit einem natürlichen Reparatursprozeß vergleichbar. Die Plaques wachsen in das Gefäßlumen hinein und führen zu Gefäßstenosen, die den Blutfluss behindern [153]. Rupturiert die fibröse Hülle und tritt Plaquematerial in das Gefäßlumen aus, führt dies zur sofortigen Thrombosierung des Gefäßes [151].

## 1.2.7 Klinik und Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

Die klinischen Ausprägungsformen der koronaren Herzkrankheit manifestieren sich durch: die stabile Angina pectoris (Brustenge, belastungsabhängige Beschwerden/Schmerzen) die stumme Myokardischämie (Mangeldurchblutung ohne Schmerzwahrnehmung), die instabile Angina Pectoris (Auftreten der Beschwerden/Schmerzen schon in Ruhe), den akuten Myokardinfarkt (Verschluss einer Herzkranzarterie), die durch KHK bedingte Herzinsuffizienz (Herzmuskelschwäche) und den plötzliche Herztod.

Die klassischen Angina pectoris Schmerzen werden vom Patienten als dumpf, drückend anfallartig im thorakalen, meist retrosternalen Bereich wahrgenommen. Häufig strahlen die Schmerzen in die Arme (links>rechts), in den Unterkiefer, Hals, Rücken sowie in den Oberbauch aus. Diese Symptomatik ist häufig mit Luftnot, Angst Schweißausbruch sowie Übelkeit verbunden. Auslöser ist meistens körperliche oder psychische Belastung, aber auch Kälte kann einen solchen Anfall herbeiführen. Die Beschwerden dauern in der Regel nur wenige Minuten an und bessern sich durch Nitroglyzeringabe. Die Schweregradeinteilung, wie in Tab. 1.2.7.1 zeigt, richtet sich nach der Angina pectoris- Klassifikation der „Canadian Cardiovascular Society“ (CCS):

**Tab. 1.2.7.1:** Klassifikation der stabilen Angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society, CCS) (nach [154], [155])

<b>CCS-Grad</b>	<b>Definitionen</b>	<b>Beispiele</b>
<b>I</b>	Keine Angina bei normaler Belastung, Angina bei sehr hoher oder andauernder Anstrengung	Angina z.B. beim Schneeräumen, beim Dauerlauf
<b>II</b>	Geringe Einschränkung bei normaler Tätigkeit	Angina beim schnellen Treppensteigen, beim Bergaufgehen, bei Belastung kurz nach dem Aufwachen
<b>III</b>	Deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit	Angina beim An- und ausziehen, längerem langsamen Gehen, leichter Hausarbeit
<b>IV</b>	Angina bei jeder Belastung oder in Ruhe	Angina unterhalb der bei Grad III genannten Belastungen

Jede erstmalige auftretende Angina pectoris wird als instabile Angina pectoris gewertet. Bei der instabilen Angina pectoris treten die Beschwerden mit zunehmender Dauer und Intensität in Ruhe oder bei geringer Belastung auf. Im Gegensatz zur stabilen Angina pectoris tritt die Wirkung auf Nitroglyzerin bei der instabilen Angina pectoris verzögert ein. Neben den EKG-Abweichungen stellt eine geringe Erhöhung der Troponin -T- und -I –Werte im Serum einen Nachweis dar.

Stumme Myokardischämien bzw. auch im Wechsel mit Phasen von stabiler symptomatischer Angina, kommen bei ca. ein Drittel der Diabetikern sowie bei älteren Patienten vor [156]. Bei diesen Patienten, die über keine anginösen Beschwerden klagen, kann auch die Dyspnoe äquivalent zur Angina pectoris sein. Dabei kann die New York Heart Association (NYHA) Klassifikation (Tab. 1.2.7.2) zur Einteilung der Patienten benutzt werden.

**Tab. 1.2.7.2:** Schweregrade nach der New York Heart Association (NYHA)

<b>Stadium</b>	<b>Klinik</b>
<b>NYHA I</b>	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche Belastungen verursachen keine inadäquate Erschöpfung oder Luftnot.
<b>NYHA II</b>	Patienten mit einer Herzerkrankungen und leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe, aber alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung oder Luftnot.
<b>NYHA III</b>	Patienten mit Herzerkrankung und höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe, aber schon geringste körperliche Belastung verursacht Erschöpfung oder Luftnot.
<b>NYHA IV</b>	Patienten mit einer Herzerkrankungen. Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe.

Eine ausführliche Anamnese der subjektiven Beschwerdesymptomatik sowie eine genaue körperliche Untersuchung sind von entscheidender Bedeutung bei der Erhebung der Diagnose der KHK. Die Erfassung der Risikofaktoren, der Auslöser sowie die Schmerzcharakteristik spielt eine große Rolle. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt zur Diagnostik der KHK folgende Laborparameter: BSG, CRP, kleines Blutbild, Blutzucker, TSH basal, Lipidstatus, Lipoprotein-a, bei Verdacht auf instabile

Angina pectoris: Troponin-T oder -I, CK, CK-MB. Das EKG (Ruhe-, Belastungs- und Langzeit-EKG) gehört zu den grundlegenden internistischen Diagnosehilfsmitteln.

Zur weiterführenden Diagnostik zählen: Stressechokardiographie, alternativen können Myokardszintigraphie oder Magnetresonanztomographie sein, Echokardiogramm, Röntgen-Thorax, Computertomogramm sowie die invasive Diagnostik, die Koronarangiographie. Die Koronarangiographie mit linksventrikulärer Angiographie erlaubt die selektive, präzise Darstellung der Koronararterien und von aortokoronaren Bypassen sowie die Beurteilung der regionalen und globalen linksventrikulären Funktion [156]. Sie ist der „Goldstandard“ in der KHK-Diagnostik.

Der Vorteil der Rechtsherzkatheteruntersuchung ist, dass neben den Druckparametern des Lungenkreislaufes und des Herzminutenvolumens auch postkapillär Drücke gemessen werden können, die Differenzierung zwischen kardialer und pulmonaler Druckerhöhung im kleinen Kreislauf. Somit kann eine Erkrankung des linken Herzens, die nicht als Folge einer Lungenerkrankung zu werten wäre, als Ursache für eine pulmonale Druckerhöhung ausgeschlossen werden [157]. Indikationen zur Herzuntersuchungen sind:

- Bei Verdacht auf koronare Herzkrankheit:
  - Typische Angina pectoris, besonders bei geringer Belastung
  - Instabile Angina pectoris
  - Pathologische Belastungsuntersuchung
  - Nachgewiesene stumme Ischämie
  - Höhergradige ventrikuläre Herzrhythmusstörungen
  - Herzinsuffizienz unklarer Ursache
  - Unklare, rezidivierende Thoraxschmerzen
- Bei bekannter koronarer Herzkrankheit:
  - Zunehmende Angina pectoris trotz Medikation
  - Postinfarktangina
  - Angina pectoris nach Bypass-Operation
  - Angina pectoris nach perkutaner Koronarintervention [156]

Eine Herzkatheteruntersuchung bzw. eine Koronarangiographie ist nicht indiziert bei fehlender therapeutischer Konsequenz und bei einer hohen Komorbidität.

### 1.2.8 Therapie der koronaren Herzkrankheit

Therapieziele sind die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität sowie Mortalität, Vermeidung von Herzinfarkt bzw. Entwicklung von Herzinsuffizienz, Reduktion von Angina- pectoris- Beschwerden bzw. eine Steigerung der Lebensqualität. Der wichtigste Aspekt beim Risikofaktoren-Management der KHK ist die Elimination der Risikofaktoren und damit vom Patienten selbst aktive Umstellung seines Lebensstils. Zu den erfolgversprechenden präventiven Maßnahmen gehört Raucherentwöhnung, Gewichtsnormalisierung (BMI von 20-25 kg/m<sup>2</sup> ist wünschenswert), Einstellung von Hypertonie und Diabetes mellitus, Senkung des LDL-Cholesterins, zielgerechte Ernährungsumstellung sowie regelmäßiges körperliches Training. Die medikamentöse Therapie der KHK verfolgt zwei Ziele: das Missverhältnis zwischen O<sub>2</sub>-Angebot und – Verbrauch zu korrigieren und die Entstehung eines okkludierenden Thrombus im Bereich der arteriosklerotischen Plaques zu verhindern [158]. Das Mittel der ersten Wahl für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen stellt der Thrombozytenaggregationshemmer ASS dar (bei Unverträglichkeit kann auf Clopidogrel zurückgegriffen werden). Nitrate, Betarezeptorenblocker und lang wirksame Calciumantagonisten werden zur Anfallsprohylaxe alleine oder in Kombination gegeben [156]. Während Nitrate die Vor- und Nachlast senken und dadurch eine Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauches erreichen, verringern Kalziumkanalblocker (z.B. Diltiazem, Verapamil) sowie ACE- Hemmer die Nachlast und die Kontraktilität. Die Basistherapie der akuten und instabilen Angina pectoris gleicht sich, nur das zusätzlich bei der instabilen Angina pectoris Heparin und niedermolekulare Heparine verabreicht werden. Ist die medikamentöse Behandlung nicht erfolgsversprechend, ist die Revaskularisationstherapie die nächste Alternative, die an den nativen Koronargefäßen (perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA)) oder durch Überbrückung der Engstellen innerhalb der Koronararterien mit körpereigenen Venen oder Arterien durchgeführt wird.

Bei der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie kann gleichzeitig die Implantation eines intrakoronaren Stents (beschichtet mit Heparin) erfolgen. Diese Implantation reduziert die Restenosenrate um etwa 10 %, die bei alleiniger Ballonangioplastie bei 30 bis 50 % liegt. Neben der PTCA und der koronaren Bypass-Operation gibt

es weitere mögliche Therapieformen wie Rotationsangioplastie, Atherektomie, Ultraschallangioplastie, Laserverfahren sowie die Stentimplantation (medikamentös beschichtete Stents (Drug –Eluting Stents), unbeschichtete Stents.

Die Indikation für Koronarinterventionen richtet sich nach folgenden Faktoren:

- Anginastatus (CCS-Klassifikation);
- Myokardischämie (Belastungsstufe, Größe des gefährdeten Myokardareals);
- Begleiterkrankungen und operatives Risiko;
- Koronarangiographischer Befund;
- Ventrikelfunktion [159]

Der aortokoronarer Bypass wird in Erwägung gezogen, wenn Patienten eine linke Hauptstammstenose  $\geq 50\%$  sowie Mehrgefäßerkrankungen mit deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion aufweisen.

Beim Auftreten von Angina- pectoris- Beschwerden in Ruhe, muss an ein Akutes Koronarsyndrom gedacht werden und schnellstmöglich medizinische Hilfe eingeleitet werden, da in der „ goldenen ersten Stunde“ die verschlossenen Herzkranzarterien am ehesten wieder hergestellt werden kann, wie internationale Studie (z.B. ISIS, ALKK) nachgewiesen haben [160], [161].

Zusammengefasst bleibt trotzdem zu sagen, dass bei allem Fortschritt der Wissenschaft Präventionsmaßnahmen der wichtigste Baustein in der Therapie der KHK ist. Das Deutsche Ärzteblatt zieht in einem Übersichtsartikel zur Sekundärprävention die KHK folgendes Fazit: „ Die Wirksamkeit der angeführten Lebensstilveränderungen in der Summe dürfte die Effektivität einer kombinierten medikamentösen Therapie um das Mehrfache überschreiten“ [162].

### 1.3 Ziele der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit wird folgenden Fragestellungen nachgegangen:

- Untersuchung und Analyse der Komorbidität von KHK und Obstruktiven Atemwegserkrankungen, die routinemäßig in einem großen repräsentativen Kollektiv von 4848 Patienten vor Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurden.
- Bezug zwischen Schweregrad der KHK und Prävalenz von obstruktiven Atemwegserkrankungen
- Definition von Patientenkollektiven bei denen aufgrund einer hohen Prävalenz obstruktiver Atemwegserkrankungen Spirometrien als Routinediagnostik vor geplanter Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden sollten oder aufgrund von einer geringen Prävalenz auch unterbleiben können.
-

## **2 Material und Datenerfassung**

### **2.1 Retrospektive Analyse nach Aktenlage, Patientencharakteristik**

In dieser retrospektiven Studie wurden Patienten aufgenommen, bei denen vor geplanter Herzkatheteruntersuchung die Spirometrie- Parameter erfasst worden sind. Im Rahmen dieser Studie sind 4848 konsekutiv nichtselektionierter Patienten untersucht worden. Es wurden sämtliche, größtenteils im elektronischen Erfassungssystem (OS5ECM Client, Optimal Systems GmbH) als gescannter Ausdruck gespeicherten Spirometrie- Parameter sämtlicher Patienten mit Herzkatheteruntersuchung in der Klinik für Kardiologie der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel im Zeitraum 1997-2004 mit den dazugehörigen Arztbriefen gesichtet. Die Spirometrien wurden unter ärztlicher Aufsicht von erfahrenem Fachpersonal routinemäßig vor geplanter Herzkatheteruntersuchung nach Standard durchgeführt. Zur weiteren Analyse wurden nur Patientendaten verwendet, bei denen die routinemäßig bei Aufnahme ausgehändigte Einverständniserklärung zur Auswertung ihrer Daten für Wissenschaft und Forschung unterschrieben vorlag und deren Abstand zwischen vorheriger Lungenfunktionsprüfung und nachfolgender Herzkatheteruntersuchung zwei Tage nicht überschritten hat. Bei Patienten, bei denen mehrfach Herzkatheteruntersuchungen mit vorangegangenen Lungenfunktionstest durchgeführt worden waren, wurde stets nur die jeweils erste Untersuchung zur Analyse herangezogen (um einen potenziellen möglichen therapeutischen Einfluss vorangegangener Lungenfunktionsprüfungen auf die nachfolgende bronchodilatatorische Therapie zu minimieren). Hierdurch sollte zudem der diagnostische Wert von Lufus als prophylaktische Screening- Untersuchung stärker herausgearbeitet werden. Es standen für die nachfolgenden Analysen somit 4848 Patienten mit vollständigem Datensatz zur Verfügung. Die Daten wurden unabhängig von Alter und Geschlecht bearbeitet. Tabelle 2.1.1 gibt eine Orientierung über die Patientencharakteristik und die hämodynamischen Parameter, die im Rahmen der kombinierten Rechts-/ Linksherzkatheter-Untersuchung bestimmt und errechnet wurden.

Von 4848 Patienten sind ca. 69.8 % männliche Patienten. Das mittlere Alter betrug ca. 64 Jahre. Der jüngste Patient war 17 Jahre alt und der Älteste 90 Jahre alt.

**Tab. 2.1.1:** Patientencharakteristik und Hämodynamik

<b>Gesamt (n= 4848)</b>	<b>n (%)</b>	<b>MW ± SD</b>	<b>Min - Max</b>
Männlich	3385 (69.8)		
Alter (Jahre)	4848 (100)	63.8 ± 20.8	17 - 90
HF (Schläge/min)	4848 (100)	74.4 ± 5	40 - 135
Sinusrhythmus	4479 (92.4)		
Vorhofflimmern	280 (5.8)		
Schrittmacher	89 (1.8)		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	4848 (100)	27.0 ± 1.8	13 - 46
KHK	2953 (60.9)		
EF	4354 (89.8)	60.6 ± 3.9	10-89
PAMP (mmHg)	4592 (94.7)	18.7 ± 7.1	9 - 65
PCWP <sub>m</sub> (mmHg)	4581 (94.5)	29.7 ± 1.5	1 - 44
LVEDP (mmHg)	4642 (95.8)	15.3 ± 1	1 - 46
AoMP (mmHg)	4747 (97.9)	97.8 ± 10	46 - 163
AO_SO <sub>2</sub>	4638(99.1)	96.5 ± 0.6	81.6 - 100
PA_SO <sub>2</sub>	4605(98.4)	70 ± 1.2	33.6 - 91.5

Der mittlere Body Mass Index (BMI) betrug (27 ± 1.8) kg/m<sup>2</sup>, wobei der Niedrigste bei 13 kg/m<sup>2</sup> und der Höchste bei 46 kg/m<sup>2</sup> betrug. Eine manifeste koronare Herzkrankheit zeigte sich bei 60.9 % des gesamten Kollektivs.

## 2.2 Parametererfassung

Die erfassten Spirometrie- Parameter wurden in drei große Segmente unterteilt:

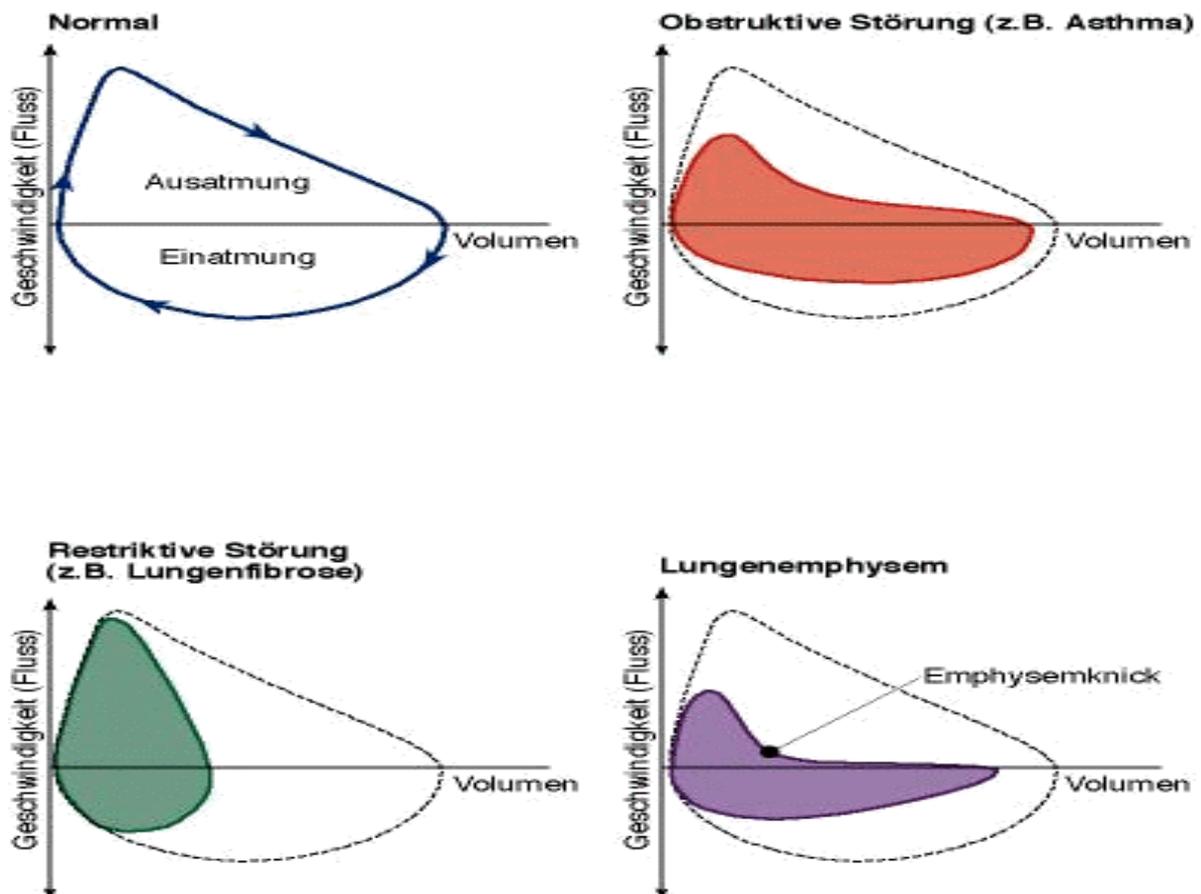
- Obstruktive Lungenfunktions (Lufu)-Komponenten
- Restriktive Lungenfunktions-Komponenten
- Alle pathologischen Lungenfunktionen

Die obstruktiven Lufu- Komponenten beinhalten folgende Parameter:

- $FEV_1 < 80\%$  (forciertes expiratorisches Volumen innerhalb der ersten Sekunde)
- $FEV_1/FVC < 70\%$  (pathologisches Tiffeneau-Test Ergebnis)
- Schweregradeinteilung nach GOLD I - IV (Erklärung siehe Tab.1.1.8.2)
- alle Obstruktionen  $FEV_1/FVC < 70\%$  u/o  $FEV_1 < 80\%$

Von den verfügbaren Kenngrößen der Obstruktion sind die Messungen der 1-Sekunden-Kapazität ( $FEV_1$ ), der inspiratorischen Vitalkapazität (VC) und die Bestimmung des Verhältnisses  $FEV_1/VC$  (Tiffeneau-Test) die mit der höchsten Evidenz gesicherten Kenngrößen zur Charakterisierung der COPD und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufes der Erkrankung sowie des Ansprechens auf eine Therapie mit Bronchodilatoren [163]. Eine Reduktion des  $FEV_1$  -wertes (Abb. 2.2.1) im Vergleich zu den Normalwerten (80 % von FVC (forcierte Vitalkapazität) = Männer: 4,5 l; Frauen: 4,0 l) die vom Alter, Größe, Gewicht sowie Geschlecht und Rasse abhängig sind, kann noch nicht zwischen einer Obstruktion oder Restriktion unterscheiden. Bei Verdacht auf eine Obstruktion geben einem v. a. die  $FEV_1$  und die  $FEV_1/VC$  Auskunft.

