

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik V

Abteilung Pneumologie,

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. J. Behr

**Beziehung zwischen Rauchverhalten und Charakteristika
der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD):
Ergebnisse aus der COSYCONET-Kohorte**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Cosmina Stoleriu (geb. Mărgineanu)

aus Iași, Rumänien

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Rudolf A. Jörres

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Markus Ege

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Markus O. Henke

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.02.2023

Meinen Kindern, meinem Ehemann und nicht zuletzt meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Hintergrund der Arbeit	1
1.1 Charakteristika der COPD	1
1.2 Risikofaktoren der COPD.....	3
2. Fragestellung	6
3. Methode.....	7
3.1 Studienpopulation	7
3.2 Anamnestische Daten	8
3.3 Funktionsmessungen	8
3.4 Statistische Analyse.....	9
4. Ergebnisse.....	10
4.1 Beschreibung der Patienten	10
4.1.1 Basischarakteristika	11
4.1.2 Lungenfunktion, Knöchel-Arm-Index und Gehstrecke	13
4.1.3 Rauchverhalten	18
4.1.4 Symptome und Lebensqualität.....	23
4.1.5 Komorbiditäten	25
4.1.6 Altersabhängigkeit des Knöchel-Arm-Index (ABI).....	27
4.2 Abhängigkeiten innerhalb der Gruppe der Ex-Raucher	29
4.2.1 ABI als abhängige Variable	29
4.2.2 FEV ₁ als abhängige Variable	32
4.2.3 KCO als abhängige Variable	35
4.2.4 RV/TLC als abhängige Variable	38
4.3 Abhängigkeiten innerhalb der Gruppe der Aktivraucher	39
4.3.1 ABI als abhängige Variable	39
4.3.2 FEV ₁ als abhängige Variable	42
4.3.3 KCO als abhängige Variable	44
4.3.4 RV/TLC als abhängige Variable.....	46
4.4 Vergleich der Abhängigkeiten bei Ex-Rauchern und Aktivrauchern.....	47
4.4.1 ABI als abhängige Variable	47
4.4.2 FEV ₁ als abhängige Variable	49
4.4.3 KCO als abhängige Variable	51

4.4.4	6-Minuten-Gehtest als abhängige Variable.....	59
4.5	Detallierte Analyse der Ex-Raucher-Zeit.....	60
4.6	Detallierte Analyse der Zusammenhänge bei Aktivrauchern.....	66
4.7	Vergleich von Aktivrauchern und Ex-Rauchern mittels Pfadanalysen.....	67
5.	Diskussion.....	72
5.1	Limitationen.....	78
5.2	Ausblick.....	78
6.	Zusammenfassung.....	80
7.	Literaturverzeichnis.....	83
8.	Anhang.....	87
8.1	Abkürzungsverzeichnis.....	87
8.2	Tabellenverzeichnis.....	90
8.3	Abbildungsverzeichnis.....	94
8.4	Patientenbogen.....	96
	CAT-Fragebogen.....	96
	mMRC (modified British Medical Research Council) Fragebogen zur Atemnot.....	98
	EQ5D-5L Gesundheitsfragebogen (deutsche Version für Deutschland).....	99
	Saint George' s Respiratory Questionnaire German ("St George's Hospital") Fragebogen zu Atemwegsbeschwerden (SGRQ).....	101
	PHQ-9-Fragebogen.....	111
9.	Danksagung.....	113
10.	Lebenslauf.....	114
11.	Eidesstattliche Versicherung.....	117

1. EINLEITUNG UND HINTERGRUND DER ARBEIT

1.1. Charakteristika der chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine weltweit auftretende Erkrankung mit hoher Prävalenz¹. In der BOLD (Burden of obstructive lung disease) Studie wurde die Prävalenz der COPD Erkrankung, mindestens Grad I, mit 13,2% berechnet. Auf der Liste der häufigsten Todesursachen liegt sie derzeit auf Platz drei². Da die häufigste Ursache der Erkrankung das Rauchen ist und der Konsum von Zigaretten weltweit zunimmt, ist in den kommenden Jahren mit einem weiteren Anstieg von Morbidität und Mortalität infolge COPD zu rechnen³.