Der Tiffeneau -Test ( $FEV_1/VC$ ) gibt Auskunft darüber, welcher Anteil der VC in der ersten Sekunde expiriert werden kann. Er gilt als besonders sensitives Verfahren bei einer leichten COPD. Ein Tiffeneau Ergebnis von  $<70\%$  gilt als pathologisch. Der Tiffeneau -Test wird in % der inspiratorischen gemessenen Vitalkapazität ( $FEV_1/IVC$ ) oder der bei forcierter Expiration gemessenen Vitalkapazität ( $FEV_1/FVC$ ) angegeben.



**Abb. 2.2.1:** Fluss- Volumen-Kurve [nach Novaria [191]]

Die Variabilität der Untersuchung liegt von Mal zu Mal sowie von Tag zu Tag unabhängig vom Ausgangswert bei 140 bzw. 170 ml [165]. Die Anforderungen an das Spirometer liegen bei einem Messvolumen von mindestens 8 l bei einem Flow (Atemstromstärke) von 0-14 l min<sup>-1</sup> und einer Richtigkeit von ± 3 % des angezeigten Wertes bzw. mind. ± 0,05 l. Der exakte Beginn der Expiration muss anhand des steilsten mittleren Flussanstieges über 80 ms rückwärtig extrapoliert werden [166], [167].

Bei der restriktiven Lufu- Komponente ist die Vitalkapazität (VC) < 80 %. Die isolierte Restriktionen beinhaltet ein VC < 80 %, FEV<sub>1</sub>/FVC ≥ 70 % und FEV<sub>1</sub> > 80 %, welche auch bei dem Patientenkollektiv erfasst worden sind. Die Vitalkapazität stellt das Volumen, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann.

Alle pathologische Lungenfunktionsuntersuchungen, also eine Mischform aus obstruktive und restriktive Atemwegserkrankung, weisen alle Patienten auf, bei denen die Werte  $FEV_1/FVC < 70\%$  u/o  $FEV_1 < 80\%$  sowie  $VC < 80\%$  sind.

Es gibt unterschiedliche Kriterien für die Einteilung in eine obstruktive Atemwegserkrankung. So gilt nach den Kriterien der European Respiratory Society (ERS) von 1995 ein  $FEV_1/VC$ -ratio  $< 88\%$  als pulmonale Obstruktion, die American Thoracic Society (ATS) von 1986 wählt einen  $FEV_1/VC$ -ratio  $< 75\%$  und die Europäische Gesellschaft für Kohle und Stahl die  $FEV_1/VC$ -ratio  $< 70\%$ . Die Schweregrade der Obstruktion variieren auch, so gilt bei der EGKS eine leichte Obstruktion als  $VC$  und  $FEV_1$  jeweils  $85-71\%$  (ATS  $FEV_1 > 50\%$ ), mittlere Obstruktion mit  $VC$  und  $FEV_1$   $70-40\%$  (ATS  $FEV_1$   $35-49\%$ ) und schwere Obstruktion mit  $VC$  und  $FEV_1$   $10-40\%$  (ATS  $FEV_1 < 35\%$ ) [168], [169]. Die EGKS-Einteilung entspricht der Einteilung der Obstruktionen nach GOLD, die in Kapitel 2.1.7 tabellarisch aufgeführt sind.

In unserer Studie erfolgte die Einteilung nach den GOLD –Kriterien, die im klinischen Alltag am verbreitetsten sind. Bezüglich der spirometrischen Parameter gibt Tabelle 2.2.1 eine kurze Erläuterung der Abkürzungen, der Bedeutung sowie die Referenzwerte an.

Die Lungenfunktionswerte wurden bei einem Patientenkollektiv durchgeführt, das jeweils nach Koronarstatus, Nikotinabusus, Alter sowie BMI unterteilt wurde. Die Lungenfunktionsprüfungen wurden mit dem OS.5 Produktversion S.5SPII Opimal GmbH durch.

Die spirometrischen Messwerte zeigen neben der individuellen Streuung eine Abhängigkeit von der Körpergröße, dem Lebensalter und dem Geschlecht.

Weiterhin wurden den oben genannten Lungenfunktionswerten folgende Herzkatheter-Parameter, welche vom Untersucher des Herzkatheters manuell ins elektronische Archivierungssystem Centricity ® Carddas eingepflegt wurden und mehrfach fachärztlich kontrolliert wurden, tabellarisch gegenübergestellt.

**Tab. 2.2.1:** Parameter der Spirometrie (nach Fritz und Piper (2007))

Parameter	Definition	Symbol	Einheit	Referenzwert
Inspiratorische Vitalkapazität	Atemvolumen, welches nach kompletter Expiration maximal eingeatmet werden kann	IVC	Liter	3,5
Forcierte Vitalkapazität	Atemvolumen, welches nach kompletter Inspiration forciert maximal ausgeatmet werden kann	FVC	Liter	4,6
Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, Einsekundenkapazität	Atemvolumen, welches nach maximaler Inspiration forciert in der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann	FEV <sub>1</sub>	Liter/Sekunde	4
Relative Einsekundenkapazität	Quotient aus FEV <sub>1</sub> und Vitalkapazität entweder als IVC, FVC oder VC <sub>max</sub> (soll angegeben werden)	FEV <sub>1</sub> /IVC % FEV <sub>1</sub> /FVC % FEV <sub>1</sub> /VC <sub>max</sub> %	%	75% der FVC
Maximaler expiratorischer Fluss " peak Flow"	Maximale expiratorische Atemstromstärke	PEF	Liter/Minute	> 450

Wir untersuchen Patienten am Vorhandensein oder nicht Vorhandensein einer KHK, an der Erkrankung einem, zwei oder drei Herzgefäßen, an Wandunregelmäßigkeiten <30 % Stenosierung, Operationen an den Koronargefäßen sowie an Patienten mit bestehender KHK plus Operation. Ziel bei Herzkatheter-Untersuchung ist es krankhafte Veränderungen der Herzkranzgefäße, der Herzklappen, des Herzmuskels oder der Herzanlage zu untersuchen. Bei der Untersuchung kann zwischen Rechtsherzkatheter, auch venöser Katheter und Linksherzkatheter, auch arterieller Katheter unterschieden werden.

Beim Rechtsherzkatheter wird eine Vene in der Leistenbeuge punktiert. Es wird eine Nadel mit Einführkanüle benutzt. Nach der Punktion wird die Nadel entfernt und über die Kanüle eine Führungssonde eingeführt. Kanüle wird entfernt und über die Führungssonde ein Katheter eingeführt, Seldinger Methode. Der Unterschied beim Links-

katheter ist, das eine Arterie in der Leiste punktiert wird und in die linke Herzkammer eingeführt wird. Mit Hilfe von Kontrastmittel werden die Herzkranzgefäße sichtbar.

Unsere Daten stehen in Übereinstimmung mit einer großen internationalen Studie über die Erfassung der COPD-Prävalenz „ Burden of obstructive lung disease (BOLD)“. Eine Arbeitsgruppe entwickelte ein Studienprotokoll dessen Schwerpunkt auf standardisierten, international verwendbaren und vergleichbaren Methoden gelegen ist. Die standardisierten Methoden der Post-Broncholyse Messung der Lungenfunktion erlaubt die Durchführung des Studienprotokolls in jedem Land der Erde. Bold-Daten, zusammen mit der demographischen Entwicklung, geben Aufschluss über die Zahl der an COPD erkrankten Personen sowie die Prävalenz an COPD Risikofaktoren im jeweiligen Land. Diese Zahlen sind die notwendige Voraussetzung, um adäquate Maßnahmen der Prävention, Früherkennung und Gesundheitsplanung zu entwickeln und die drohende COPD-Epidemie zu verhindern [173].

Die Bold Studie unterteilt sein Patientenkollektiv nach:

- nicht-institutionalisierten Erwachsenen im Alter von  $\geq 40$  Jahren
- nicht-institutionalisierten Erwachsenen im Alter von 18-39 Jahren
- Geschlecht
- Größe
- Gewicht
- Atembeschwerden
- Gesundheitszustand, der den Alltag einschränkt
- Exposition gegenüber Risikofaktoren; Tabakrauchen
- Zahl, der im letzten Jahr unternommenen Stopp-Versuche
- Spirometrieuntersuchungen vor und nach Verabreichung eines kurz wirkenden Bronchodilatator
- Bewertung der Spirometrie nach Richtlinien der GOLD Initiative
- Ärztlich diagnostizierte COPD, Lungenemphysem oder chronische Bronchitis in den letzten 12 Monaten.

Ein Minimum von 300 Frauen und 300 Männern ist Voraussetzung für die Teilnahme an der BOLD Studie.

## 2.3 **Raucheranamnese**

Hierzu wurden die retrospektive Analyse beider möglicher Datenquellen genutzt:

- sämtliche verfügbare Arztbriefe
- im HK-Labor vor der Untersuchung durchgeführte Anamnese

Die Erhebung einer exakten Raucheranamnese ist, sowohl bezüglich Dauer als auch bezüglich des Umfangs der Rauchergewohnheiten bereits in der direkten Gesprächsführung schwierig zu erfassen. Die Gründe liegen vor allem in der aktuellen, oft affektüberlagerten und ungenauen Eigeneinschätzung des Patienten, als auch in dem aus verschiedenen Gründen oft bewusst verminderten Wahrheitsgehalt der Angaben über den eigenen Nikotinabusus. Wobei hier die Tendenz zur Untertreibung sehr ausgeprägt ist. Retrospektiv ist eine solche genaue Einschätzung der Raucher- gewohnheit (etwa Packyears) nach Aktenlage schon aufgrund der von einer Vielzahl von Untersuchern erhobenen Daten nicht möglich.

Es wurde sich somit für die vorliegende Untersuchung auf die Ausübung eines aktuell betriebenen Niktionabusus beschränkt. Dieser Parameter wurde routinemäßig stets mehrfach hinterfragt und mit guter Genauigkeit dokumentiert. Eine genauere Aufteilung nach packyears war jedoch retrospektiv nicht sinnvoll.

## 2.4 **Dateneingabe und Archivierung**

Die Daten der aus dem Optimal-System gewonnenen Spirometrie -Ausdrucke und die Raucher-Anamnese aus den Arztbriefen wurden manuell in eine Excel-Tabelle eingegeben. Die Daten aus den kardiologischen Archivierungsprogrammen wurden digital als Text-Dokument exportiert und in eine Excel-Tabelle überführt.

Sämtliche Datensätze wurden dann mittels eines Programms zur Datenverwaltung (Microsoft Access) zusammengefügt. Sämtliche Daten wurden zur weiteren Archivierung und Analyse anonymisiert.

## 2.5 Statistische Methoden

Die statistische Analyse wurde mit dem Ziel durchgeführt, den Grad der Abhängigkeit der zu vergleichenden Gruppenhäufigkeiten (Prävalenzen) zu bestimmen. Für die parameterfreie Signifikanzprüfverfahren [174] und die numerische Berechnung (Tabellen 3.3 und 3.4) wurden kommerzielle Statistik-Softwarepakete (SPSS Inc., Chicago, Illinois USA, Version 14) für Windows [175] verwendet.

### 2.5.1 Deskriptive und analytische Statistik

Für die deskriptive Statistik wurden Balkendiagramme für die Darstellung der ermittelten relativen Prävalenzen der Lungenfunktionsprüfungen (Tab. 3.1 und Tab. 3.2) verwendet. Ausgewählte relevante Vergleiche wurden gegenübergestellt und grafisch dargestellt. Die Ergebnisse der relativen Prävalenzen sind in Kap. 3.1 dargestellt.

Bei der Darstellung der Ergebnisse zur Komorbidität von obstruktiven Atemwegserkrankungen und koronarer Herzkrankheit wurde nach folgender Systematik verfahren:

Jeweils für pathologische und obstruktive Lungenfunktionstests wurden nach einer anfangs vom Nikotinabusus unabhängigen Übersicht der Patientenprävalenzen dann wesentlich die relativen Prävalenzen von den Rauchern den von den Nichtrauchern gegenübergestellt. Diese Gruppen werden jeweils einem Test auf Unabhängigkeit (Exakter-Fisher-Test [176]) unterzogen. Die Bewertungen für die berechneten p-Werte der auf Abhängigkeit geprüften der miteinander verglichenen Beobachtungsgruppen resultieren aus dem Signifikanztest nach Fisher, wobei folgende Konvention zur Illustration in den grafischen Darstellungen (Abb. 3.1 – 3.12) verwendet wurde:

- **n.s.** für nicht signifikant ( $p > 0,05$ )
- **\*** für schwach signifikant ( $p < 0,05$ )
- **\*\*** für signifikant ( $p < 0,01$ )
- **\*\*\*** für hoch signifikant ( $p < 0,001$ )

Eine der relevantesten Fragen für unsere Beobachtungen ist die Untersuchung auf Unabhängigkeit bzw. Abhängigkeit der diesen Vergleichen zugrunde liegenden Häufigkeiten der lungenfunktionsgetesteten Patientengruppen.

Eine dafür anzuwendende statistische Analysemethode ist der Exakte Fisher-Test (Zitat: Sachs), ein Signifikanztest, der ein Maß für die die Unabhängigkeit der Testgruppen liefert. Der Exakte Fisher-Test [176] entspricht dem Chi- Quadrat-Test, auch bekannt als Vierfeldertest [174]. Weil jedoch der Exakte Fisher-Test gegenüber dem Chi-Quadrat-Test bereits für geringe Stichprobenumfänge zuverlässige Ergebnisse liefert, kommt er bei unserer statistischen Analyse zur Anwendung. Auf der Basis für unsere Analyse üblichen Schwelle für das geforderte Signifikanzniveau von 5 % iger Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p < 0,05$ ) werden die zuvor erstellten Kontingenztafeln (Vierfeldertafeln) auf (tatsächliche) Signifikanz mittels Exakten Fisher-Test [176] geprüft. Statistische Unterschiede in den jeweiligen Beobachtungsvariablen werden dann als signifikant verifiziert, wenn der mit Exakten Fisher-Test errechnete p-Wert  $< 0,05$  ist.

Die folgenden 2 Tabellen stellen die Resultate der Signifikanzprüfungen für die obstruktiven (Tab. 3.2.1), sowie der restriktiven und pathologischen Lungenfunktions-tests (Tab. 3.2.2) bezüglich (altersverteiltem) Koronarstatus (KHK) und Nikotinabusus, sowie auch in Beziehung zum BMI zusammen. Die Bewertungen (**n.s.**, \*, \*\*, \*\*\*) in Tab. 3.2.1 und Tab. 3.2.2 der nach Fisher berechneten Signifikanzniveaus p wurde nach den Kriterien, wie oben erläutert, vorgenommen.

Anzumerken ist, dass die auf der Basis sehr kleiner Gruppennzahlen (z.B. insbesondere auch bei  $n=0$ ) die berechneten p- Werte schwer zu verifizieren sind. Ein Umstand der bei der qualitativen Darstellung der Ergebnisse in zu beachten ist.

### 3 Ergebnisse

Die Datenanalyse von Spirometrien und Koronarangiographien zur Untersuchung von Komorbidität von obstruktiven Atemwegserkrankungen und koronarer Herzkrankheit wurde auf der Grundlage der in den Tabellen 3.1 und 3.2 von 4848 Patientendaten zusammengefassten absoluten und relativen Prävalenzen für unterschiedliche Lungenfunktionsprüfungen durchgeführt.

Tab. 3.1 zeigt die Testergebnisse in Form von sowohl absoluten als auch relativen Prävalenzen obstruktiver Lungenfunktionskomponenten (LFK), Tab. 3.2 listet die Testergebnisse restriktiver und aller pathologischer (obstruktive und restriktive zusammen) Lungenfunktionskomponenten in Beziehung zum altersabhängigen Koronarstatus (KHK) sowie Nikotinabusus und vom Body-Mass-Index (BMI). Klassifikation und Definitionen der unterschiedlichen Lungenfunktionskomponenten wurden in Kap. 2.2 detailliert beschrieben. In Tab. 3.1 wurden die Prävalenzen der COPD- Lungenfunktionskomponenten in der Summe ( $FEV_1/FVC < 70\%$ ) als auch im Einzelnen klassifiziert nach GOLD I bis GOLD IV erfasst. Darüber hinaus wurden in Tab. 3.1 diejenigen Patienten mit  $FEV_1 < 80\%$  erfasst und unter „Alle“ diejenigen, die mit  $FEV_1/FVC < 70\%$  und/oder  $FEV_1 < 80\%$  registriert wurden. In Tab. 3.2 sind alle diejenigen zusammengefasst, die mit  $VC < 80\%$  allein bzw. unter der Einschränkung  $FEV_1/FVC \geq 70\%$  und  $FEV_1 > 80\%$  sowie alle pathologischen Lungenfunktionskomponenten mit  $FEV_1/FVC < 70\%$  und/oder  $FEV_1 < 80\%$  und oder  $VC < 80\%$  registriert wurden. Die in Tab. 3.1 und Tab 3.2 erfassten Lungenfunktionskomponenten sind für die Patientenkollektive „Alle“ mit und ohne KHK, Raucher mit und ohne KHK und Nichtraucher mit und ohne KHK (diese jeweils noch unterteilt in 3 Altersgruppen ( $< 40$  a,  $\geq 40$  -69 a,  $\geq 70$  a) ) und BMI- spezifisch erhoben. Mit dieser Aufteilung wurde eine breite Basis für Vergleiche hinsichtlich Komorbidität von obstruktiven Atemwegserkrankungen und koronarer Herzkrankheit einschließlich deren Prüfung auf Abhängigkeit zwischen diesen Gruppen geschaffen.

**Tab. 3.1:** Prävalenzen von Lungenfunktionstests obstruktiver Komponenten in Abhängigkeit vom altersverteilten Koronarstatus (KHK), Nikotinabusus und Body-Mass-Index (BMI). Absolute Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub><80%), relative Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>/FVC <70%), Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Global Initiative for chronic obstructive Lung Disease (GOLD). Hervorgehobene Werte (Fett) wurden für die Balkendiagramme verwendet.

Patientenkollektiv		n	Obstruktive Lungenfunktionskomponenten													
			FEV <sub>1</sub>		COPD								Alle			
			FEV <sub>1</sub> <80%		FEV <sub>1</sub> /FVC <70%		GOLD I		GOLD II		GOLD III		GOLD IV		FEV <sub>1</sub> /FVC <70% u/o FEV <sub>1</sub> <80%	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alle	Gesamt	4848	969	20,0	353	<b>7,3</b>	81	1,7	203	4,2	58	1,2	11	0,2	1047	<b>21,6</b>
	<40 a	122	15	12,3	5	4,1	1	0,8	2	1,6	2	1,6	0	0,0	16	13,1
	≥40-69 a	3209	575	17,9	273	8,5	50	1,6	128	4,0	35	1,1	10	0,3	622	19,4
	≥70 a	1517	379	25,0	125	8,2	30	2,0	73	4,8	21	1,4	1	0,1	409	27,0
	KHK	2953	592	20,0	225	<b>7,6</b>	51	1,7	139	4,7	33	1,1	2	0,1	641	<b>21,7</b>
	<40 a	4	1	25,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	25,0
	≥40-69 a	1891	326	17,2	137	7,2	33	1,7	86	4,5	18	1,0	1	0,1	357	18,9
	≥70 a	1058	265	25,0	88	8,3	18	1,7	53	5,0	15	1,4	1	0,1	283	26,7
	ohne KHK	1895	377	19,9	128	<b>6,8</b>	30	1,6	64	3,4	25	1,3	9	0,5	406	<b>21,4</b>
Raucher	Gesamt	1324	397	30,0	267	<b>20,2</b>	60	4,5	159	12,0	42	3,2	6	0,5	455	<b>34,4</b>
	<40 a	39	2	5,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	5,1
	≥40-69 a	989	280	28,3	180	18,2	38	3,8	109	11,0	27	2,7	6	0,6	316	32,0
	≥70 a	296	115	38,9	87	29,4	22	7,4	50	16,9	15	5,1	0	0,0	137	46,3
	KHK	923	288	31,2	215	<b>23,3</b>	51	<b>5,5</b>	131	<b>14,2</b>	32	<b>3,5</b>	1	<b>0,1</b>	337	<b>36,5</b>
	<40 a	10	0	0,0	0	<b>0,0</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	<b>0,0</b>
	≥40-69 a	680	193	28,4	137	<b>20,1</b>	29	4,3	85	12,5	18	2,6	1	0,1	224	<b>32,9</b>
	≥70 a	233	95	40,8	78	<b>33,5</b>	22	9,4	46	19,7	14	6,0	0	0,0	113	<b>48,5</b>
	ohne KHK	401	109	27,2	52	<b>13,0</b>	9	2,2	28	7,0	10	2,5	5	1,2	118	<b>29,4</b>
Nichtraucher	Gesamt	3524	572	16,2	86	<b>2,4</b>	21	0,6	44	1,2	16	0,5	5	0,1	592	<b>16,8</b>
	<40 a	82	13	15,9	5	6,1	1	1,2	2	2,4	2	2,4	0	0,0	14	17,1
	≥40-69 a	2220	295	13,3	43	1,9	12	0,5	19	0,9	8	0,4	4	0,2	306	13,8
	≥70 a	1222	264	21,6	38	3,1	8	0,7	23	1,9	6	0,5	1	0,1	272	22,3
	KHK	2030	304	15,0	10	<b>0,5</b>	0	<b>0,0</b>	8	<b>0,4</b>	1	<b>0,0</b>	1	<b>0,0</b>	304	<b>15,0</b>
	<40 a	18	2	11,1	0	<b>0,0</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	<b>11,1</b>
	≥40-69 a	1188	132	11,1	0	<b>0,0</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	132	<b>11,1</b>
	≥70 a	824	170	20,6	10	<b>1,2</b>	0	0,0	8	1,0	1	0,1	1	0,1	170	<b>20,6</b>
	ohne KHK	1494	268	17,9	76	<b>5,1</b>	21	1,4	36	2,4	15	1,0	4	0,3	288	<b>19,3</b>
Alle	<40 a	64	11	17,2	5	<b>7,8</b>	1	1,6	2	3,1	2	3,1	0	0,0	12	<b>18,8</b>
	≥40-69 a	1033	163	15,8	43	<b>4,2</b>	12	1,2	21	2,0	8	0,8	4	0,4	174	<b>16,8</b>
	≥70 a	397	94	23,7	28	<b>7,1</b>	8	2,0	13	3,3	5	1,3	0	0,0	102	<b>25,7</b>
Alle	BMI < 25	1274	310	24,3	137	<b>10,8</b>	32	2,5	70	5,5	28	2,2	7	0,5	342	<b>26,8</b>
	BMI ≥ 35	221	45	20,4	13	<b>5,9</b>	5	2,3	5	2,3	3	1,4	0	0,0	49	<b>22,2</b>

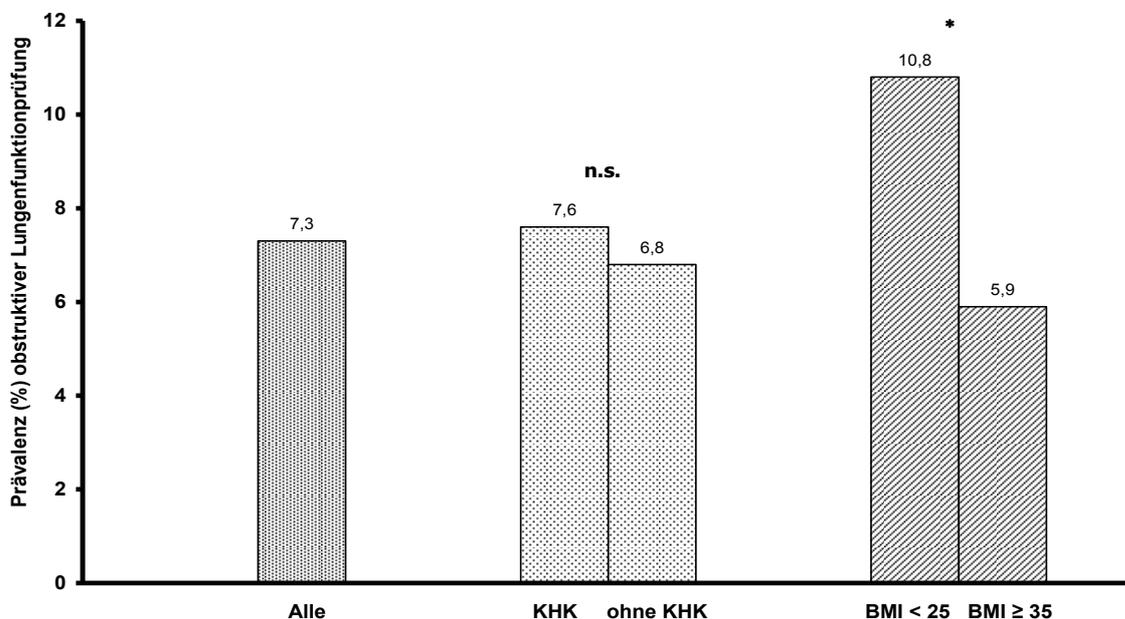
**Tab. 3.2:** Prävalenzen von Lungenfunktionstests restriktiver und aller pathologischen (Mischform: obstruktiv und restriktiv) Komponenten in Abhängigkeit vom altersverteilten Koronarstatus (KHK), Nikotinabusus und Body-Mass-Index (BMI). Vitalkapazität (VC), absolute Einsekundenkapazität ( $FEV_1 < 80\%$ ), relative Einsekundenkapazität ( $FEV_1/FVC < 70\%$ ). Hervorgehobene Werte (Fett) wurden für die Balkendiagramme verwendet.

Patientenkollektiv		n	Restriktive Lungenfunktionskomponenten				Alle pathologischen Lungenfunktionskomponenten	
			VC		Isolierte Restriktion		Alle	
			VC < 80%		VC < 80% FEV <sub>1</sub> /FVC ≥ 70% FEV <sub>1</sub> > 80%		FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% u/o FEV <sub>1</sub> < 80% u/o VC < 80%	
			n	%	n	%	n	%
Alle	Gesamt	4848	1464	30,2	673	13,9	1720	<b>35,5</b>
	<40 a	122	33	27,0	21	17,2	37	30,3
	≥40-69 a	3209	888	27,7	429	13,4	1051	32,8
	≥70 a	1517	543	35,8	223	14,7	632	41,7
	KHK	2953	920	31,2	432	14,6	1073	<b>36,3</b>
	<40 a	4	2	50,0	1	25,0	2	50,0
	≥40-69 a	1891	536	28,3	270	14,3	628	33,2
	≥70 a	1058	382	36,1	161	15,2	443	41,9
	ohne KHK	1895	544	28,7	241	12,7	647	<b>34,1</b>
	<40 a	93	24	25,8	14	15,1	28	30,1
≥40-69 a	1343	407	30,3	172	12,8	430	32,0	
≥70 a	459	113	24,6	55	12,0	189	41,2	
Raucher	Gesamt	1324	504	38,1	213	16,1	668	<b>50,5</b>
	<40 a	39	11	28,2	9	23,1	11	28,2
	≥40-69 a	989	357	36,1	150	15,2	466	47,1
	≥70 a	296	136	45,9	54	18,2	191	64,5
	KHK	923	354	38,4	145	15,7	482	<b>52,2</b>
	<40 a	10	3	30,0	3	30,0	3	<b>30,0</b>
	≥40-69 a	680	247	36,3	104	15,3	328	<b>48,2</b>
	≥70 a	233	104	44,6	38	16,3	151	<b>64,8</b>
	ohne KHK	401	149	37,2	67	16,7	185	<b>46,1</b>
	<40 a	29	8	27,6	6	20,7	8	<b>27,6</b>
≥40-69 a	309	109	35,3	45	14,6	137	<b>44,3</b>	
≥70 a	63	32	50,8	16	25,4	40	<b>63,5</b>	
Nicht-raucher	Gesamt	3524	953	27,0	460	13,1	1052	<b>29,9</b>
	<40 a	82	18	22,0	12	14,6	26	31,7
	≥40-69 a	2220	890	40,1	280	12,6	584	26,3
	≥70 a	1222	45	3,7	168	13,7	442	36,2
	KHK	2030	565	27,8	286	14,1	590	<b>29,1</b>
	<40 a	18	6	33,3	4	22,2	6	<b>33,3</b>
	≥40-69 a	1188	282	23,7	161	13,6	293	<b>24,7</b>
	≥70 a	824	277	33,6	121	14,7	291	<b>35,3</b>
	ohne KHK	1494	395	26,4	174	11,6	462	<b>30,9</b>
	<40 a	64	16	25,0	8	12,5	20	<b>31,3</b>
≥40-70 a	1033	297	28,8	126	12,2	292	<b>28,3</b>	
≥70 a	397	82	20,7	40	10,1	150	<b>37,8</b>	
Alle	BMI < 25	1274	395	31,0	147	11,5	489	<b>38,4</b>
	BMI ≥ 35	221	73	33,0	38	17,2	87	<b>39,4</b>

### 3.1 Obstruktive Lungenfunktionsprüfungen (COPD-Kriterien nach GOLD ( $FEV_1/FVC < 70\%$ ))

Abb. 3.1.1 zeigt die relativen Prävalenzen sämtlicher (Alle), einschließlich der mit und ohne koronarer Herzkrankheit und der nach BMI erfassten obstruktiven (für COPD:  $FEV_1/FVC < 70\%$ ) Lungenfunktionsprüfungen.

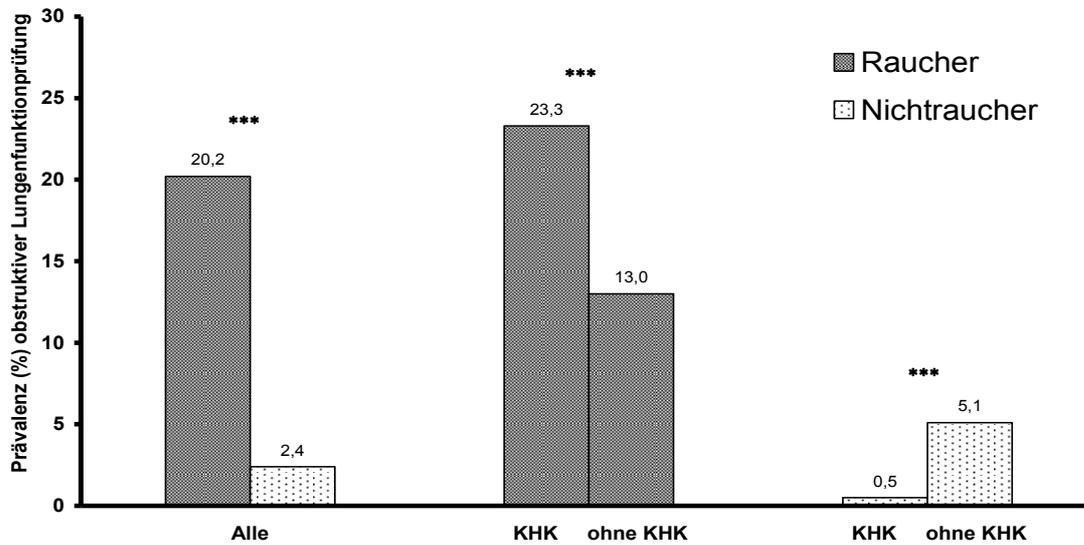
Die Prävalenzen in Abb. 3.1.1 zwischen den Patienten mit und ohne KHK zeigen keine signifikanten Unterschiede, kategorisiert nach BMI-Werten ergibt schwache Signifikanz.



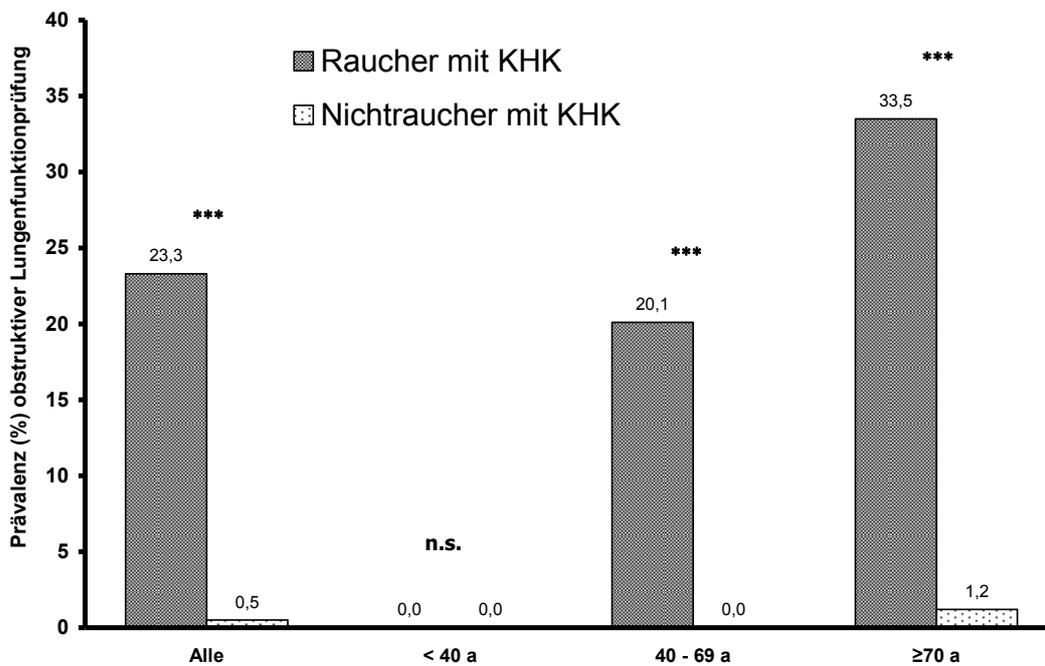
**Abb. 3.1.1:** Prävalenzen **obstruktiver** Lungenfunktionsprüfungen (**COPD:  $FEV_1/FVC < 70\%$** ) für Patienten in Abhängigkeit von KHK und BMI. Die Bewertungen (n.s., \*) der auf Abhängigkeit geprüften Beobachtungsgruppen resultieren aus dem Signifikanztest nach Fisher.

Es werden Nichtraucher mit Rauchern jeweils mit und ohne KHK verglichen, wie in Abbildung 3.1.2 dargestellt, ist unter den Rauchern ein hochsignifikanter Unterschied von Rauchern mit KHK zu Rauchern ohne KHK festzustellen. Bei den Nichtrauchern ist dieses Verhältnis hochsignifikant gegenläufig.

Im Abbildung 3.1.3 werden Raucher und Nichtraucher mit KHK nach Altersgruppen getrennt gegenüber gestellt.

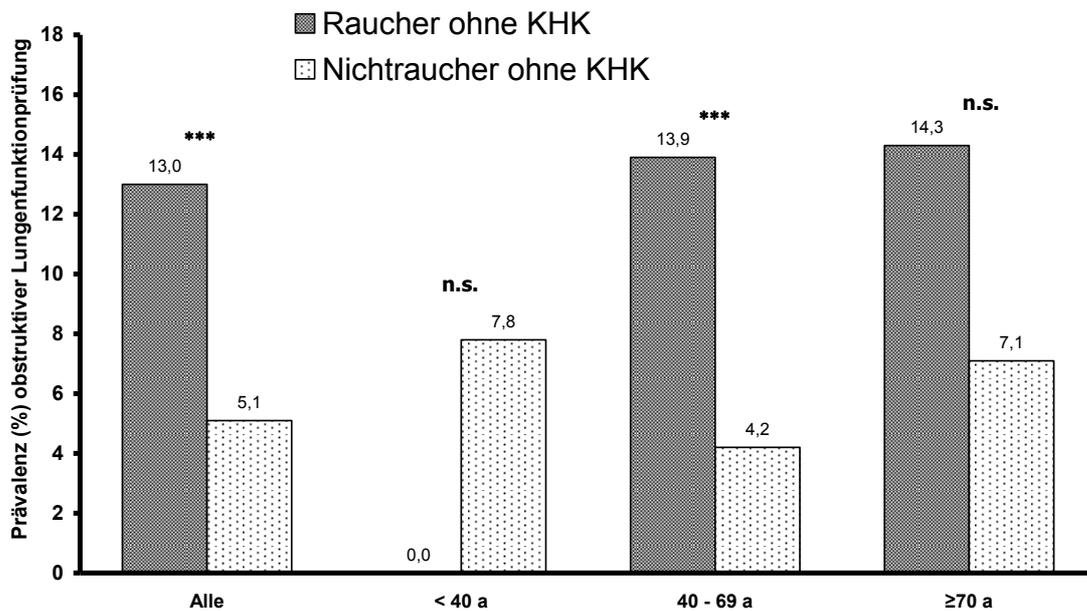


**Abb. 3.1.2:** Prävalenzen **obstruktiver** Lungenfunktionsprüfungen (**COPD: FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 %**) für Patientenkollektive mit und ohne Nikotineinfluss in Abhängigkeit von KHK. Die Bewertungen der auf Abhängigkeit geprüften Beobachtungsgruppen resultieren aus dem Signifikanztest nach Fisher.



**Abb. 3.1.3:** Prävalenzen **obstruktiver** Lungenfunktionsprüfungen (**COPD: FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 %**) für Patienten mit KHK, mit und ohne Nikotineinfluss in Abhängigkeit vom Alter einschließlich Signifikanztestbewertungen.