Die COPD ist klinisch charakterisiert durch eine chronisch-obstruktive Bronchitis und die Ausbildung eines Lungenemphysems. Rezidivierende Exazerbationen tragen wesentlich zu einem Progress der Erkrankung bei⁴. Die Atemwegsobstruktion ist weitgehend fixiert und äußert sich in der spirometrischen Untersuchung als persistierende Einschränkung des Quotienten aus Einsekundenkapazität (FEV₁) und forcierter Vitalkapazität (FVC), dem sogenannten Tiffeneau-Index (FEV₁/FVC). Gemäß S2k-Leitlinien zur Diagnostik von Patienten mit chronisch-obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem sollte der Tiffeneau-Index nach Inhalation eines Bronchodilatators bestimmt werden^{4,5}. Bei einem Quotienten unter 0,7 liegt gemäß den GOLD-Kriterien⁶ eine COPD vor, wobei Geschlecht und Alter nicht berücksichtigt werden. Insbesondere letzteres bedingt eine Limitation bei der Interpretation des Quotienten^{7,8}. Entsprechend empfiehlt die Deutsche Atemwegsliga, folgend der Global Lung Function Initiative (GLI), die Verwendung von Perzentilen von FEV₁/FVC anhand altersabhängiger Sollwerte⁹. Diese können im Einzelfall deutlich von dem fixen Wert von 0,7 abweichen¹⁰, insbesondere bei zunehmendem Alter. Die Tabelle 1.1.1 stellt die Einteilung der COPD-Erkrankung anhand des FEV₁-Wertes dar. Ein stark eingeschränkter FEV₁ (unter 30% vom Soll) entspricht einem COPD GOLD-Grad IV (sehr schwer). Liegt FEV₁ über 80% vom Soll, dann handelt es sich um eine COPD-Erkrankung vom Grad I (leicht).

Grad I (leicht)	FEV ₁ ≥80% Soll
Grad II (mittelgradig)	FEV ₁ zwischen 50 und 79% Soll
Grad III (schwer)	FEV ₁ zwischen 30 und 49% Soll
Grad IV (sehr schwer)	FEV ₁ ≤30% Soll

Tabelle 1.1.1: Einteilung der COPD nach GOLD anhand des Obstruktionsgrades (FEV₁ gemessen nach Bronchodilatation), entsprechend den S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit COPD

Bei Patienten mit COPD sind die Veränderungen der Lunge nicht alleine über die Spirometrie zu erfassen. Neben der Atemwegobstruktion ist auch die Lungenüberblähung von Bedeutung, die mittels Ganzkörperplethysmographie ermittelt werden kann. Hier werden vor allem die Parameter funktionelle Residualkapazität (FRC), totale Lungenkapazität (TLC) und Residualvolumen (RV) bestimmt. Letzteres ist mit der Lungenüberblähung assoziiert und gibt bei Überschreitung des Normalwerts den Anteil an "gefesselter Luft (trapped air)" an. Die 3 genannten Messgrößen sind miteinander gekoppelt, und bis zu gewissem Maße kann der Quotient RV/TLC anhand spirometrischer Daten (FEV_1 %Soll und FVC %Soll) abgeschätzt werden ¹¹.

Neben der chronisch-obstruktiven Bronchitis stellt das Lungenemphysem das zweite wesentliche Pathologikum der COPD dar. Es ist vor allem charakterisiert durch eine Störung des pulmonalen Gasaustausches, der sogenannten Diffusionskapazität. Diese erlaubt Rückschlüsse auf das Ausmaß eines vorliegenden Lungenemphysems ¹². Die Diffusionskapazität kann durch den Transferfaktor (TLCO) oder den volumenbezogenen Transferkoeffizient (KCO) mittels Inhalation von Kohlenmonoxid (CO) gemessen werden. In der Regel kommen bei der COPD beide Phänotypen (Obstruktion und Emphysem) in wechselndem Ausmaß vor.

Trotz ähnlicher spirometrischer Parameter und somit Zugehörigkeit zum gleichen GOLD-Grad können COPD-Patienten Symptome wie Husten, Auswurf und Atemnot in unterschiedlicher Ausprägung haben. Auch ist der Verlauf der Erkrankung ¹³ wesentlich mit Komorbiditäten assoziiert, wie kardiovaskulären Erkrankungen, Depression ¹⁴, Osteoporose ¹⁵ oder metabolischen Störungen ¹⁶.

Im Folgenden werden die im Rahmen der deutschen COPD-Kohorte COSYCONET ¹⁷ eingesetzten Instrumente der Befragung der Patienten aufgeführt, um die Datenbasis, die für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit zur Verfügung stand, zu umreißen. Fragestellung und detaillierte Vorgehensweise der Analyse sind in den folgenden Kapiteln aufbauend auf diesen Daten und Instrumenten näher ausgeführt.

Neben den funktionellen Änderungen sind bei der COPD bekanntlich die Symptome von herausragender Bedeutung. Daher wurden mehrere standardisierte Fragebögen benutzt, um ihre Ausprägung sowie die Lebensqualität zu erfassen. Mittels des COPD Assessment Tests (CAT) wurden 8 Fragen zu den Symptomen wie Husten, Auswurf, Atemnot, Belastbarkeit, Energie und Schlafqualität abgefragt ¹⁸. Mittels des modifizierten Fragebogens des Medical Research Council (mMRC) konnte der Schweregrad der Dyspnoe in 5 Stufen, dargestellt als Scores 0-4, eingeschätzt werden ¹⁹. Ferner wurden mittels des Fragebogens des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) Atembeschwerden, Husten und Dyspnoe in aller Ausführlichkeit erfragt und in drei Domains (Subscores) zusammengefasst ²⁰. Die Lebensqualität konnte mittels standardisierter Instrumente wie dem Fragebogen EQ-5D ²¹ und der entsprechenden Analogskala

EQ-5D VAS erfasst werden. Die Lebensqualität ist als integrativer Parameter von Relevanz, da sie bei Patienten mit COPD regelhaft eingeschränkt ist.