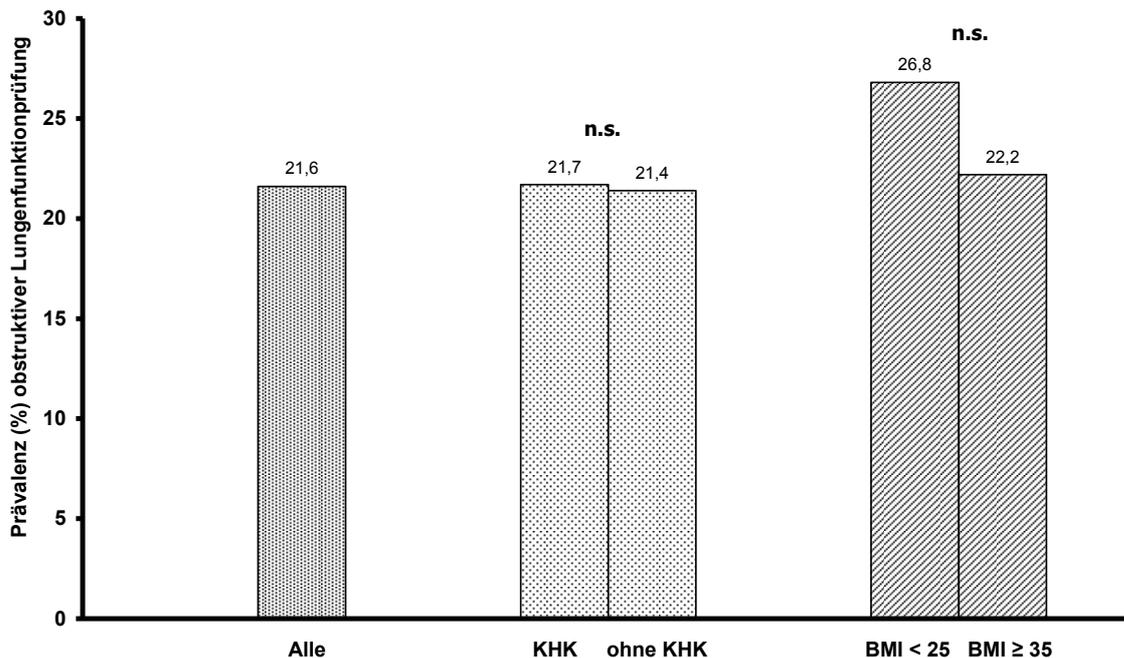
Der Vergleich in Abb. 3.1.3 zeigt dabei ausgeprägte Unterschiede, die sich hochsignifikant in den Altersgruppen 40-69 Jahre und insbesondere größer 70 Jahre manifestieren. In der Altersgruppe unter 40 Jahre sind keine Patienten registriert worden, ein Indiz für keine bzw. statistisch nichtsignifikante obstruktive COPD bei  $FEV_1/FVC < 70\%$ .



**Abb. 3.1.4:** Prävalenzen **obstruktiver** Lungenfunktionsprüfungen (**COPD:  $FEV_1/FVC < 70\%$** ) für Patienten ohne KHK, mit und ohne Nikotineinfluss in Abhängigkeit vom Alter einschließlich Signifikanztestbewertungen.

In der Abbildung 3.1.4 werden auch Raucher und Nichtraucher (nach Altersgruppen getrennt) verglichen, in diesem Fall jedoch ohne KHK Befund. Es zeigt sich auch hier ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Raucher und Nichtraucher, jedoch nicht so ausgeprägt wie bei gleichaltrigen Rauchern mit KHK. In der Altersgruppe größer 70 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied

In der folgenden Abbildungsserie (Abb. 3.1.5- 3.1.8) werden die Prävalenzen für die gesamten obstruktiven Lungenfunktionskomponenten (COPD-Kriterien nach GOLD sowie Verminderung der absoluten Einsekundenkapazität ( $FEV_1/FVC < 70\%$  u/o  $FEV_1 < 80\%$ )) diskutiert.

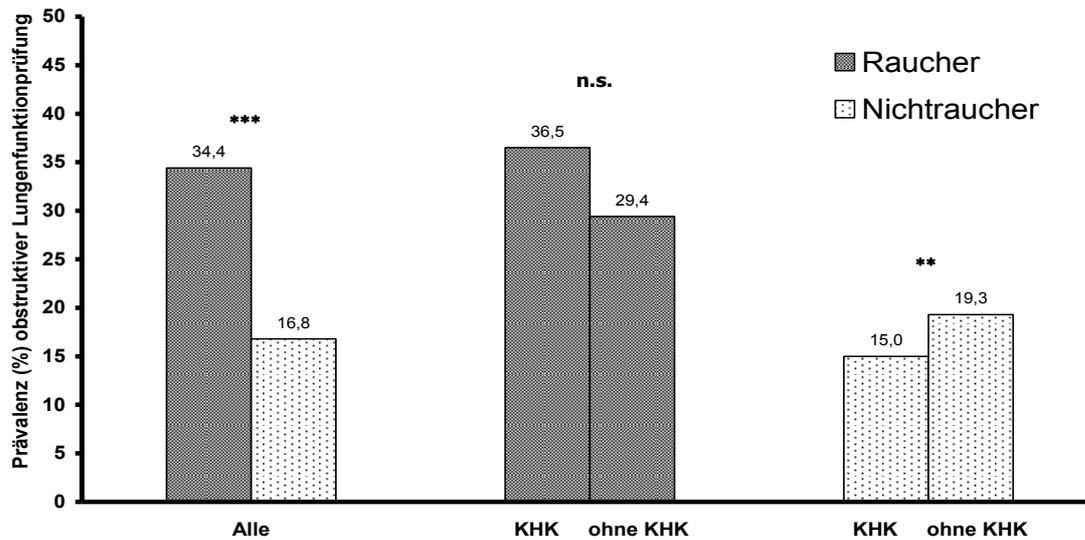


**Abb. 3.1.5:** Prävalenzen **obstruktiver** Lungenfunktionsprüfungen (**FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 % u/o FEV<sub>1</sub> < 80 %**) für Patienten in Anhängigkeit von KHK und BMI. Die Bewertungen (n.s.) der auf Abhängigkeit geprüften Beobachtungsgruppen resultieren aus dem Signifikanztest nach Fisher.

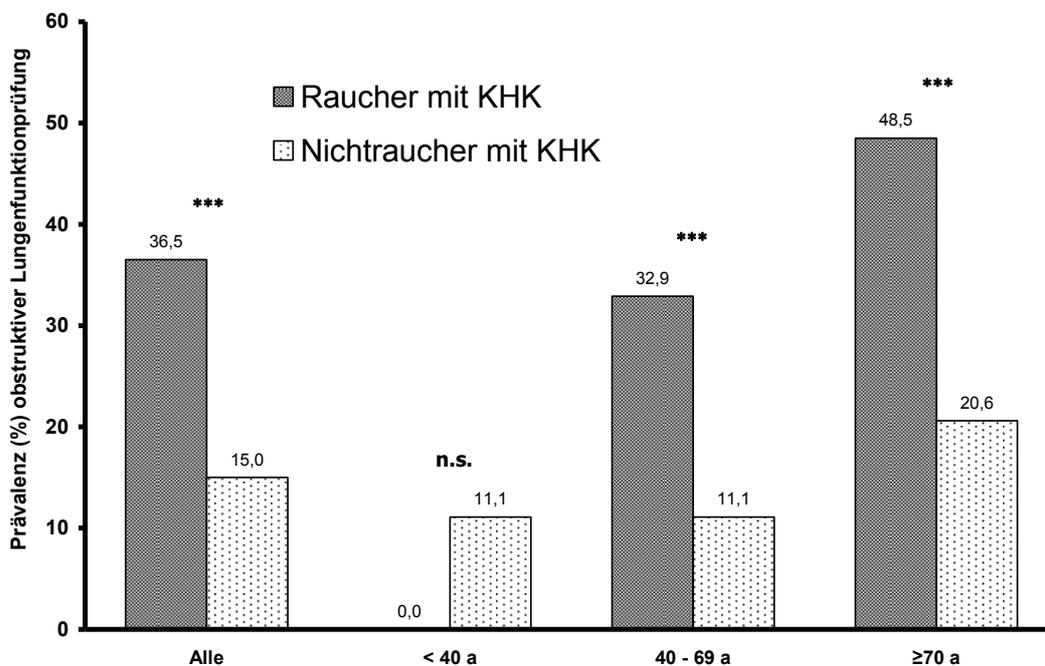
Abbildung 3.1.5 weist keine Signifikanzen für Prävalenzen der gesamten obstruktiven Lungenfunktionskomponenten (FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 % u/o FEV<sub>1</sub> < 80 %) zwischen den Patienten mit und ohne KHK sowie nach BMI klassifiziert auf.

Der Vergleich Raucher mit Nichtrauchern jeweils mit und ohne KHK, in Abb. 3.1.6 illustriert, zeigt einen hochsignifikanten Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Innerhalb des Raucherkollektivs mit und ohne KHK ist kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Bei den Nichtrauchern mit und ohne KHK zeigt sich ein signifikanter Vergleich.

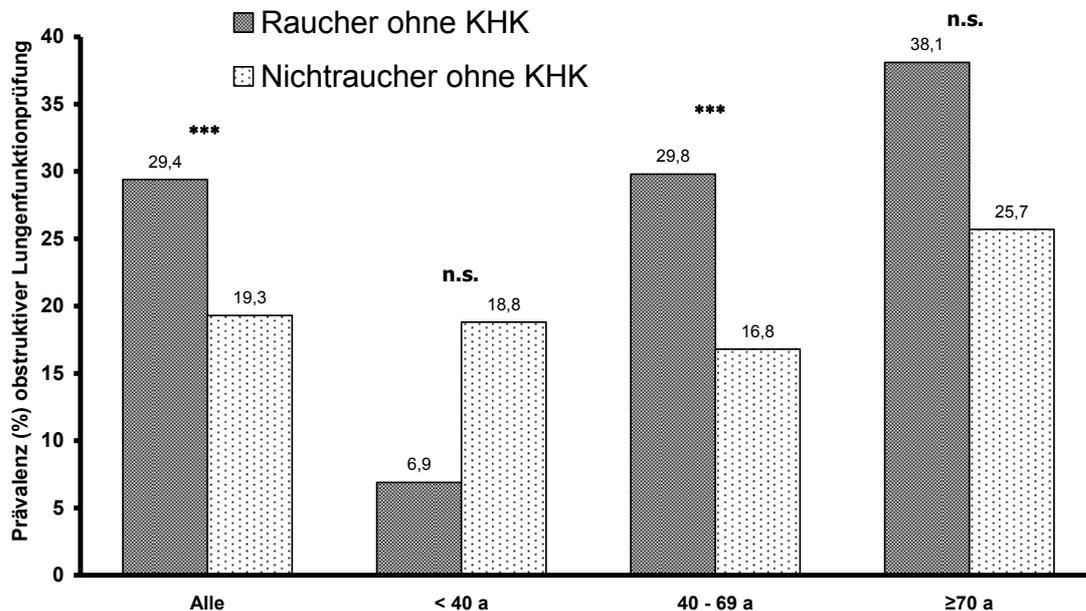
Die Prävalenzen der gesamten obstruktiver Lungenfunktionsprüfungen zwischen Raucher und Nichtrauchern mit KHK, nach Altersgruppen getrennt, werden in Abbildung 3.1.7 gegenübergestellt. Es zeigen sich hochsignifikante Unterschiede in den Altersgruppen 40-69 Jahre einschließlich größer 70 Jahre.



**Abb. 3.1.6:** Prävalenzen **obstruktiver** Lungenfunktionsprüfungen ( $FEV_1/FVC < 70\%$  u/o  $FEV_1 < 80\%$ ) für Patientenkollektive mit und ohne Nikotineinfluss in Abhängigkeit von KHK. Die Bewertungen der auf Abhängigkeit geprüften Beobachtungsgruppen resultieren aus dem Signifikanztest nach Fisher.



**Abb. 3.1.7:** Prävalenzen **obstruktiver** Lungenfunktionsprüfungen ( $FEV_1/FVC < 70\%$  u/o  $FEV_1 < 80\%$ ) für Patienten mit KHK, mit und ohne Nikotineinfluss in Abhängigkeit vom Alter einschließlich Signifikanztestbewertungen.



**Abb. 3.1.8:** Prävalenzen **obstruktiver** Lungenfunktionsprüfungen (**FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 % u/o FEV<sub>1</sub> < 80 %**) für Patienten ohne KHK, mit und ohne Nikotineinfluss in Abhängigkeit vom Alter einschließlich Signifikanztestbewertungen.

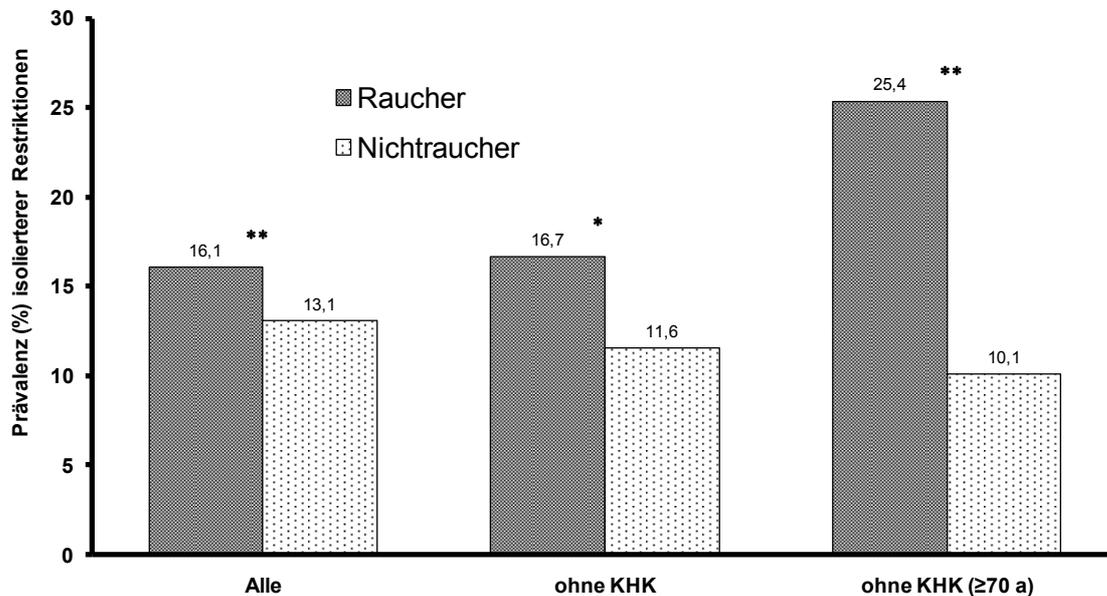
Für den Vergleichsfall Raucher zu Nichtraucher ohne KHK (Abb. 3.1.8) repräsentiert sich die Altersgruppe größer 70 Jahre nicht signifikant unterscheidbar.

Im folgenden Kapitel 3.2 wird die Gesamtheit aller pathologischen Lungenfunktionskomponente, restriktive sowie obstruktive, in Diagrammen dargestellt.

### 3.2 Restriktive Lungenfunktionsprüfungen (VC < 80% FEV<sub>1</sub>/FVC ≥ 70% FEV<sub>1</sub> > 80%)

Abb. 3.2.1 zeigt die relativen Prävalenzen sämtlicher (Alle), einschließlich der ohne koronarer Herzkrankheit und der nach ohne KHK in der Altersgruppe größer 70 Jahre.

Die Prävalenzen der isolierten Restriktion zwischen allen (sämtliche) Rauchern und Nichtrauchern sowie zwischen Rauchern und Nichtrauchern ohne KHK in der Altersgruppe größer 70 Jahren zeigen signifikante Unterschiede auf. Kategorisiert nach Rauchern und Nichtrauchern ohne KHK ergibt sich eine schwache Signifikanz.



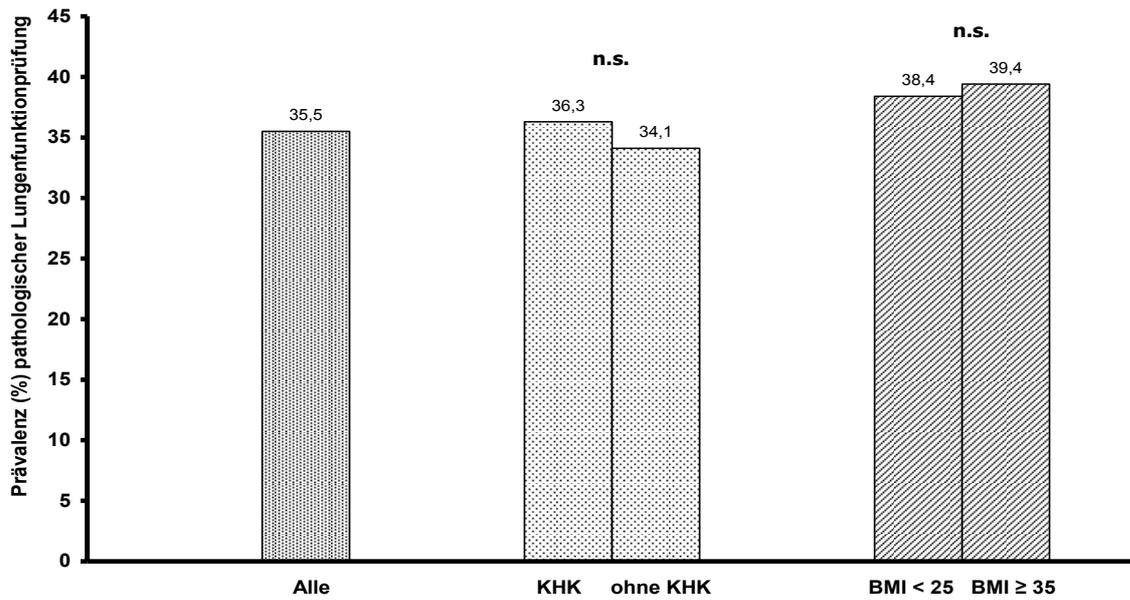
**Abb. 3.2.1:** Prävalenzen **isolierter** Restriktionen (VC <80% FEV1/FVC ≥70% FEV1 >80%) für Raucher- und Nichtraucher-Patienten sowohl mit und ohne KHK sowie für Patienten ohne KHK.

Im Kapitel 3.2 werden nun die Ergebnisse der ermittelten Gesamtheiten aller pathologischen sowie aller obstruktiven Lungenfunktionskomponenten gegenübergestellt und vergleichend diskutiert.

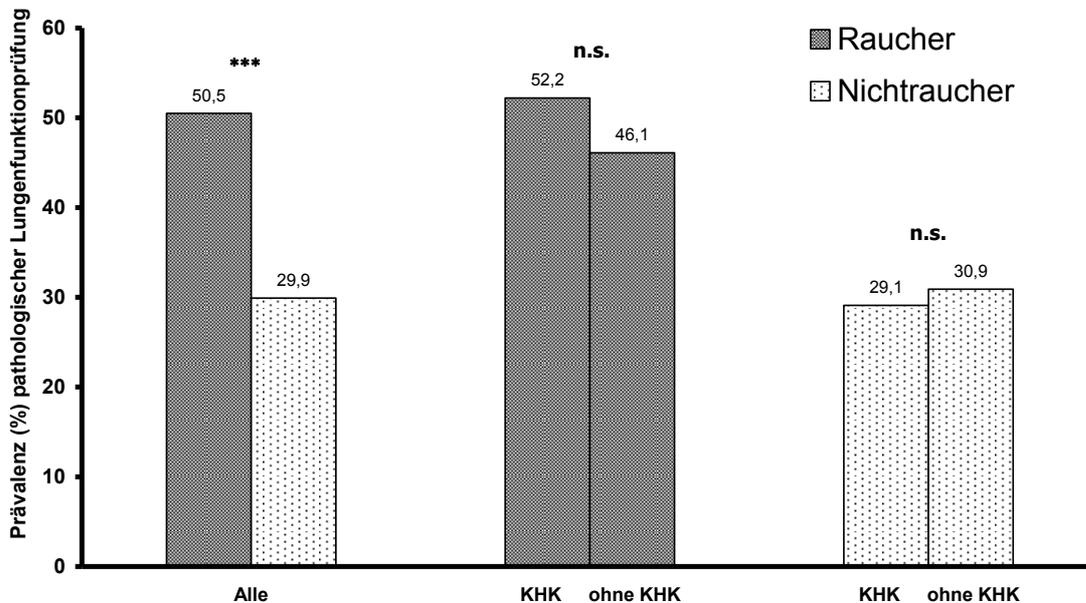
### 3.3 Gesamtheit aller pathologische Lungenfunktionskomponenten (Restriktive (VC <80%) und alle obstruktiven Lungenfunktionskomponenten (FEV<sub>1</sub>/FEV <70% u/o FEV<sub>1</sub> <80%))

In Abbildung 3.3.1 werden die relativen Prävalenzen sämtlicher („Alle“), einschließlich der mit und ohne koronarer Herzkrankheit und der nach Body-Mass-Index (BMI) erfassten pathologischen Lungenfunktionsprüfungen gegenübergestellt.

Die Vergleiche der Prävalenzen in Abb. 3.3.1 zwischen den Patienten mit und ohne KHK, sowie für Patienten kategorisiert nach Body-Mass-Index-Werten zeigen keine signifikanten Unterschiede.



**Abb. 3.3.1:** Prävalenzen **pathologischer** Lungenfunktionsprüfungen (**FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 % u/o FEV<sub>1</sub> < 80 % u/o VC < 80 %**) für Patienten in Anhängigkeit von Koronarstatus (KHK) und BMI. Die Bewertungen (n.s.) der auf Anhängigkeit geprüften Beobachtungsgruppen resultieren aus dem Signifikanztest nach Fisher.

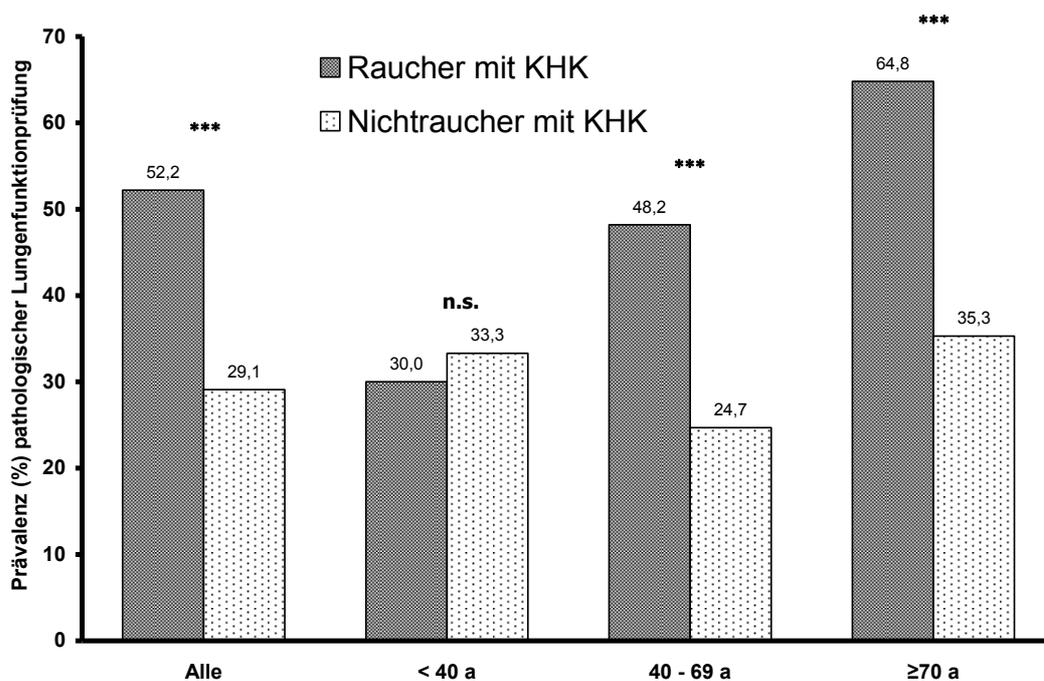


**Abb. 3.3.2:** Prävalenzen **pathologischer** Lungenfunktionsprüfungen (**FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 % u/o FEV<sub>1</sub> < 80 % u/o VC < 80 %**) für Patientkollektive mit und ohne Nikotineinfluss in Anhängigkeit von KHK. Die Bewertungen der auf Anhängigkeit geprüften Beobachtungsgruppen resultieren aus dem Signifikanztest nach Fisher.

Im Abbildung 3.3.2, das jeweils die Raucher sowohl mit als auch ohne KHK und die Nichtraucher sowohl mit als auch ohne KHK darstellt, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede, wohingegen ohne Differenzierung in Bezug auf KHK zwischen Rauchern und Nichtrauchern ein signifikanter Unterschied registrierbar ist.

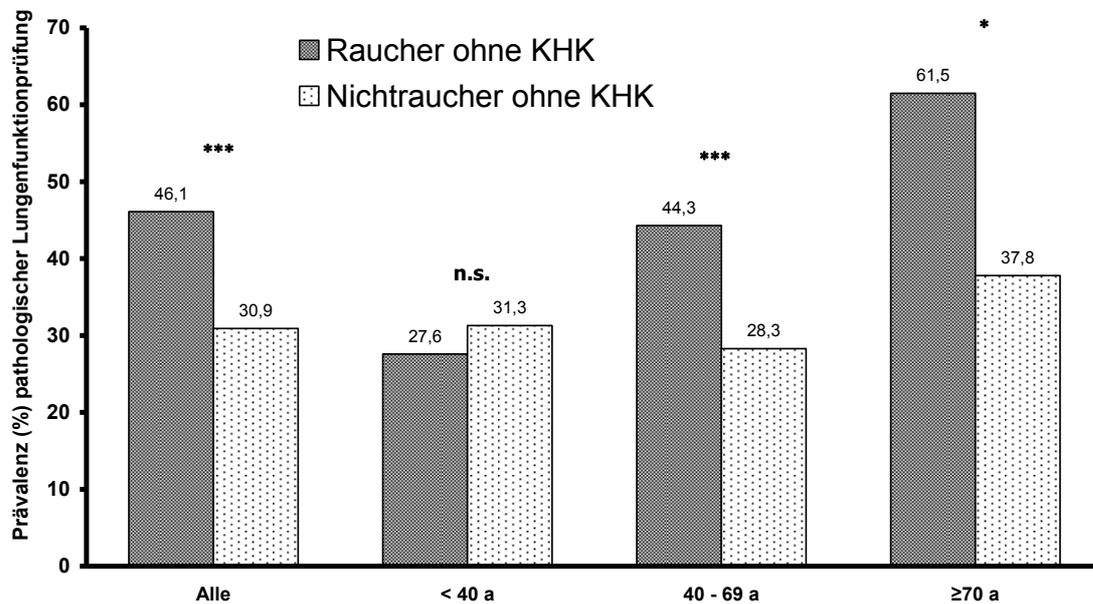
Abbildung 3.3.3 zeigt hochsignifikante Unterschiede im gesamten Raucher- und Nichtraucherkollektiv mit KHK sowie in den Altersgruppen 40-69 Jahre und größer 70 Jahre.

Für den Vergleichsfall Raucher zu Nichtrauchern ohne KHK (Abb. 3.3.4) ergibt die Altersgruppe 40 -69 Jahren ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied während die Altersgruppe größer 70 Jahre eine schwache Signifikanz aufweist.

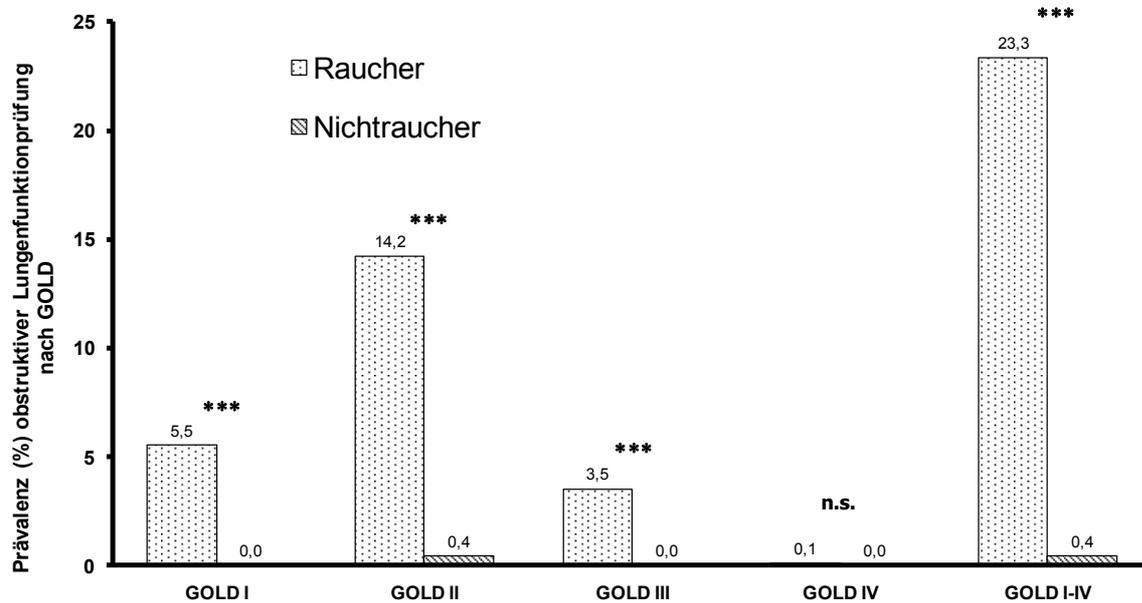


**Abb. 3.3.3:** Prävalenzen **pathologischer** Lungenfunktionsprüfungen (**FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 % u/o FEV<sub>1</sub> < 80 % u/o VC < 80 %**) für Patienten mit KHK, mit und ohne Nikotineinfluss in Abhängigkeit vom Alter einschließlich Signifikanztestbewertungen.

Die obstruktiven Prävalenzen zwischen Rauchern und Nichtrauchern mit KHK der nach GOLD I-IV klassifizierten COPD werden im Abbildung 3.3.5 miteinander verglichen. Die Grafik verdeutlicht die starke Prävalenz der Raucher gegenüber Nichtrauchern (bis auf GOLD IV) in Abhängigkeit von der COPD - Klassifizierung.



**Abb. 3.3.4:** Prävalenzen **pathologischer** Lungenfunktionsprüfungen (**FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 % u/o FEV<sub>1</sub> < 80 % u/o VC < 80 %**) für Patienten ohne KHK, mit und ohne Nikotineinfluss in Abhängigkeit vom Alter einschließlich Signifikanztestbewertungen.

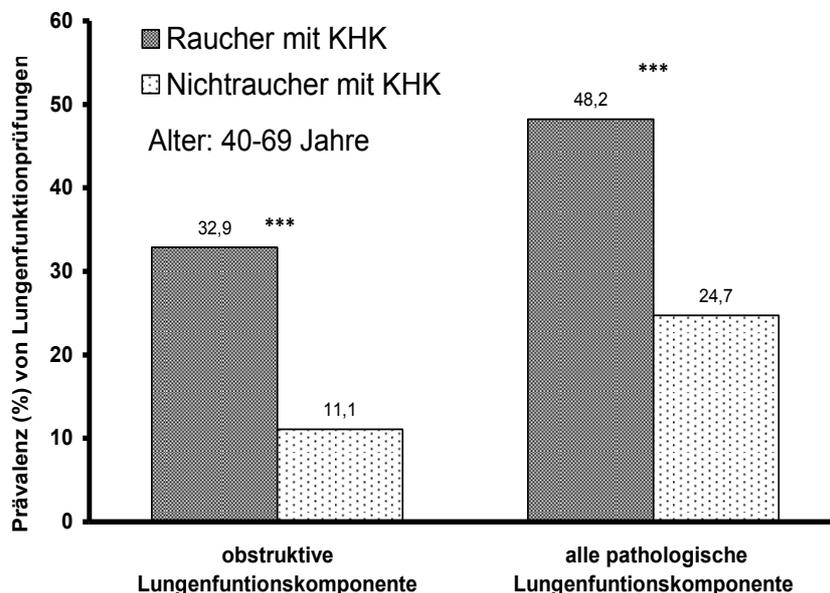


**Abb. 3.3.5:** Prävalenzen **obstruktiver** Lungenfunktionsprüfungen in Abhängigkeit unterschiedlicher  **COPD - Stadien (I-IV) nach GOLD** für Raucher- und Nichtraucher-Patienten mit KHK.

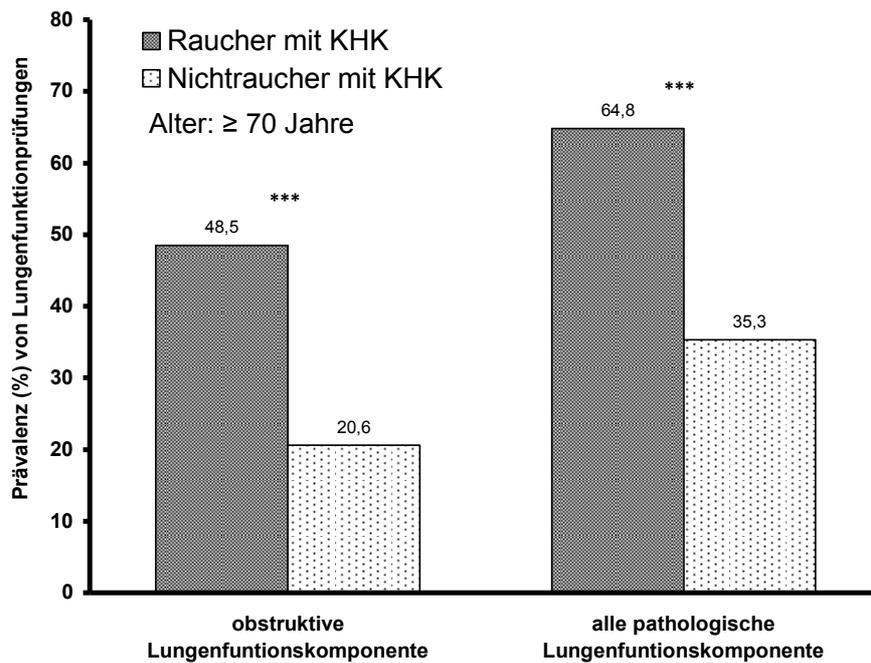
Alle Schweregrade einzeln betrachtet, ausschließlich GOLD IV, sowie zusammenfassend weisen eine Hochsignifikanz auf.

### 3.4 Obstruktive „alle“ ( $FEV_1/FVC < 70\%$ u/o $FEV_1 < 80\%$ ) gegenüber allen pathologische Lungenfunktionsprüfungen (obstruktive und restriktive ( $VC < 80\%$ ) Komponenten gemischt)

Abschließend werden aus den bereits zuvor dargestellten seriell gestaffelt nach obstruktiven und pathologischen Lungenfunktionskomponenten nun eine vergleichende Darstellung der Prävalenzen der Lungenfunktionskomponenten zwischen Rauchern und Nichtrauchern mit KHK jeweils für die Altersgruppen 40 bis 69 Jahre (Abb. 3.4.1) und größer 70 Jahre (Abb. 3.4.2) zusammenstellen. Beide Abb. 3.4.1 und 3.4.2 zeigen erhöhte Prävalenzen hier vorgenommener Lungenfunktionskomponenten bei den Rauchern im Vergleich zu den Nichtrauchern. Sämtliche Vergleiche zeigen für diese Altersgruppen eine hohe Signifikanz.



**Abb. 3.4.1:** Prävalenzen **obstruktiver** ( $FEV_1/FVC < 70\%$  u/o  $FEV_1 < 80\%$ ) und **alle pathologischer** ( $FEV_1/FVC < 70\%$  u/o  $FEV_1 < 80\%$  u/o  $VC < 80\%$ ) Lungenfunktionsprüfungen für Patienten mit KHK, mit und ohne Nikotineinfluss für die Altersgruppe 40-69 a, einschließlich Signifikanztestbewertungen.



**Abb. 3.4.2:** Prävalenzen **obstruktiver** ( $FEV_1/FVC < 70\%$  u/o  $FEV_1 < 80\%$ ) und **pathologischer** ( $FEV_1/FVC < 70\%$  u/o  $FEV_1 < 80\%$  u/o  $VC < 80\%$ ) Lungenfunktionsprüfungen für Patienten mit KHK, mit und ohne Nikotineinfluss für die Altersgruppe  $\geq 70$  a, einschließlich Signifikanztestbewertungen.

**Tab. 3.2.1:** Signifikanztest (p-Werte) nach Exakten-Fisher-Test nach Prüfung der Prävalenzen obstruktiver Lungenfunktionskomponenten in Abhängigkeit vom altersverteilten Koronar-status (KHK), Nikotinabusus und Body-Mass-Index (BMI). Absolute Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub><80%), relative Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>/FVC <70%), Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Global Initiative for chronic obstructive Lung Disease (GOLD)

Patientenkollektiv		Obstruktive Lungenfunktionskomponenten													
		FEV <sub>1</sub>		COPD								Alle			
		FEV <sub>1</sub> <80%		FEV <sub>1</sub> /FVC <70%		GOLD I		GOLD II		GOLD III		GOLD IV		FEV <sub>1</sub> /FVC <70% u/o FEV <sub>1</sub> <80%	
Alle KHK/ohne KHK	Gesamt	0,94	n.s.	0,30	n.s.	0,73	n.s.	0,03	n.s.	0,58	n.s.	0,01	**	0,86	n.s.
	<40a	0,49	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	0,51	n.s.
	≥40-69a	0,41	n.s.	0,40	n.s.	0,31	n.s.	0,18	n.s.	0,40	n.s.	2·10 <sup>-3</sup>	**	0,60	n.s.
	≥70a	1,00	n.s.	0,91	n.s.	0,31	n.s.	0,17	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	0,85	n.s.
Raucher (R)/Nichtraucher(NR)	Gesamt	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***
	<40a	0,20	n.s.	0,30	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	0,14	n.s.
	≥40-69a	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	0,07	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***
	≥70a	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	1,00	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***
	KHK	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***	0,52	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***
	<40a	0,54	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	0,54	n.s.
	≥40-69a	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	0,36	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***
	≥70a	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	1,00	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***
	ohne KHK	<10 <sup>-3</sup>	***	10 <sup>-3</sup>	***	0,26	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***	0,04	***	0,02	*	<10 <sup>-3</sup>	***
	<40a	0,33	n.s.	0,31	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	0,34	n.s.
	≥40-69a	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	0,56	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***	8·10 <sup>-3</sup>	**	4·10 <sup>-3</sup>	**	<10 <sup>-3</sup>	***
	≥70a	0,29	n.s.	0,08	n.s.	0,08	n.s.	0,28	n.s.	0,59	n.s.	1,00	n.s.	0,15	n.s.
Nichtraucher KHK/ohne KHK	Gesamt	0,05	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	0,17	n.s.	4·10 <sup>-3</sup>	**
	<40	0,72	n.s.	0,57	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	0,72	n.s.
	≥40-69a	0,01	**	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	2·10 <sup>-3</sup>	**	0,04	*	<10 <sup>-3</sup>	***
	≥70a	0,34	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	0,01	**	0,01	**	1,00	n.s.	0,11	n.s.
Raucher KHK/ohne KHK	Gesamt	0,29	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***	0,01	**	<10 <sup>-3</sup>	***	0,49	n.s.	0,01	**	0,08	n.s.
	<40a	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.
	≥40-69a	1,00	n.s.	0,05	n.s.	0,03	*	0,04	*	0,83	n.s.	0,01	**	0,48	n.s.
	≥70a	0,41	n.s.	0,02	*	0,61	n.s.	0,03	*	0,32	n.s.	1,00	n.s.	0,42	n.s.
BMI	<25/≥35	0,35	n.s.	0,04	n.s.	1,00	n.s.	0,06	n.s.	0,61	n.s.	0,60	n.s.	0,29	n.s.