Dieses Repertoire unterstreicht die Forderung, dass für eine umfassende funktionelle Charakterisierung von Patienten mit COPD mehrere Messverfahren eingesetzt werden sollten. Dies betrifft auch die Komorbiditäten, die mit funktionellen Störungen verbunden sind, vor allem kardiovaskulärer Art, für die beispielsweise der Knöchel-Arm-Index (ABI) ²² oder die Echokardiographie ^{23,24} herangezogen werden können.

Darüber hinaus sind bei der COPD die Komorbiditäten wesentlich für den klinischen Zustand und Verlauf. Diese wurden in COSYCONET als vom Patienten berichtete Diagnosen eines Arztes erfasst. Eine Überprüfung war durch die Analyse der krankheitsspezifischen Medikation möglich ²⁵. Die Komorbiditäten umfassen ein weites Spektrum von Erkrankungen ²⁶. Viele Studien haben gezeigt, dass die COPD mit Depression assoziiert ist; so ergab eine Metaanalyse, dass die Depressionsrate bei über 27,1% der Patienten lag ²⁷. Daher wurde in COSYCONET der PHQ-9-Fragebogen ²⁸ mit insgesamt 9 Fragen zur Depressions-Symptomen abgefragt. Auf diese Weise ließ sich ein umfassendes Bild der Symptomatik und des klinischen Zustandes jedes einzelnen Patienten erstellen. In der vorliegenden Arbeit wurden diese Informationen neben den Funktionswerten mit herangezogen.

1.2. Risikofaktoren der COPD

Es gibt eine große Zahl von Studien mit ausführlichen Analysen der Risikofaktoren und des tatsächlichen Risikos der Entwicklung einer COPD. Stellvertretend sei die Arbeit von Salvi genannt, ²⁹ in der sich viele weitere Zitate finden. Im Folgenden werden einige Arbeiten im Einzelnen besprochen, um zu skizzieren, welche Risikofaktoren und Parameter typischerweise erhoben wurden, und um einen Vergleich mit der vorliegenden Arbeit zu erlauben.

So wurden in der internationalen BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease) die Prävalenz der COPD sowie das Vorliegen von Risikofaktoren in verschiedenen Ländern untersucht. Hierzu ermittelte eine Arbeitsgruppe der Medizinischen Hochschule Hannover bei über 600 Menschen im Alter von über 40 Jahren in einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe die Lungenfunktion ¹. Zusätzlich wurden mittels eines Fragebogens Informationen bezüglich des Gesundheitszustandes, der Exposition gegenüber inhalierten Noxen sowie der körperlichen Leistungsfähigkeit der Teilnehmer erhoben. Die Prävalenz einer COPD wurde in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Schweregrad sowie der Rauchbelastung in Form von Packyears analysiert. So fanden die Autoren, dass die Prävalenz mit dem Alter stieg. Als mögliche Ursachen nennen die Autoren außer dem Nikotinkonsum Luftverschmutzung, Inhalation von Noxen am

Arbeitsplatz, häufige Infekte in der Kindheit, sowie eine genetische Disposition vor allem in Form eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels¹.

Wie Studien ergeben haben, stellt aktives Rauchen, vor allem das von Zigaretten, in Europa den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer COPD dar. Die Zahl der Zigaretten, die pro Tag konsumiert wird, steigt im Mittel mit dem Alter. Unter den Menschen unter 20 Jahren Lebensalter rauchten im Jahr 2015 nur 9% eine Schachtel Zigaretten am Tag, während bei den Älteren dieser Prozentsatz höher war (Angaben der Dt. Krebsgesellschaft)³⁰. Zwar zeigen die aktuellen Daten zum Zigarettenkonsum in Deutschland im Vergleich zum Jahr 1990 einen Rückgang der Anzahl minderjähriger Aktivraucher, jedoch ist der Nikotinkonsum bei jungen Erwachsenen über 18 Jahren Lebensalter weiterhin sehr hoch und fast jeder Dritte ist aktive/r Aktivraucher/in.

Die Entwicklung einer COPD aufgrund von Passivrauchen im Erwachsenenalter wird derzeit nur für langjährige berufliche Belastungen z.B. in der Gastronomie angenommen³¹. Ferner kann eine kindliche Belastung mit Passivrauch die Entwicklung bzw. Ausprägung einer COPD im Erwachsenenalter begünstigen^{32,33}, einschließlich der Begünstigung des Zigarettenrauchens³⁴.

Die grundsätzliche Rolle des Rauchens bei der Entwicklung einer COPD ist bestens bekannt, und in Mitteleuropa spielen arbeitsplatzbezogene Ursachen inzwischen eine untergeordnete Rolle. Andererseits ist es nützlich, Art und Höhe der Exposition differenziert zu formulieren und quantifizieren, um möglichst präzise Aussagen treffen zu können.

Im Prinzip könnten sowohl die Dauer des Rauchens als auch die Intensität (Zigaretten pro Tag) als auch die Gesamtbelastung (Packyears) für die Entwicklung und den Schweregrad einer COPD von Bedeutung sein. In vielen Untersuchungen wird primär die Zahl der Packyears herangezogen, jedoch legen einige Daten nahe, dass die Dauer des Rauchens eine größere Rolle spielt^{35,36}. Als weiterer Einflussfaktor wurde das Alter angegeben, in dem das Rauchen begonnen wurde³⁷, jedoch gibt es dazu keine verlässlichen neueren Daten. Dies ist einer der Gründe, warum in der vorliegenden Arbeit unter anderem diese Frage eingeschlossen wurde. Ein weiterer möglicher Faktor ist bei Ex-Rauchern die Zeit seit dem Rauchstopp, da es sein könnte, dass negative Effekte des Rauchens verschwinden oder dass zumindest der Progress der Erkrankung abgeschwächt könnte, je länger nicht geraucht wird. Allerdings sind diese Fragen schwierig zu untersuchen, da die verschiedenen Zeiten miteinander gekoppelt sind. So ergibt die Summe aus dem Alter des Rauchbeginns, der Dauer des Rauchens und der Zeit seit dem Rauchstopp das Lebensalter, das man jedoch *per se* ebenfalls als Risiofaktor ansehen muss³⁸, zumal die COPD zumeist erst in fortgeschrittenem Lebensalter zutage tritt. In der vorliegenden Arbeit wurde daher besonderer Wert darauf gelegt, zu differenzieren, welche der genannten Faktoren signifikanten Einfluß auf die Ausprägung einer COPD haben.

Wenn Aktivraucher ihren Zigarettenkonsum einstellen und zu Ex-Rauchern werden, können verschiedenste Veränderungen stattfinden, angefangen von einer Verlangsamung der funktionellen Verschlechterung über die Zeit^{39,40} bis hin zu einer teilweisen Erholung^{41,42}. Die Daten zu den Charakteristika des Rauchverhaltens wurden allerdings in verschiedenen Untersuchungen in verschiedenem Umfang erhoben, bisweilen nur als Rauchstatus und Packyears ohne nähere Information über Dauer und Intensität. Zusätzlich umfassten die Studien in der Regel auch nicht die gesamte oben beschriebene Palette von funktionellen und klinischen Kenngrößen, beispielsweise nur die Spirometrie, obwohl auch die Diffusionskapazität wünschenswert gewesen wäre. Ferner wurden und werden in statistischen Analysen der Daten von Patienten mit COPD oft Aktivraucher und Ex-Raucher zusammengefasst. Es ist aber keineswegs klar, ob dies gerechtfertigt ist. Daher ist es nicht nur von klinischem Interesse, ob es Charakteristika der COPD gibt, die sich nach der Beendigung des Rauchens ändern. Vielmehr ist diese Frage auch für künftige Studien wichtig, da keineswegs von vornherein sichergestellt ist, dass Aktivraucher und Ex-Raucher für alle Fragestellungen gemeinsam ausgewertet werden können. Die übliche statistische Vorgehensweise besteht darin, eine Indikatorvariable für aktives Rauchen mitzuführen. Allerdings setzt dieser Ansatz voraus, dass das Rauchen in den gewählten Outcome-Variablen nur einen additiven Effekt hat. Sollten sich hingegen die Beziehungen zwischen klinischen und funktionellen Parametern sowie die Beziehungen zu den gegenwärtigen und vergangenen Risikofaktoren zwischen Aktivrauchern und Ex-Rauchern unterscheiden, verliert dieser Ansatz seine Gültigkeit. Dies könnte die Schlüsse, die aus den Studien gezogen werden, beeinflussen.

Aus diesem Grunde ist es wünschenswert, die genannten Fragen zur Differenzierung zwischen Aktivrauchern und Ex-Rauchern in einem großen Datensatz von Patienten mit COPD zu untersuchen, der sowohl Aktivraucher als auch Ex-Raucher umfasst und diese erstens in einheitlicher Weise und zweitens umfassend charakterisiert. Hierfür eignet sich in Deutschland vor allem die COSYCONET-Kohorte¹⁷, in die zwischen den Jahren 2010 und 2013 insgesamt 2741 Patienten rekrutiert wurden. Ein wesentliches Ziel der COSYCONET-Studie war es, die Beziehung zwischen COPD, Symptomen und Komorbiditäten zu charakterisieren¹⁷.

Die Daten der COSYCONET-Studie liegen somit der vorliegenden Untersuchung zugrunde.