**Tab. 3.2.2:** Signifikanztest (p-Werte) nach Exakten-Fisher-Test nach Prüfung der Prävalenzen restriktiver und pathologischer Lungenfunktionskomponenten in Abhängigkeit vom altersverteilten Koronarstatus (KHK), Nikotinabusus und Body-Mass-Index (BMI), Vitalkapazität (VC), Absolute Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub><80%), relative Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>/FVC <70%)

Patientenkollektiv		Restriktive Lungenfunktionskomponenten (LFK)				Pathologische LFK	
		VC		Isolierte Restriktion		Alle	
		VC<80%		VC<80% FEV <sub>1</sub> /FVC≥70% FEV <sub>1</sub> >80%		FEV <sub>1</sub> /FVC<70 u/o FEV <sub>1</sub> <80% u/o VC<80%	
Alle KHK/ohne KHK	Gesamt	0,19	n.s.	0,10	n.s.	0,28	n.s.
	<40 a	0,61	n.s.	0,51	n.s.	0,62	n.s.
	≥40<70 a	0,39	n.s.	0,30	n.s.	0,61	n.s.
	≥70 a	<10 <sup>-3</sup>	***	0,15	n.s.	0,91	n.s.
Raucher/ Nichtraucher	Gesamt	<10 <sup>-3</sup>	***	0,01	**	<10 <sup>-3</sup>	***
	<40 a	0,66	n.s.	0,45	n.s.	0,80	n.s.
	≥40<70 a	0,15	n.s.	0,09	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***
	≥70 a	<10 <sup>-3</sup>	n.s.	0,10	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***
	KHK	<10 <sup>-3</sup>	***	0,31	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***
	<40 a	1,00	n.s.	1,00	n.s.	1,00	n.s.
	≥40<70 a	<10 <sup>-3</sup>	***	0,38	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***
	≥70 a	0,04	*	0,60	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***
	ohne KHK	<10 <sup>-3</sup>	***	0,02	*	<10 <sup>-3</sup>	***
	<40 a	0,81	n.s.	0,37	n.s.	1,00	n.s.
	≥40<70 a	0,13	n.s.	0,34	n.s.	<10 <sup>-3</sup>	***
	≥70 a	<10 <sup>-3</sup>	***	0,01	**	0,02	*
Nichtraucher KHK/ohne KHK	Gesamt	0,50	n.s.	0,06	n.s.	0,39	n.s.
	<40 a	0,58	n.s.	0,46	n.s.	1,00	n.s.
	≥40<70 a	0,04	*	0,41	n.s.	0,14	n.s.
	≥70 a	<10 <sup>-3</sup>	***	<10 <sup>-3</sup>	***	0,59	n.s.
Raucher KHK/ohne KHK	Gesamt	0,81	n.s.	0,68	n.s.	0,25	n.s.
	<40 a	1,00	n.s.	0,46	n.s.	1,00	n.s.
	≥40<70 a	0,84	n.s.	0,85	n.s.	0,50	n.s.
	≥70 a	0,61	n.s.	0,21	n.s.	1,00	n.s.
BMI	<25/≥35	0,65	n.s.	0,05	n.s.	0,89	n.s.

## 4 Diskussion

In der Studie ist der Fokus auf ein Patientenkollektiv gelegt, bei dem die Komorbidität von obstruktiven Atemwegserkrankungen und koronaren Herzerkrankungen wesentlich zum Tragen gekommen ist. Eindeutig sind aus der retrospektiven Analyse folgende Schlussfolgerungen zu ziehen.

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Chronic Obstructiv Pulmonary Disease (COPD), bestätigt durch die Spirometrie bei Rauchern, weist eine signifikante Komorbidität mit der koronaren Herzkrankheit auf.

Eine bestehende signifikante Komorbidität zwischen obstruktiver Lungenerkrankung mit koronaren Herzkrankheit zeigt die Prävalenz rein obstruktiver Lungenfunktionsprüfungen (COPD:  $FEV_1/FVC < 70\%$ ) bei dem Patientenkollektiv unter Nikotineinfluss in Abhängigkeit von KHK ohne Alterseinteilung (Abb. 3.1.2). Bei 23,3 % der COPD -Raucher-Patienten wurde eine KHK nachgewiesen; bei 13,0 % COPD -Raucher-Patienten kein KHK Nachweis ( $p < 10^{-3}$ , hoch signifikant). Das Risiko der kardialen Mortalität ist durch den Raucherstatus, mit der folglich prozentual viel stärker eingeschränkten Lungenfunktion deutlich erhöht. In der bestehenden Literatur zeigten Tockmann und Comstock [104] in einem, verglichen zu unserem deutlich kleinerem Kollektiv ( $n=884$ ), dass die Minderung der Lungenfunktion ( $FEV_1 < 65\%$ ) zu einem erhöhten Risiko („odds ratio“, OR= statistische Maßzahl, die über die Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen aussagt) führt, an einer kardiovaskulären Erkrankung (OR=4) zu sterben. Bei Raucher mit eingeschränkter Lungenfunktion besteht eine kardiovaskuläre Mortalität von 7,0 OR. Bei der Auswertung von Tockmann und Comstocks Kollektiv wurde nicht zwischen restriktiver bzw. obstruktiver Atemwegserkrankung unterschieden. In der vorliegenden Studie, eines der größten diesbezüglich bisher untersuchtem Kollektiv ( $n=4848$ ), ist zwischen Obstruktion und Restriktion sowie innerhalb der Obstruktion, Unterteilung nach GOLD Stadien, und innerhalb Restriktion, isolierte Restriktion, unterschieden wurden. Diese Unterscheidung hebt das COPD Patientenkollektiv genauer hervor. Ein genau definierter Koronarstatus, der mittels elektiver Herzkatheteruntersuchung erstellt wurde, isoliert das vorliegende Kollektiv von dem bereits bekannten Kollektiven in der Literatur. Die spirometrisch erfassten Lungenfunktionsparameter wurden hinsichtlich Hämodynamik,

Koronarangiogramm, sämtlichen Patientencharakteristika und der Raucheranamnese (siehe Tabelle 2.1.1) analysiert. Eine weiterer Differenzierung zwischen dem vorliegenden Kollektiv und jenes in der Literatur, ist die Unterteilung des Patientenkollektivs nach Lebensalter, welches eine Auswirkung, aufgrund der zeitlichen Nikotinexposition, auf die Lungenfunktion und der koronaren Herzkrankheit hat.

Das Patientenkollektiv ist unterteilt in drei Altersklassen: < 40 Jahre, 40-69 Jahre sowie  $\geq 70$  Jahre. Signifikante Unterschiede konnten zwischen dem COPD –Raucher-Kollektiv und COPD-Nichtraucher-Kollektiv ( $FEV_1/FVC < 70\%$ ) jeweils für mit KHK ab der Altersklasse 40 Jahre (20,1 % vs. 0,0 %,  $p \leq 10^{-3}$ ) sowie  $\geq 70$  Jahre (33,5 % vs. 1,2 %,  $p < 10^{-3}$ ) gezeigt werden (Abb. 3.1.3). Die Abhängigkeit von der Dauer der Nikotinexposition und die davon fortschreitende Minderung der Lungenfunktion erklärt das am prozentual stärksten vertretende Raucherkollektiv mit KHK in der Altersgruppe  $\geq 70$  Jahre. Die zeitlich kurze Nikotinexposition erklärt die Prävalenz der verminderten Lungenfunktion von 0,0% des Raucher-Kollektiv sowie Nichtraucher-Kollektiv mit KHK/ohne KHK < 40 Jahren.

Der Zusammenhang zwischen Einschränkung der Lungenfunktion und Häufigkeit koronarer Herzkrankheit korreliert mit Inflammation. Die pulmonale Inflammation spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese chronisch obstruktiven Lungenerkrankung sowie in der koronaren Herzkrankheit. Marker (Fibrinogen, CRP, Zytokin  $TNF-\alpha$ , Surrogatmarker des oxidativen Stresses) der Inflammation sind nicht nur auf die Lunge beschränkt, sondern können auch systemisch nachgewiesen werden. Fibrinogen ist sowohl bei Rauchern als auch bei Nichtrauchern mit eingeschränkter Lungenfunktion erhöht. Fibrinogen ist an der Arterioskleroseentstehung beteiligt [185]. Der oxidative Stress, Surrogatmarker sind bei COPD Patienten sowohl pulmonal als auch systemisch nachweisbar, verursacht einen Endotheldefekt und ist somit an der Arteriosklerose mitbeteiligt. In einem Kollektiv (n=102) konnte Broekhuizen et al die Abhängigkeit von einer eingeschränkten Lungenfunktion ( $FEV_1\%$  des Sollwertes) mit einem erhöhten CRP Wert bei COPD aufweisen. In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei einer bereits milden lungenfunktionellen Einschränkung ( $FEV_1/FVC < 70\%$  u/o  $FEV_1 < 80\%$ ) mit bestehender KHK vom Lebensalter abhängig

ist. Durch die Spirometrie kann gleichzeitig bei Feststellung des Vorhandenseins einer COPD die Einteilung der jeweiligen Stadien erfolgen.

Innerhalb des COPD- Raucherkollektivs mit KHK zeigt sich zwischen den Altersgruppen 40-60 Jahren und  $\geq 70$  Jahren eine prozentuale Verdopplung um fast 50%. Die verlängerte Nikotinexposition und der damit entstehende chronische Entzündungsprozess, der zu einer Destruktion des Lungenparenchyms und zu einer reaktiven, fixierten Atemwegsobstruktion führt, scheint eine möglich Ursache zu sein. Die eingeschränkte Selbstversorgung (unregelmäßige bzw. falschdosierte Medikamenteneinnahme), vermehrte Nebenerkrankungen sowie soziale Einschränkungen können auch als mögliche Erklärung dienen.

Das COPD Patientenkollektiv ohne KHK (Abb. 3.1.8) zeigt im Vergleich zum Kollektiv mit KHK eine prozentual viel geringere Prävalenz in der obstruktiven Lungenfunktionsprüfung. Eine plausible Erklärung scheint der fehlende additive Effekt der Inflammation zu sein.

Die Vergleiche zwischen Rauchern und Nichtrauchern ohne KHK in den verschiedenen Altersklassen zeigt eine hohe Signifikanz nur in der Altersklasse von 40-69 Jahre (13,9 % vs. 4,3 %,  $p \leq 10^{-3}$ ). Die Altersklassen  $< 40$  Jahre (0,0 % vs. 7,8 %,  $p=1$ ) sowie  $\geq 70$  Jahre (14,3 % vs. 7,1 %,  $p=0,08$ ) weisen keine Signifikanzen auf. Im Gegensatz zur aktuellen Literatur, in der das Risiko für Komorbidität von COPD und KHK ab einem Lebensalter von  $\geq 50$  Jahren dargestellt ist [186] [187] hebt in der vorliegenden Studie die gewählte Begrenzung der Altersklassen ( $<40$  Jahren, 40-69 Jahren,  $\geq 70$  Jahren) deutlich hervor, dass eine signifikante Minderung der Lungenfunktion, eine höhere Prävalenz der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung, bereits zwischen den Lebensjahren  $<40$  und 40-69 Jahren besteht. Diese Erkenntnis lässt eine spirometrische Diagnostik als Prävention ab dem Lebensalter 40 als sinnvoll erscheinen.

Die tendenziell stabile Prävalenz der obstruktiven Lungenfunktion bei Nichtrauchern mit und ohne KHK kann auf mehrere Faktoren wie allgemeine Luftverunreinigung (Schadstoffbelastung), passive Nikotinbelastung in der Kindheit sowie im Erwachsenenalter oder Allergien zurückgeführt werden. Bridevaux et al [188]. zeigten die Korrelation zwischen der Prävalenz der COPD bei Nichtrauchern und dem Lebensalter

(30-39 Jahre), dem Geschlecht (männlich) und der Vorbelastung durch Asthma. In der vorliegenden Studie konnte keine ausgeprägte Korrelation zwischen dem jungen Lebensalter mit und ohne KHK und der Prävalenz der obstruktiven Lungenerkrankung verzeichnet werden. Für die leicht ansteigende Prävalenz im höheren Lebensalter als Nichtraucher der Verminderung der Lungenfunktion ist die zeitlich längere Exposition der Risikofaktoren mitverantwortlich.

Im Gegensatz zur Literatur konnte in der Studie kein signifikantes Korrelat zwischen einem geringen Body-Mass Index ( $<25$ ) bzw. einen erhöhten Body-Mass-Index ( $\geq 35$ ) und der Prävalenz der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung und damit auf das Risiko der respiratorischen Mortalität gezeigt werden. Eine aktuelle Studie (retrospektiv) von der „National Health and Nutrition Examination Survey“ zeigte an ihrem Kollektiv ( $n=2439$  an dokumentierten Todesfällen  $n=844$ ) eine Assoziation zwischen stärkerer Tendenz der respiratorischer Mortalität bei Untergewicht ( $BMI < 18,5$ ) als im Vergleich zu extremer Adipositas ( $BMI > 40$ ) [189]. Die schwere COPD mit respiratorischer Insuffizienz führt zum ungewollten Gewichtsverlust. Gewichtsverlust ist hauptsächlich durch Muskelabbau (fettfreie Masse) gekennzeichnet. Der komplexe Mechanismus ist noch nicht ganz geklärt. Systemische Inflammation oder eine Gewebhypoxie werden derzeit diskutiert [190].

In der vorliegenden Studie konnte tendenziell eine häufigere Prävalenz der Komorbidität zwischen Verminderung der Lungenfunktion mit koronare Herzkrankheit nachgewiesen werden als eine Prävalenz der verminderten Lungenfunktion ohne koronare Herzkrankheit. Für die Erfassung eines möglichst großen Kollektives und damit ein aussagekräftiges Ergebnis zu erreichen, ist ein Kollektiv analysiert wurden, deren Abnahme durch  $FEV_1/FVC < 70\%$  u/o  $FEV_1 < 80\%$  u/o  $VC < 80\%$  charakterisiert ist. Durch die Erfassung der reduzierten Vitalkapazität (VC) ist somit die Restriktion mitbestimmt worden. Auch in diesem Kollektiv zeigte sich eine Abhängigkeit der Prävalenz der Lungenfunktionsminderung sowie des Vorhandenseins einer koronaren Herzkrankheit vom Alter. Hochsignifikante Unterschiede zwischen Rauchern/ Nichtrauchern mit KHK in den Altersgruppen 40-69 Jahre ( $48,2\%$  vs.  $24,7\%$ ,  $p=10^{-3}$ ) sowie  $\geq 70$  Jahre ( $64,8\%$  vs.  $35,3\%$ ,  $p=10^{-3}$ ). Für den Vergleich zwischen Rauchern und Nichtrauchern ohne KHK ergibt sich ein ähnliches Verteilungsmuster mit nur geringeren prozentualen Prävalenzen.

Huiart et al. [180] konnten in ihrer Studie (n=5.648) zeigen, dass KHK häufiger in der Komorbidität mit COPD auftritt als ohne. Diese Komorbidität stellt eine größere Belastung dar, als die obstruktive Atemwegserkrankung selbst [183]. Im Unterschied zur vorliegenden Studie wurden Patienten mit einem Lebensalter  $\geq 55$  Jahre ausgewählt. In den vorliegenden Daten zeigt sich allerdings schon eine signifikante Prävalenz in der Altersgruppe ab 40 Jahren. Die Möglichkeit des Nachweises, dass die COPD und KHK diejenigen Faktoren sind, die miteinander korrelieren, ist in einem jüngerem Kollektiv, bei dem weitere Zusatzerkrankungen nicht vorhanden sind wie in einem älteren Kollektiv, ist größer.

Die Prävalenz der isolierten Restriktion ( $VC < 80\%$   $FEV_1/FVC \geq 70\%$   $FEV_1 > 80\%$ ) ist bei einem Raucherkollektiv ohne KHK  $\geq 70$  Jahre signifikant im Vergleich zum Nichtraucherkollektiv. Die höchste prozentuale Prävalenz der Restriktion im Lebensalter  $\geq 70$  Jahre lässt auf einen additiven Effekt zwischen Nikotinabusus sowie fortschreitenden Begleiterkrankungen, wie Skoliose oder Fibrose schließen. Diese komplexe Zusammenhängen geben einen Anreiz, diese Vorgänge in Zukunft genauer zu betrachten.

Bei der Unterteilung der obstruktiven Lungenfunktionsprüfungen nach unterschiedlichen COPD- Stadien nach GOLD für Patienten mit KHK konnte die häufigste Prävalenz bei Rauchern (14,2 %) als auch Nichtrauchern (0,4 %) im Stadium II (mäßige COPD;  $FEV_1/FVC < 70\%$ ;  $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ ) nachgewiesen. Aufgrund zu geringer Patientenzahl ist eine Wertung über Stadium I, III, IV nicht aussagekräftig. In Österreich -bezogen auf die Salzburger Bevölkerung- zeigte die BOLD Studie eine Prävalenz für COPD im Stadium I-IV bei Erwachsenen jenseits des 40. Lebensjahres von 26,1 % (26,6 % bei Männern und 25,7 % bei Frauen), während eine behandlungsbedürftige COPD im Stadium II-IV bei 10,7 % (10,3 % bei Männern und 11,0 % bei Frauen) vorlag. In der vorliegenden Studie zeigte sich im Vergleich eine Prävalenz der behandlungsbedürftigen COPD im Stadium II-IV von 23,3 %. Im Gegensatz zur aktuellen Studie ist nicht zwischen Geschlecht getrennt wurden, sondern nur zwischen Rauchern und Nichtrauchern mit KHK. Die starke Prävalenz der Raucher gegenüber Nichtrauchern zeichnet sich deutlich ab, welches den Nikotinabusus sowie die Verminderung der Lungenfunktion durch die Korrelation mit der KHK unterstreicht.

Für die Jahre 2010, 2015 und 2020 ist mit einem Anstieg von COPD im Stadium I-IV um jeweils 7,8 %, 16,1 % und 24,0 % zu rechnen. Für COPD im Stadium II-IV wird der Anstieg für diese Jahre mit 6,8 %, 15,9 % und 25,2 % prognostiziert [173].

Die in der vorliegenden Studie gefundenen Prävalenzen von obstruktiven Atemwegserkrankungen sind vergleichbar zu den Daten der größten internationalen epidemiologischen Studie (BOLD). In der BOLD Studie ist die Prävalenzen für COPD im Stadium I+ zwischen 11,4%-26,1% (12 unterschiedliche Studienzentren), während die durchschnittliche Prävalenz für COPD im Stadium II-IV 10,1% beträgt.

Ein direkter Vergleich zwischen den Prävalenzen der COPD Stadien in Abhängigkeit des Raucher- und Nichtraucherstatus sowie zum Alter ist in den vorliegenden Daten ausführlich analysiert.

Diese belegen eine fast zehnfach höhere Prävalenz der COPD (FEV1/FVC<70%) aller Rauchern im Vergleich zu allen Nichtrauchern (20,2% vs. 2,4%) sowie des Alters  $\geq 70$  Lebensjahre (29,4% vs. 3,1%), während das Vorkommen der COPD im Stadium II-IV, kongruent zur BOLD Studie, 16% für alle Raucher und nur 1,8% für alle Nichtraucher beträgt.

Erstmals zur Analyse beider Komorbiditäten (COPD und KHK) wurden in dem bisher größten Kollektiv mittels elektiver Herzkatheteruntersuchung Lungenfunktionstests-Parameter hinsichtlich Hämodynamik, Koronarangiogramm sowie Patientencharakteristika analysiert. So weisen die vorliegenden Daten die Komorbidität von KHK eine signifikante gesteigerte Prävalenz (1,8fach) von COPD bei Rauchern im Vergleich ohne KHK auf (23,3% vs. 13,0%).