2. FRAGESTELLUNG

Basierend auf den zuvor geschilderten Überlegungen hatte die vorliegende Arbeit die folgenden Fragestellungen zum Gegenstand:

- a. Welche Verteilungen zeigen die Parameter des Rauchverhaltens in einer typischen COPD-Kohorte?
- b. Welche Anteile haben die Gruppen der Aktivraucher und der Ex-Raucher und welche Charakteristika des (ehemaligen) Rauchverhaltens zeigen diese Gruppen, insbesondere was den Beginn des Rauchens, die Dauer des Rauchens, die Intensität des Rauchens und die Gesamtbelastung anbelangt?
- c. Welche klinischen und funktionellen Charakteristika zeigen die Gruppen der Aktivraucher und Ex-Raucher und welche Unterschiede bestehen zwischen ihnen?
- d. Gibt es in der Beziehung der klinischen und funktionellen Charakteristika zueinander Unterschiede zwischen beiden Gruppen und wie können diese Unterschiede gegebenenfalls interpretiert werden?
- e. Sind die Beziehungen zu den Risikofaktoren für verschiedene funktionelle Charakteristika in beiden Gruppen gleich, insbesondere was die Spirometrie, die Ganzkörperplethysmographie, die Gasaufnahme-fähigkeit, sowie den Gefäßstatus anbelangt?
- f. Lassen sich aus den Ergebnissen Folgerungen ableiten, bei welchen Fragestellungen eine gemeinsame Analyse der Gruppen der Aktivraucher und Ex-Raucher oder aber eine getrennte Analyse angebracht ist?

Diese Fragen wurden durch eine Analyse der Daten beantwortet, die bei der Einschlussvisite (V1) der deutschen COPD-Kohorte COSYCONET erhoben wurden, da diese Daten der Anforderung genügten, eine große Zahl und ein breites Spektrum von Patienten mit COPD mittels standardisierter, methodologisch umfassender Verfahren untersucht zu haben.

3. METHODE

3.1. Studienpopulation

COSYCONET ist eine multizentrische Studie, für die an insgesamt 31 Studienzentren eine COPD-Kohorte in den Jahren 2010 bis 2013 in Deutschland rekrutiert wurde¹⁷. Eingeschlossen wurden Patienten mit der vorangegangenen Diagnose einer COPD, die seitens eines Arztes gestellt wurde. Bei der Untersuchung in den Zentren stellte sich heraus, dass ein Teil der Patienten nicht das von GOLD⁴ geforderte Kriterium von $FEV_1/FVC < 0,7$ aufwies und daher den früheren Kategorien „GOLD 0“ oder „at risk“^{43–45} zugeordnet werden musste. Diese Patienten können zwar auch bereits deutliche funktionelle Einschränkungen aufweisen und sind daher von besonderem klinischen Interesse⁴⁶, wurden jedoch in der vorliegenden Analyse ausgeschlossen, um den internationalen Kriterien zu folgen. COSYCONET ist eine longitudinale Kohortenstudie. In der vorliegenden Arbeit werden allerdings nur die Daten der initialen Visite (V1) ausgewertet. Dies hat primär den Grund, dass wegen des unausweichlichen Verlustes von Patienten in der Nachverfolgung die Fallzahl in V1 am größten ist. Ferner lagen zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Doktorarbeit noch nicht genügend Daten zu Folgevisiten vor, um eine verlässliche Aussage über den individuellen Verlauf der Lungenfunktion und klinischen Parameter treffen zu können.

Die verbleibenden Patienten der spirometrischen Schweregrade GOLD 1-4⁴ wurden sodann in die Gruppen derjenigen eingeteilt, die noch aktiv rauchten, und derjenigen, die Ex-Raucher waren. Bezüglich letzterer war gefordert, dass die Patienten seit mindestens 1 Jahr nicht mehr rauchten sowie eine Gesamtbelastung von mindestens 10 Packyears aufwiesen. Diese Kriterien sollten dazu dienen, eine genügend lange Zeit zu gewährleisten, in der Akuteffekte des Rauchens abklingen konnten, zugleich aber auch eine relevante Belastung mit Zigarettenrauch sicherzustellen. Die Forderung nach mindestens 10 Packyears entsprach hierbei einer in klinischen Studien üblichen Vorgabe. Alle Patienten, die angaben, niemals geraucht zu haben, wurden aus der vorliegenden Analyse ausgeschlossen, zumal sie in einer separaten COSYCONET-Studie untersucht wurden⁴⁷. Die finale Auswahl ist in Abbildung 4.1.1 im Ergebnisteil dargestellt.

COSYCONET wurde von den Ethikkommissionen aller beteiligten Studienzentren in Deutschland inklusive derjenigen des LMU Klinikum München für unbedenklich befunden, und alle Patienten gaben nach Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis. COSYCONET ist unter ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT01245933) als Studie registriert.

3.2. Anamnestische Daten

Die anamnestischen Daten, die für eine COPD relevant sein könnten, wurden in COSYCONET mit strukturierten Fragebögen erfasst. Dies galt auch für das Rauchverhalten und die Komorbiditäten. Letztere wurden als vom Patienten berichtete Diagnosen eines Arztes definiert, die, falls möglich, durch eine Analyse der krankheitsspezifischen Medikation erweitert wurden²⁵ in dem Sinne, dass auch bei Abwesenheit einer Angabe seitens des Patienten aus dem Vorhandensein einer für eine Erkrankung spezifischen Medikation auf das Vorliegen dieser Erkrankung geschlossen wurde. Darüber hinaus wurden Fragebögen eingesetzt, darunter der CAT (COPD Assessment Test), der sich in vorangegangenen Analysen als aussagekräftig erwiesen hatte⁴⁸ und der modified Medical Research Council-Fragebogen (mMRC)^{24,48}. Darüberhinaus fand das St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) Verwendung, ein COPD-Fragebogen zur Analyse von Symptomen, Impact und körperlicher Aktivität²⁴.

Daneben fand zum Screening auf eine mögliche Depression der PHQ-9-Fragebogen Anwendung²⁸. Die anthropometrischen Variablen Größe und Gewicht wurden ebenfalls gemäß den Vorgaben von COSYCONET¹⁷ bestimmt und daraus der Body-Mass-Index (BMI) in üblicher Weise ermittelt.

3.3. Funktionsmessungen

Alle Messungen erfolgten nach einer vorhergehenden Inhalation von 400 µg Salbutamol und 80 µg Ipratropiumbromid, um entsprechend den Vorgaben von GOLD⁴⁹ die irreversible Komponente der Lungenfunktion zu erfassen. Die Durchführung von Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie folgte den SOP (Standard Operating Procedures) von COSYCONET¹⁷, die sich ihrerseits an nationalen und internationalen Empfehlungen orientierten^{50,51}. Bestimmt wurden das forciert expiratorische Volumen in 1 Sekunde (FEV₁), das forciert expiratorische Volumen (FVC) und ihr Quotient FEV₁/FVC.

Ferner wurde im Ganzkörperplethysmographen das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) bestimmt, welches als Synonym zur funktionellen Residualkapazität (FRC) galt, darüber hinaus das Residualvolumen (RV) und die totale Lungenkapazität (TLC), sowie ihr Quotient RV/TLC. Das ITGV diene hauptsächlich zur Quantifizierung einer Lungenüberblähung, der Quotient RV/TLC zusätzlich zur Quantifizierung von „gefesselter Luft (trapped air)“.

Die spirometrischen Werte wurden mittels der GLI-Sollwerte⁵² als Prozent vom Sollwert oder als Z-Scores ausgedrückt, diejenigen der Ganzkörperplethysmographie teils als Z-Scores, die anhand der Sollwerte nach EGKs⁵³ berechnet wurden. Teils gingen die Werte als Originalwerte ein (z.B. RV/TLC), falls aus den Referenzgleichungen bekannte Determinanten wie Alter und Geschlecht ebenfalls als Prädiktoren eingeschlossen wurden und sich damit der Bezug auf einen Sollwert erübrigte. Die in der Ganzkörperplethysmographie gemessenen Atemwegwiderstände wurden nicht ausgewertet, da sie sich

in Voranalysen als redundant und nicht zusätzlich aussagekräftig erwiesen hatten. Zur weiteren Charakterisierung der Patienten diente die Messung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid im single-breath-Verfahren. Sie lieferte die beiden Messgrößen des Transfer-Faktors (TLCO) sowie des auf das Volumen bezogenen Transfer-Koeffizienten (KCO), welcher dem bekannten Krogh-Faktor äquivalent war. Diese Messwerte wurden ebenfalls auf neuere GLI-Sollwerte bezogen⁵⁰.

3.4. Statistische Analyse

Mittelwerte und Standardabweichungen wurden zur Beschreibung der Daten verwendet, ebenfalls Mediane und Quartile, wenn dies die Verteilung der Daten erforderte (insbesondere Fragebogen-Angaben).

Zum Vergleich von unabhängigen Gruppen wurden t-Tests oder Mann-Whitney-U-Tests eingesetzt, je nach Verteilung der Daten.

Kategoriale Daten wurden in Kontingenztafeln mittels der Chi-Quadrat-Statistik verglichen. Um die Zusammenhänge zwischen Funktionsgrößen und anderen Variablen, insbesondere den Kenngrößen des Rauchverhaltens, festzustellen, erfolgten multiple lineare Regressionsanalysen, teils in Verbindung mit kategorialen Variablen in Form von Kovarianzanalysen. Bei der Bewertung der Ergebnisse wurde das übliche Kriterium eines Fehlers erster Art von $p < 0,05$ gefordert.