Bereits in jüngerem Alter ( $\geq 40$ -69 Jahre) ist eine gesteigerte Prävalenz von COPD bei Rauchern im Vergleich mit und ohne KHK (20,1 % vs. 13,9%). Diese Patienten bleiben meisten bei asymptomatischer Klinik unbehandelt. Diese Diskrepanz (2,3fach) ist noch deutlicher bei älteren Rauchern mit und ohne KHK ( $\geq 70$  Lebensjahre; 33,5% vs. 14,3%).

Die vorliegenden Daten unterstreichen, dass Raucher mit KHK fast so doppelt so häufig an COPD leiden als ohne KHK.

Eine durchschnittlich 20 Jahre frühere Diagnostik und Therapie könnte wahrscheinlich die Prävalenz von COPD bei Rauchern mit KHK reduzieren.

Weiterhin weist erstmalig die vorliegende Studie die Prävalenz aller pathologischer Lungenfunktionstests ((FEV1/FVC <70% u/o FEV1 < 80% u/o VC <80%), Mischform aus obstruktiver und restriktiver Komponente) in dem bisher größtem Kollektiv (n=1720) auf, dass gleichzeitig hämodynamisch und koronarangiographisch analysiert ist.

Insbesondere bei Rauchern mit zunehmenden Alter konnte eine signifikante Komorbidität von COPD und KHK aufgewiesen werden. Aufgrund der unterschätzend Prävalenz der COPD, bis zu 75 % der COPD –Patienten laut WHO werden gar nicht diagnostiziert, sollte vor Herzkatheteruntersuchungen, als auch generell vor Operationen eine routinemäßige Spirometrie erfolgen, um gegebenenfalls ein optimales Behandlungsregime planen bzw. die Prognose dieser Risikopatienten verbessern zu können.

## 5 Zusammenfassung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, COPD (chronic obstructive pulmonary disease) ist eine Erkrankung mit steigender Prävalenz. Für die nächsten Jahrzehnte ist mit einer weiteren zunehmenden Zunahme zu rechnen, die auch die Morbidität und Mortalität betrifft. Trotz des gestiegenen Bewusstseins gegenüber Häufigkeit und sozioökonomische Relevanz von COPD existieren nur wenige und uneinheitliche Aussagen basierend auf großen Probandenzahlen. Insbesondere bei kardiologischen Patienten ist eine koronare Herzkrankheit häufig mit einer COPD und Rauchen als wichtigster Risikofaktor assoziiert.

Ziel der vorliegenden Studie war es, verlässliche Zahlen über die Komorbidität von obstruktiven, restriktiven Atemwegserkrankungen sowie der Gesamtheit der pathologischen Lungenfunktionstests und koronarer Herzkrankheit bei einer zwar offensichtlich und allgemein anerkannten gehäuft vorliegenden, jedoch bisher nicht ausreichend genau charakterisierten Komorbidität zwischen obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere der COPD, und der koronaren Herzkrankheit zu gewinnen.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde anhand eines der bisher größten beschriebenen Kollektiven (n=4848) die Daten von körperlicher Untersuchung, Anamnese, Lungenfunktionsprüfungen mittels Spirometrien sowie Linksherzkatheteruntersuchungen ausgewertet. Sämtliche Probanden wurden nach ihrem Alter, Koronarstatus, Raucherstatus, BMI sowie ihrer bronchopulmonalen funktionsanalytischen Diagnose analysiert. Diese Klassifikation erfolgte nach genau definierten Kriterien, die zwischen Obstruktion und Restriktion sowie innerhalb der Obstruktion, gemäß der Global Initiative for chronic obstructive Lung Disease in vier Schweregrade (GOLD Stufe I-IV) unterteilt. Innerhalb Restriktion wird zwischen isolierter Restriktion und gemischter unterschieden.

Anschließend wurde eine detaillierte Vergleichsanalyse hinsichtlich der Komorbidität der Atemwegserkrankung und koronarangiographisch charakterisierter koronarer Herzerkrankung vorgenommen. Es ist das bisher größte Kollektiv, das koronarangiographisch (KHK, keine KHK, 1-3 Gefäßerkrankung, Koronararterien-Bypass) und hä-

modynamisch charakterisiert ist, das hinsichtlich seiner Komorbidität von COPD und KHK untersucht wurde.

Das vorliegende Kollektiv war im Mittel  $63,8 \pm 20,8$  Jahre alt, bestand zu 69,8 Prozent aus Männern und hatte einen Body-Mass-Index im Mittel von  $27,0 \pm 1,8$ . Eine koronare Herzkrankheit wurde bei 60,9 Prozent aller Patienten nachgewiesen.

Es zeigte sich eine signifikante Komorbidität zwischen obstruktiver Lungenerkrankung (COPD:  $FEV_1/FVC < 70 \%$ ) mit koronaren Herzkrankheit bei Rauchern (23,3% mit KHK vs. 13,0% ohne KHK), insbesondere bei älteren Rauchern ( $\geq 70$  Jahre; 33,5%). Die Ziffer der bisher nicht diagnostizierten COPD nach GOLD ( $FEV_1/FVC < 70 \%$ ) war bei über 75 Prozent aller Patienten. In der vorliegenden Analyse wurde bei 7,3 Prozent aller Patienten COPD nach GOLD ( $FEV_1/FVC < 70 \%$ ) diagnostiziert.

Hierbei zeigte sich ein hoch- signifikanter Unterschied zwischen dem Raucher- und Nichtraucherkollektiv (20,2% vs. 2,4 %: 10fach;  $p < 0,0001$ ). Die vorliegenden Daten weisen eine signifikant gesteigerte Prävalenz bei der Komorbidität von koronarer Herzkrankheit und COPD bei Rauchern (23,3% vs. 12,9%; 1,8fach;  $p < 0,0001$ ), besonders in höherem Alter ( $> 70$  Lebensjahre), jedoch nicht bei Nichtrauchern (33,5% vs. 1,2%;  $p < 0,0001$ ).

Die in dieser Studie gefundenen Prävalenzen hinsichtlich obstruktiver Atemwegserkrankung zeigten zu den Daten der größten aktuellen weltweiten epidemiologischen Studie (BOLD) Gemeinsamkeiten bezüglich des vermehrten Vorkommen der COPD im Stadium II-IV bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern, aber auch Unterschiede. Die Gesamtprävalenz war nicht so hoch wie der BOLD Studie (4848 vs. 9425) Im Unterschied zu BOLD, welche das Kollektiv in zwei Altersklassen unterscheidet (18-39 Lebensjahre sowie  $\geq 40$  Lebensjahre), war die Aufteilung der Lebensjahre hier detaillierter ( $< 40$  Lebensjahre, 40-69 Lebensjahre,  $\geq 70$  Lebensjahre) vorgenommen. Somit lässt sich die Prävalenz der Komorbidität von koronarer Herzkrankheit und COPD altersgruppenspezifisch beschreiben und zeigte eine besondere Ausprägung in der Altersgruppe  $\geq 70$  Lebensjahre bei Raucher (33,5%). Bereits in jüngerem Alter ( $\geq 40$ -69 Jahre) war eine gesteigerte Zunahme von COPD bei Rauchern im Vergleich mit und ohne KHK (20,1 % vs. 13,9%;  $p < 0,0001$ ) nachweisbar. Dies spricht dafür, dass im klinischen Alltag eine zentrale bzw. rechtzeitige Diagnostik und Therapie in dieser

Altersgruppe die Häufigkeit der Therapiebedürftigen in der höheren Altersgruppe verringern könnte.

Weiterhin zeigte sich, dass 35 Prozent aller Patienten eine Form von pathologischer Lungenfunktion ( Obstruktion/ Restriktion) aufweisen. Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen dem Raucher- und Nichtraucherkollektiv (50,5% vs. 29,9%, 1,6fach;  $p < 0,0001$ ).

Bei Miteinbeziehung der restriktiven Lungenfunktionsstörungen zeigte sich sowohl im dadurch entstehenden Kollektiv aller Patienten mit einer Form von pathologischen Lungenfunktionstest, als auch hinsichtlich einer absoluten Restriktion kein signifikanter Zusammenhang mit der koronaren Herzkrankheit (36,3%vs. 34,1%;  $p < 0,28$ ).

Angesichts des hohen Prozentsatzes bisher nicht-diagnostizierter COPD erscheint somit eine routinemäßige Spirometrie vor Herzkatheteruntersuchungen sowohl als Instrument der Diagnoseerstellung als auch hinsichtlich einer rechtzeitigen Risikostratifizierung vor einer gegebenenfalls notwendigen Koronarintervention oder vor Herzoperationen gerade in einem kardiologischen Herzkatheter-Kollektiv, das aufgrund seines hohen Raucher-Anteils auch ein pulmonologisches Risikokollektiv darstellt, notwendig.

Die Daten dieser Arbeit sind somit von erheblicher klinischer und therapeutischer Relevanz.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] MacNee W (1995), Pathophysiology of Cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 150: S 833-852
- [2] Huttemann U (1990), The Heart in Lung Diseases. *Pneumologie* 44 (Suppl.1): S 118-120
- [3] Dorow P (1996), Auswirkungen der gestörten Linksherzfunktion bei Aorten- und Mitral-Vitien auf die Ventilation. *Atemw.-Lungenkrkh.* 10: S 526-528
- [4] Richter P., Gottwick M (2002), Cor pulmonale: Interaktion mit pulmonaler Hypertonie, Schlafapnoe und Lungenerkrankungen. *Der Internist [Suppl 1]* 43, Springer Verlag, S 19-32
- [5] British Thoracic Society. The british guidelines on asthma management. *Asthma in adults and schoolchildren.* *Thorax* 1995; 52:2-8
- [6] National Institutes of Health. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO Workshop report. U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, USA, 2002
- [7] Wettengel R, Berdel D, Cegal U et al.(1994), Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zum Asthma Management bei Erwachsenen und Kindern. *Med. Klinik;* 89:57-67
- [8] Workshop Report (2005), Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop Report, NIH Publication 2701
- [9] Reilly J, Silvermann E K, Shapiro S D et al. (2008), *Chronisch obstruktive Lungenerkrankung.* Harrison, 17. Auflage, ABW Wissensverlag, S 2014
- [10] Maccallum PK (2005) Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc Am Thorac Soc* 2:50-60
- [11] Burrows B, Earle R-H et al. (1969), Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients. *The New England Journal of Medicine* 280: 397-404
- [12] MacNee W (1994), Pathophysiology of Cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *American Journal of Respiratory and Critical care Medicine* 150: 1158-1168
- [13] Agusti AG, Noguera A, Sauleda J et al. (2003), Systemic effects of chronic obstructive Pulmonary disease. *Eur Respir J* 21: S 347-360
- [14] Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ et al. (2000), Pulmonary function is a long-term Predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 118: S 656-664

- [15] Sin DD, Man SF (2005), Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for Cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2: S 8-11
- [16] Vogelmeier C, Koczulla R, Fehrenbach H et al. (2006), Pathogenese der COPD. Der Internist 9,893
- [17] Anthonisen NR et al. (1994), Effects of smoking intervention and the use of an inhaled Anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. JAMA 272: S 1497-1505
- [18] Murray CJL, Lopez AD (1996), The global burden of disease: A comprehensive assessment of Mortality and disability from diseases. Injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard University Press, Cambridge, MA, USA
- [19] Lopez AD, Murray CJL (1998), The global burden of disease, 1990-2020. Nature Med 4: S 1241-1243
- [20] Brenerich D H, Hachenberg T et al. (2007), Anesthesia and restrictive ans obstructive pulmonary diseases, Schmerztherapie 42(5), 370-381
- [21] Roche Lexikon Medizin, (1999) 4. Auflage;© Urban&Fischer Verlag, München
- [22] Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. (2006), Chronic obstructive pulmonary disease; curent burden and future projections. European Respiratory. Journal 27(2):397-412
- [23] Karpinski NA, Petermann F (2009), COPD: Belastung, Risikofaktoren und Prävalenz, Thieme Journal 71(12):816-822
- [24] Bungereoth U (2009), Pneumologie; 2. Auflage;© Urban&Fischer Verlag, München: 16-17
- [25] Deutsches Ärzteblatt (2007) Weltweite hohe Prävalenz der COPD. [http//www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)
- [26] Murray C J L, Lopez A D (1996), Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. Science 274:740-743
- [27] American Lung Association (2001) Fact sheet: chronic obstructive disease (COPD), New York. <http://www.lungusa.org/pub/minority/copd-oo.html> (Stand 28.12.2002)
- [28] Dagli E. (2000) The Statement of European Respiratory Society for WHO. Framework Convention on tobacco control public hearings session. <http://www.who.int/whr/2001>
- [29] Lorenz J, (2001) Exazerbation der chronischen Bronchitis, Ateminfektionen in Klinik und Praxis. UNI-MED- Verlag, Bremen, London, Boston S31-54

- [30] Gottlieb MD (1999) New understandings of the natural history and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 20:289-300
- [31] Huiart L, Ernst P, Suissa S (2005), Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 128(4):2640-2646
- [32] Barr G, Bluemke DA, Ahmed F et al (2010), Percent Emphysema, Airflow Obstruction and Impaired Left Ventricular Filing. *New England Journal Med* 362: 217-227
- [33] Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (2004), *Basislehrbuch Innere Medizin*, 3. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München
- [34] Herold G et al, (2011), *Innere Medizin*, Gerd Herold, Köln :320
- [35] Greten H, Rinninger F, Greten T, Magnussen H, Kanzow G (2010) *Innere Medizin*, 13. Auflage: 426
- [36] American Thoracic Society (1987) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *American Review of Respiratory Disease* 136:225-244
- [37] American Thoracic Society (1995) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and staging. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 152: 78-120
- [38] Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM, (2001) Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 163: 1304-1309
- [39] Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (2008), *Basislehrbuch Innere Medizin*, Urban & Fischer Verlag, München, 4. Auflage:460-461
- [40] Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) (2002), *Pneumologie* 56: S 704- 738
- [41] Barnes P, Godfrey S: *Chronic obstructive pulmonary disease*. Martin Dunitz, London 1997
- [42] Lorenz J, (2001) *Exazerbation der chronischen Bronchitis, Atemwegsinfektionen in Klinik und Praxis*. 1. Auflage. UNI-MED-Verlag, Bremen, London, Boston
- [43] World Health Organization (1961), WHO report of an expert committee: Definition and diagnosis of pulmonary disease with special reference to chronic bronchitis and emphysema. WHO, Techn Rep Ser 213: S 14-19

- [44] American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2-8
- [45] Gillissen A, Ewig S, Juergens UR et al. (2003), Die chronisch- obstruktive Lungenerkrankung, *Science, Uni- Med 1*: 20-24
- [46] Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA et al.(2001), Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 163:1256-1276
- [47] Anthonisen NR, Lindgren PG, Tashkin DP et al. (2005), Bronchiolator response in the lung health study over 11 years. *Eur Respir J* 26: S 45-51
- [48] Sethi S, Murphy TF (2001) Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state of the art review. *Clinical Microbiology Reviews* 14: 336-363
- [49] Pauwels RA, Buist AS, Calverly PM et al. (2001), Global strategy for the Diagnosis, management, and prevention of chronic pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstruc (GOLD) Workshop summary. *Am J Resir Crit Care Med* 163 (5): S 1256-76
- [50] Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM et al.(2001), Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstruc (GOLD) Workshop summerary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 163 (59):1256-1276
- [51] American Thoracic Society (1995), Standards for the diagnosis and care of patients with chronic Obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152: S 77-122
- [52] Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA et al. (2001), Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163: S 1256-1276
- [53] Gillissen A, Ewig S, Juergens UR et al. (2003), Die chronisch- obstruktive Lungenerkrankung, *Science, Uni- Med 1*: S 22
- [54] Postma DS, Kerstjens HAM (1998), Characteristics of airway hyperresponsives in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 158: S 187-192
- [55] Stockley R, (1996) Cellular mechanisms in the pathogenesis of COPD. *European Respiratory Review* 6: 264-269
- [56] Stockley R ,(1995)The pathogenesis of chronic pulmonary lung disease. *The Quaterly Journal of Medicine* 88:141-146

- [57] Stockley R, (2000), New approaches to the management of COPD. *Chest* 117: 58-62
- [58] Saetta M, Turato G, Baraldo S, Zanin A, Braccioni F, Mapp CE, Maestrelli, Cavalleco G, Papi A, Fabbri LM (2000) Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and airflow limitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 161: 1061-1021
- [59] Saetta M, Baraldo S, Corbino S, Turato G, Braccioni F, Rea F, Cavalesco G, Tropeano G, Mapp C E, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM (1999) CD8+ cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 160:711-717
- [60] COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the British Thoracic Society. (1997) BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 52: 1-28
- [61] Seegmungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA (1998) Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 157:1418-1422
- [62] Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP et al (2007), Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) 61: e7
- [63] Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases. The National Lung Health Education Program (NLHEP) (1998), *Chest* 113: S 123-163
- [64] Mannino DM, Buist AS (2007), Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and Future trends. *Lancet* 2007: 370:765
- [65] Buist AS, Mc Burnie MA, Vollmer WM et al (2007), International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population –based prevalence study. *Lancet* 370(9589):741-750
- [66] (2009) *Lancet* 374: 934-947, *Arzteblatt* 31.08.2007
- [67] Buist AS, Vollmer WM, Mc Burnie MA et al (2008). Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int.J. Tuberc. Lung Dis.*, 12:703-708
- [68] Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al. (1996), Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 8: S 1398-1420
- [69] Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al. (1996), Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 8: S 1398-1420

- [70] Konietzko N, Fabel H (Hrsg.) (2000), Weißbuch Lunge,: Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- [71] Welte T (2008), Chronisch obstruktive Lungenerkrankung COPD viermal häufiger als vermutet. Deutsches Ärzteblatt 105 (33), A-1726, B-1489, C-1457: S 1726
- [72] Feenstra TL, van Genugten MLL, Hoogenveen RT, Wouters EF, Rutten-van Mölken PMH, The impact of aging and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease. *AMM J Respir Crit Care Med* 2001; 164:590-6
- [73] Murray CJL, Lopez AD (1996) a) Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 274:740-743
- [74] Murray CJL, Lopez AD (1996) b) The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard University Press, Cambridge, M.A
- [75] Vetter C (2008). Chronisch obstruktive Lungenerkrankung COPD viermal häufiger als vermutet. Deutsches Ärzteblatt 105 (33):A-1726/B-1489/C-1457
- [76] NHLBI morbidity and mortality chartbook (1998)
- [77] Thom TJ (1998), International comparisons in COPD mortality. *Am Rev Respir Dis* 140: S 27-34
- [78] Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J et al. (1997), Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 52: S 43-47
- [79] Gillissen A, Ewig S, Juergens UR et al (2003), Die chronisch- obstruktive Lungenerkrankung, *Science, Uni- Med* 1: 33
- [80] Gillissen A. (2000) Die chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, UNI-MED-Verlag Bremen
- [81] Silvermann EK, Speizer FE, (1996), Risk Factors for the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Clin North Am* 80: 501-522
- [82] Prescott E, Lange P, Vestbo J (1999), Socioeconomic status, lung function and admission to Hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir* 13: S 1109-1114
- [83] Keistinen T, Tuuponen T, Kivela SL (1998), Survival experience of the population needing Hospital treatment for asthma or COPD at age 50-54 years. *Respir Med* 92: S 568-572
- [84] Gillissen A, Ewig S, Juergens UR et al. (2003), Die chronisch- obstruktive Lungenerkrankung, *Science, Uni- Med* 1: S 20