Die Beziehungen zwischen den Variablen wurden zum Schluss für die Gruppen der Aktivraucher und Ex-Raucher getrennt in Strukturgleichungsmodellen analysiert. Diese enthielten nur beobachtete Größen und entsprachen daher klassischen Pfad-Modellen. Die Güte der Anpassung wurde über die Chi-Quadrat-Statistik, den verallgemeinerten Fit-Koeffizienten (GFI) sowie den residualen Fehler der Approximation (RMSEA) quantifiziert.

Die Pfadanalysen haben gegenüber konventionellen Regressionsanalysen den Vorteil, ein Netzwerk von gestaffelten Beziehungen kompakt darstellen und dabei vor allem zwischen direkten und indirekten Beziehungen unterscheiden zu können. Sie wurden in verschiedenen Analysen von COSYCONET-Daten bereits erfolgreich eingesetzt^{24,54-56}.

Alle statistischen Analysen erfolgten mit SPSS (Version 26, IBM Corp., Armonk, NY, USA), die Pfadanalysen mit AMOS (Version 26, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

4. ERGEBNISSE

4.1. Beschreibung der Patienten

Von den bei Visite V1 eingeschlossenen 2741 Patienten aus COSYCONET wiesen 2103 Patienten der spirometrischen Schweregrade GOLD 0-4 vollständige und valide Werte in den Variablen auf, die zur Analyse herangezogen wurden. Unter diesen Patienten waren 1452 Ex-Raucher und 581 Aktivraucher; die anderen gaben an, Nie-Raucher zu sein. Wenn man diesen Datensatz auf diejenigen Patienten reduzierte, die mindestens 10 Packyears aufwiesen und bei denen der Ex-Raucher-Status mindestens seit 1 Jahr bestand, verblieben 1320 Ex-Raucher und 477 noch aktive Raucher der GOLD-Schweregrade 0-4. Die Auswahl wurde getroffen, um eine Mindestbelastung durch Zigarettenrauch und eine Mindestdauer der Ex-Raucher-Zeit zu gewährleisten.

Wenn man aus diesen Patienten wiederum diejenigen auswählte, die den Schweregrad GOLD 1-4 aufwiesen, verblieben 1190 Ex-Raucher und 404 Raucher (Aktivraucher) der Schweregrade 1-4. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 4.1.1 illustriert.

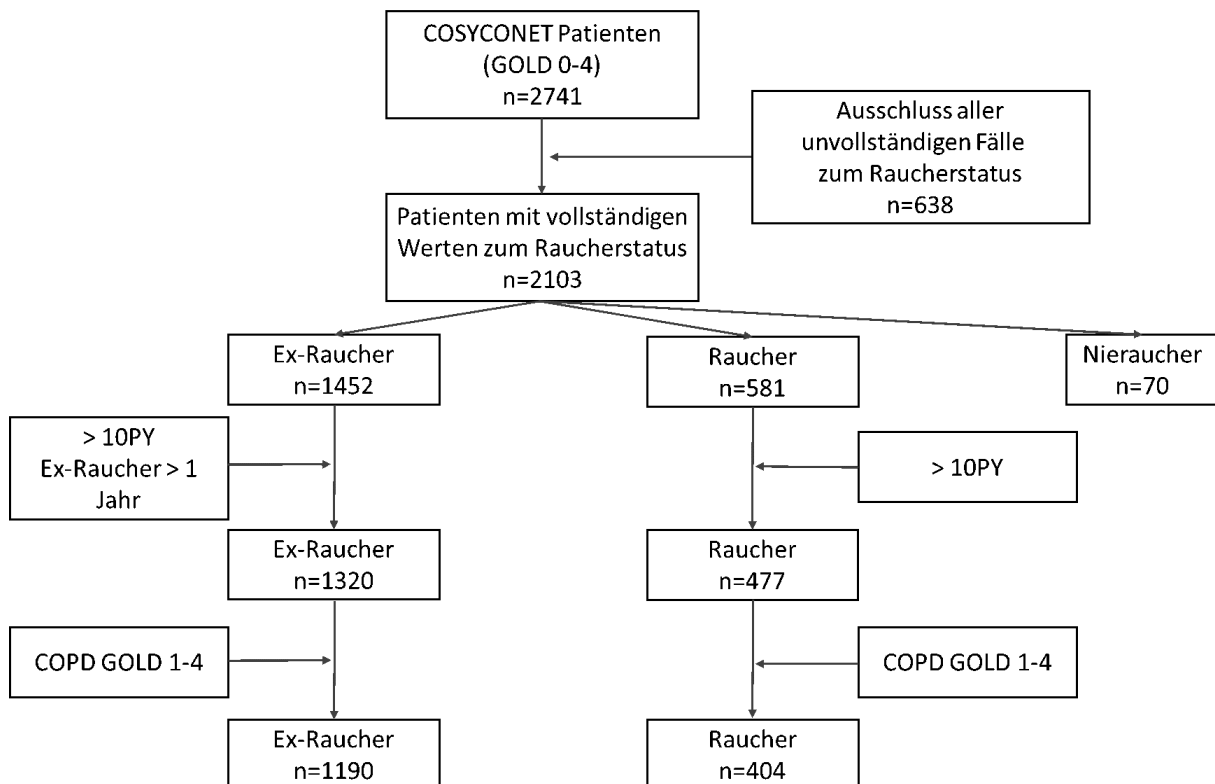


Abbildung 4.1.1: Flowchart mit den in die Studie eingeschlossenen Patienten und deren Aufteilung in Abhängigkeit vom Raucherstatus und COPD-Schweregrad