- [85] Nowak D, Dietrich ES, Oberender P et al (2004), *Pneumologie* 58(12): 837-844
- [86] Rychlik R, Pfeil T, Daniel D et al. (2001), Zur sozioökonomischen Relevanz akuter Exacerbationen der chronischen Bronchitis in der Bundesrepublik Deutschland. *Dtsch Med Wschr* 126: S 353-359
- [87] Verband Deutscher Rentenversicherungsträger. VDR Statistik Rentenzugang des Jahres 1994 einschließlich Rentenwegfall, rentenänderung/Änderung des Teilrentenanteils. Universitätsdruckerei H.Stürtz AG, Würzburg 1995; aktuelle Zahlen 2001: [www.vdr.de](http://www.vdr.de)
- [88] Fletcher C, Peto R (1977), The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1: S 1645-8
- [89] Clément J, van de Woestijne KP (1982), Rapidly decreasing forced expiratory volume in one Second or vital capacity and development of chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 125: S 553-558.
- [90] Kerstjens HA, Rijcken B, Schouter JP et al (1997), Decline of FEV<sub>1</sub> by age and smoking status: facts, figure and fallacies. *Thorax* 52: S 820-827
- [91] Pforte A (2002), COPD- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen und Komplikationen. Blackwell Wissenschafts Verlag Berlin, Wien: Kapitel 3, S 9-10.
- [92] Gillissen A, Seeger W (2002), Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung - Pathophysiologie und Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 127: S 507-509
- [93] Pforte A (2002), COPD- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen und Komplikationen. Blackwell Wissenschafts Verlag Berlin, Wien: Kapitel 2, S 12-13.
- [94] Zwick H. et al ( 2004), *Praxishandbuch COPD*. Uni-Med. Verlag, Bremen Kapitel 4, S 46-73
- [95] Gillissen A (Ed.) (2000), Pathogenese der COPD. In: *Die chronisch - obstruktive Lungenerkrankung*. Uni-Med. Verlag, Bremen: S 46-67
- [96] Jeffery PK (1991), Morphology of the airway wall in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 143: S 1152-1158
- [97] O`Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC (1997), Inflammation in bronchial Biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8 T lymphocytes with FEV<sub>1</sub>. *Am J Respir Crit Care Med* 155: S 852-857
- [98] Buch Rennard S (1997). Pathophysiological mechanisms of COPD. *Eur Respir Rev* 7: 206-210
- [99] Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In Cheriack NS (ed). *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: Saunders, 1991: S 357-363

- [100] Vestbo J, Prescott E, Lange P. (2005), Association of chronic mucus hypersekretion with FEV<sub>1</sub> Decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study: 960-967
- [101] Gillissen A, Ewig S, Juergens UR et al. (2003), Die chronisch- obstruktive Lungenerkrankung, Science, Uni- Med 1: 114
- [102] Bösch D, Criée CP (2009), Lungenfunktionsprüfung; 2. Auflage; Springer Verlag, Heidelberg: 4-5
- [103] Global Initiative for Chronic Obstruktive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention for chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2005, <http://www.gold-copd.comgoldwr2005.pdf>
- [104] Tockman MS, Comstock GW (1989), Respiratory risk factors and mortality: longitudinal studies in Washington County, Maryland. American Rev Respir Dis. Sep; 140 (3 Pt2):56-63
- [105] Classen M, Diehl V, Kochsiek K: (2006) Innere Medizin. Elsevier/ Urban&Fischer Verlag, 6. Auflage
- [106] Adcock IM, Ito K (2005) Glucocorticoid pathways in chronic obstructive pulmonary disease therapy. Proc Am Thorac Soc 2: S 313-319
- [107] Pforte A (2002), COPD- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen und Komplikationen. Blackwell Wissenschafts Verlag Berlin, Wien: Kapitel 4, S 163-164.
- [108] Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D et al. (2001), Formoterol in chronic obstructive pulmonary Disease I Study Group. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive disease. Am J Respir Crit Care Med, 164: S 778-784
- [109] Ulrik CS (1992), Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic Obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 146: S 555-559
- [110] Grove A, Lipworth BJ, Reid P et al. (1996), Effects of regular salmeterol on lung function and Exercise capacity in patients with chronic obstructive airways disease. Thorax 51: S 689-693
- [111] Boyd G, Miricion AH, Poundsford JG et al. (1997), An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 10 : S 815-821
- [112] Maesen BLP, Wedermann CJJ, Duarkens VAM et al. (1999), Effects of formoterol in Apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 13: S 1103-1108

- [113] Jones PW, Bosh TK (1997), Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 155: S 1283-1289
- [114] Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA et al. (1999), Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 115: S 957-965
- [115] O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. (1999), Spirometric correlates for improvement in Exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J respire Crit Care Med* 160: S 542-549
- [116] Karpel JP, Pesin J, Greenberg D et al. (1990), A comparison of the effects of ipratropium-Bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 98: S 835-839
- [117] Patrick DM, Dales RE, Stark RM et al. (1990), Severe exacerbations of COPD and asthma. Incremental benefit of adding ipratropium to usual therapy. *Chest* 98: S 295-297
- [118] Muricano D, Auclair M-A, Pariente R et al. (1989), A randomized controlled trial of theo-phylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 320: S 1512-1525
- [119] Mc Kay SE, Howie CA, Thomson AH et al. (1993), Value of theophylline treatment in Patients handicapped by chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax* 48: S 227-232
- [120] Kirsten D, Wegner RE, Jörres RA et al. (1993), Effects of theophylline withdrawal in severe Chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 104: S 1101-1107
- [121] Steinkamp G (2000), COPD-eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York. *Pneumologie*, 54: S 306-308
- [122] Senderovitz T, Vestbo J, Frandsen J et al. (1999), Steroid reversibility test followed by inhaled Budesonide or placebo in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary Disease. *The Danish Society or Respiratory Medicine. Respir Med* 93: S 715-718
- [123] Rice KL, Rubins JB, Lebhahn F et al. (2000), Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*;162:S174-178
- [124] Decramer M, Laquet LM, Fagard R et al. (1994, Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*; 150, S11-16
- [125] Rice KL, Rubins JB, Lebhahn F et al. (2000), Withdrawal of chronic systemic corticosteroids In patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 162: S 174-178

- [126] ATS Statement (1995): Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J. Respir. Crit.Care Med* 152: S 77-120
- [127] Meyer J., Breithardt G., Erbel R. (2000), Leitlinien: Koronare Herzkrankheit/ Angina pectoris. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung: S 1
- [128] Guyton JR (2002), Clinical assessment of atherosclerotic lesions: emerging from angiographic shadows. *Circulation* 106: S 1308-1309
- [129] Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. (1995), A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American heart association. *Circulation* 92: S 1355-1374
- [130] Herold G (2007), *Innere Medizin*: S 209
- [131] Davies SW (2001), Clinical presentation and diagnosis of coronary artery disease stable angina. *Br Med Bull* 59: S 17-27
- [132] Tousoulis D, Davies GJ, Crake T et al. (2002), Vasomotion and nitric oxide Bioactivity in diseased coronary arteries. *Heart* 87: S 320-321
- [133] Libby P, Ridker PM, Maseri A (2002), Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105: S 1135-1143
- [134] Hense H, Schulte H, Löwel H et al. (2003), Framingham risk function overestimates Risk of coronary heart disease in men and women from Germany-results from the MONICA Augsburg and PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 24 (10): S 937-945
- [135] Sugiura M, Hiraoka K, Ohkawa S. et al (1976), Severity of coronary sclerosis in the aged: a pathological study in 968 consecutive autopsy cases. *Jpn Heart J* 1976;17:471-478
- [136] American Heart Association (2005), Heart and Stroke statistical update. American Heart Association, Dallas, texas. [http// www. Americanheart. org/statistics/othercvd.html](http://www.Americanheart.org/statistics/othercvd.html)
- [137] Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M et al., (1999) for the WHO MONICA ( monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Project. Contribution of trends in survival and coronary –event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 353: 1547-1557
- [138] Centers for Disease Control and Prevention (CDC),(1999) Decline in death from heart disease and stroke- United States 1990-1999, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:649-56

- [139] Ford ES, Ajani UA, Croft JB et al, (2007) Explaining in decrease in U.S. death from coronary disease 1980-2000. *New England Journal Med*, 356: 2388-2398
- [140] Ford ES et al: (2007) Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000, *New England Journal Med* 356(23):2388-2398
- [141] Löwl H, Hörmann A, Döring A et al (2010) Koronare Herzkrankheit und acuter Myokardinfarkt., *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut* (33):8-10
- [142] Statistisches Bundesamt, *Todesursachenstatistik 2003*
- [143] Parsi RA, Parsi E et al (2001), *Kardiologie, Angiologie*, 1. Auflage; Urban&Fischer Verlag München: 367
- [144] *Verband Deutscher Rentenversicherungsträger, VDR Statistik Rehabilitation des Jahres 2003*
- [145] WHO, *Health 21= a new opportunity for action. WHO Europe 2002*
- [146] Rieder A (2004), *Epidemiologie der Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Journal für Kardiologie* 11:4
- [147] J.Stamler (1986), Is relationship between serum cholesterol and risk of pre- mature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *JAMA* 256: S 2823-2828
- [148] Verschuren W. (1995), Serum total cholesterol and long-term coronary heart Disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven Countries study. *JAMA* 274: S 131-136
- [149] Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002), Simple scoring scheme for calculation the Risk of acute coronary events based on the 10- year follow-up of the prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 105: S 310-315
- [150] Erdmann E (Hrsg.) (2000): *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahem Gefäße*. 5 . Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York: 295-353
- [151] Lederhuber HC, Lange V (2005): *Kardiologie*. 2 Auflage; Urban&Fischer Verlag München: 52
- [152] Meyer J (2000) *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 5 Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York :297-302
- [153] Davies MJ, Thomas A et al (1984): Thromosis an dacute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *New England Journal Med*.310 (18): 1137-1140

- [154] Campeau L (2002), The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris Revisited 30 years later. *Can J Cardiol* 18: S 371-379
- [155] Campeau L (1976) Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 54: S 522-523
- [156] Meyer J, Breithardt G, Erbel R et al. (2000), Leitlinien: Koronare Herzkrankheit/ Angina pectoris; Dt. Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung: S 2-4
- [157] Schneider H, Podszus T, Wichert P (1995), Die pulmonalarterielle Druckmessung zur Analyse des kleinen Kreislaufs. *Internist* 36: S 35-41
- [158] Erdmann E, Riecker G. (1996), *Klinische Kardiologie*. Springer-Verlag, Berlin
- [159] Dietz R, Rauch B (2003), Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislauf-Forschung (DGK), 2. *Kardiol* 92: S 501-521
- [160] ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1988), Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, neither among 17. 187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 2 (8607): S 349-360
- [161] Wagner S, Schneider S, Schiele R et al. (1999), Akuter Myokardinfarkt in Deutschland im Zeitraum zwischen 1996 und 1998. Ergebnisse des Myokard-Infarktregister (MIR) in Deutschland. *Z Kardiol* 88 (10): S 857-867
- [162] Kolenda KD (2005), Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit: Effizienz nachweisbar, *Deutsches Ärzteblatt* 102 (26), A-1889, B-1596, C-1503
- [163] Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A et al. (2000), Time course and recovery of Exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 161: S 1608-1613
- [164] Shier D, Butler J, Lewis R et al (2004), *Hole´s human anatomy an physiology*. McGraw Hill: New York
- [165] Bungeroth U (2009), *Pneumologie*; 2. Auflage;© Urban&Fischer Verlag, München: 16-17
- [166] American Thoracic Society (1995), Single- breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. *Am J Respir Crit Care Med* 152: S 2185-2198.
- [168] Luther R, Evers H, Seidel R et al. (1991), Reference values for spirometry exemplified by FVC and FEV<sub>1</sub> parameters –comparison of normal values of the Pathophysiology of Respiration Section and the European Society for Coal and Steel. *Z Erkr Atmungsorgane* 176 (1): S 48-56

- [169] Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F et al. (2000), Prevalence of airway obstruction in a general population: European Respiratory Society, *Chest* 117;229-345
- [170] Fritze J, Mehrhoff F (2007), *Die ärztliche Begutachtung, Rechtsfragen, Funktionsprüfungen, Beurteilung*, Steinkopff Verlag, S.128
- [171] Fritze J, Mehrhoff F (2007), *Die ärztliche Begutachtung, Rechtsfrage, Funktionsprüfungen, Beurteilung*, Steinkopff Verlag, S.129
- [172] Quanjer PhH, Tammwlin GJ, Cotes JE et al. (1993), Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working. Party standardization of lung function tests. European community for steel and coal. Official statement of the European respiratory society. *European Respir Journal* 6 Suppl:5
- [173] Firlei M, Lamprecht B, Schirnhofner L et al. (2007), Die Prävalenz der COPD in Österreich- die erwartete Entwicklung bis 2020, *Wien Klin Wochenschr* 119 (H 17-18): S 501-505
- [174] Sachs L (2002), *Angewandte Statistik. Anwendung statistischer Methoden*. Springer, Berlin
- [175] Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Inc. (1969-2007), Chicago, IL, USA
- [176] Agresti A (1992), A Survey of Exact Interference for Contingency Tables. *Statistical Science* 7: S 131-151
- [177] Tockman MS, Comstock GW (1989), Respiratory risk factors and mortality: longitudinal studies in Washington County, MD, USA
- [178] Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ et al. (2000), Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 118: S 656-664
- [179] Macnee W (2005), Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thoracic Society* 2:S 50-60
- [180] Huiart L, Ernst P, Suissa S (2005), Cardiovascular morbidity and mortality in COPD, Division of Clinical Epidemiology, Royal Victoria Hospital and Department of Epidemiology and Biostatistics, McGill University, Montreal, QC, Canada
- [181] Landbo C, Prescott E, Lange P et al. (1999), Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 160: S 1856-1861
- [182] Menezes AM, Perez-Padilla R, Hallal PC et al. (2008) Worldwide burden of COPD in high- and low income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: The PLATINO study, *International Journal Tuberc Lung Dis.* 12(7): 709-12.

- [183] Kreutz I. (2010) COPD im Zaum, KHK im Zaum, Ärzte Zeitung
- [184] Siegenthaler W. (2005), Differenzialdiagnosen, Innere Krankheiten vom Symptom-zur Diagnose. 19. Auflage. Georg Thieme Verlag
- [185] Maccallum PK (2005) Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and arteriosclerosis in smokers. Proc Am Thorac Soc 2:34-43
- [186] Odigie-Okon E, Jordan B, Dijeh S (2010) Cardiac injury in patients with COPD presentin with dyspnea: a pilot study, Int Journal Chronic Obstructiv Pulmonary Disease 5:395-399
- [187] Don D, Man P et al (2003) Why are Patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? Circulation 107:1514
- [188] Bridevaux PO, Probst-Hensch NM, Schindler C et al. (2010) Prevalence of airflow obstruction in smokers and never-smokers in Switzerland
- [189] Jordan JG, Mann JR et al (2010) Obesity and mortality in persons with obstructive lung disease using data from the NHANES III. South Medical Journal 103(4):323-30
- [190] August AG, Noguera A, Sauleda J et al (2003) Systemic effeczs of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal 21: 347-360
- [191] Novaria. Schweizerischer Verein der Lungentransplantierten.

## 7 Anhang

### Akronyme

ATS	American Thoracic Society
AZV	Atemzugvolumen
BMI	Body Mass Index
BOLD	Burden of Obstruktive Lung Disease
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase Isoenzym MB
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	Creaktives Protein
Daly	disability adjusted life year
EGKS	Europäische Gemeinschaft für Kohle und Stahl
EKG	Elektrokardiogramm
ERS	European Respiratory Society
ERV	Expiratorisches Residualvolumen
FEV <sub>1</sub>	Forcierte Expiratorische Einsekundenkapazität
FEV <sub>1</sub> /VC	relative Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GOLD	Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease
HK	Herzkatheter
ICR	Intercostalraum
IRV	Inspiratorisches Residualvolumen
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoproteins
LIMA	Arteria mammaria interna links
Lufu	Lungenfunktionsdiagnostik
MEF <sub>50</sub>	Maximaler Expiratorischer Fluss bei 50 %
MONICA	Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
NIH	National Institutes of Health
NSTEMI	Non ST-Elevation Myokardinfarkt

NYHA	New York Heart Association
O <sub>3</sub>	Ozon
PEF	Maximaler Expiratorischer Fluss "Peak Flow"
PROCA	Prospective Cardiovascular Münster Study
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
RV	Residualvolumen
SIGN	Scottish Intercollegiate Guideline Network
SO <sub>2</sub>	Schwefeldioxid
S <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Hydrosulfit
STEMIST	Elevation Myokardinfarkt
TLC	Totale Lungenkapazität
TSH	Thyroidstimulating Hormon
VC	Vitalkapazität
WHO	World Health Organisation

## **Danksagung**

Danken möchte ich zum einen Herrn Prof. Dr. med. R. Simon dafür, dass ich an der Klinik für Kardiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, die Doktorarbeit beginnen konnte und zum anderen Herrn Prof. Dr. med. N. Frey, dass ich die Dissertation unter seiner Leitung beenden konnte.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. N. E. El Mokhtari, Imland GmbH Klinik Rendsburg Klinik für Innere Medizin danke ich für die interessante Themenstellung.

Mein Dank gilt Herrn Dr. med. A. Reinecke, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Kiel für die wissenschaftliche Betreuung bei der Bearbeitung des Themas.

Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. W. Stolzmann, möchte ich für die Diskussionen und Hinweise bei der Anwendung der statistischen Methoden danken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, deren Anregungen und Unterstützung mich immer begleiten.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

---

Name: Stephanie, Christiane Knüpfer  
Geburtsdatum: 18. Januar 1980  
Geburtsort: Bonn  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Eltern: Vater: Dr. med. Hans-Eberhard Knüpfer, Urologe  
Mutter: Brigitte Knüpfer, Lehrerin  
Geschwister: Schwester: Christine Möltgen, geb. Knüpfer  
Bruder: Philipp Knüpfer

### Qualifikationen

---

05/2008 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung nach neuer ÄAppO, Kiel  
09/2003 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Semmelweis  
Universität Budapest (Ungarn)  
06/2001 Hochschulreife an der Kühne-Schule Godesberg, Bonn

### Bildungsweg

---

Seit 04/2009 Assistenzärztin an der Klinik für Urologie und Kinderurolo-  
gie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
10/2003-05/2008 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-  
Universität (CAU) zu Kiel  
09/2001-08/2003 Studium der Humanmedizin an der Semmelweis Universität  
Budapest (Ungarn)  
08/1998-06/2001 Kühne-Schule Godesberg, Bonn  
08/1997-07/1998 Cambridge School of Weston, Boston (USA)  
08/1991-06/1997 Ursulinenschule, Hersel  
1986-1991 Grundschule Bonn

### Praktische Erfahrungen

---

03/2004 Famulatur in der Abteilung für Pathologie,  
Universitätsklinikum Bonn  
09/2004 Famulatur in der Abteilung für Chirurgie,  
St.-Marien Hospital, Bonn  
08/2005 Famulatur in der Abteilung für Kardiologie,  
Universitätsklinikum Kiel

2004-2005	Studentische Hilfskraft im OP, Lubinus Clinicum, Kiel
03/2006	Famulatur in der Urologiearztpraxis Dr. med. Profitlich, Linz
01/2006-06/2006	Tutor für 4. Semester Studenten an der CAU Kiel, Betreuung von Kursen für klinische Untersuchung
08/2006-12/2006	Praktisches Jahr in der Klinik für Chirurgie am Friedrich- Ebert-Krankenhaus Neumünster
12/2006-03/2007	Praktisches Jahr in der Klinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum Kiel
04/2007-06/2007	Praktisches Jahr in der Klinik für Urologie an der Universität Sydney, Royal North Shore Hospital, Sydney (Australien)
06/2007-07/2007	Praktisches Jahr in der Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Kiel