4.1.1. Basischarakteristika

Die Basischarakteristika aller Patienten der GOLD-Grade 1-4 sowie der beiden definierten Gruppen der Ex-Raucher und Aktivraucher sind in Tabelle 4.1.1 dargestellt und in den Abbildungen 4.1.2 bis 4.1.4 illustriert. In der Tabelle ist mit Stern-Symbolen vermerkt, ob es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der Ex-Raucher und der Aktivraucher gab. Insbesondere waren bei den Aktivrauchern Alter und BMI niedriger verglichen mit den Ex-Rauchern (Tabelle 4.1.1).

Basischarakteristika	Raucherstatus	Anzahl	Mittelwert \pm SD
Geschlecht (m/w)	Ex-Raucher	1190	65,3% / 34,7%
	Aktivraucher**	404	57,7% / 42,3%
	Gesamt	1594	63,4% / 36,6%
Gewicht (kg)	Ex-Raucher	1190	80,18 \pm 17,24
	Aktivraucher ***	404	76,42 \pm 19,19
	Gesamt	1594	79,23 \pm 17,82
Körpergröße (cm)	Ex-Raucher	1190	171,50 \pm 8,64
	Aktivraucher	404	171,33 \pm 9,64
	Gesamt	1594	171,46 \pm 8,90
Alter (J)	Ex-Raucher	1190	65,64 \pm 8,04
	Aktivraucher ***	404	61,77 \pm 7,84
	Gesamt	1594	64,66 \pm 8,16
BMI (kg/m ²)	Ex-Raucher	1190	27,17 \pm 5,13
	Aktivraucher ***	404	25,89 \pm 5,49
	Gesamt	1594	26,84 \pm 5,25

Tabelle 4.1.1: Basischarakteristika der Patienten (Aktivraucher und Ex-Raucher). Anthropometrische Größen.
** p<0,01, *** p<0,001

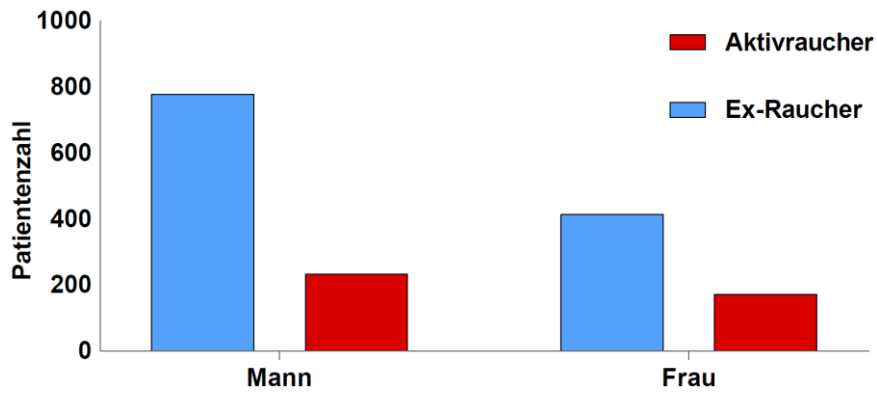


Abbildung 4.1.2: Geschlechterverteilung (absolute Zahlen) der Patienten in den Gruppen der Aktivraucher und Ex-Raucher

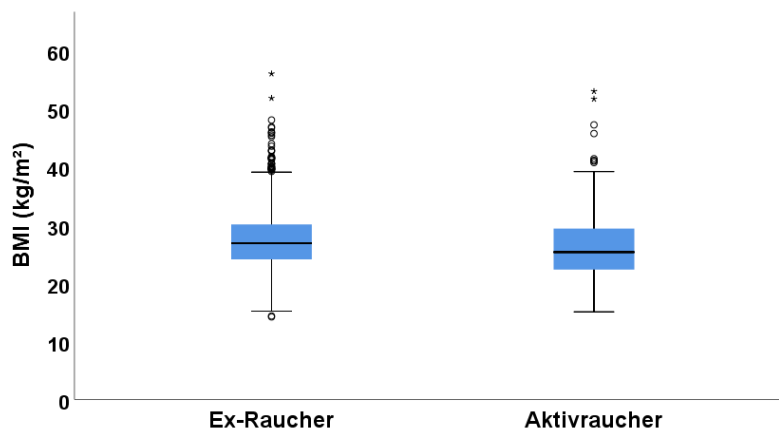


Abbildung 4.1.3: Box-Plot der Verteilung des Body-Mass-Index in den Gruppen der Ex-Raucher und Aktivraucher

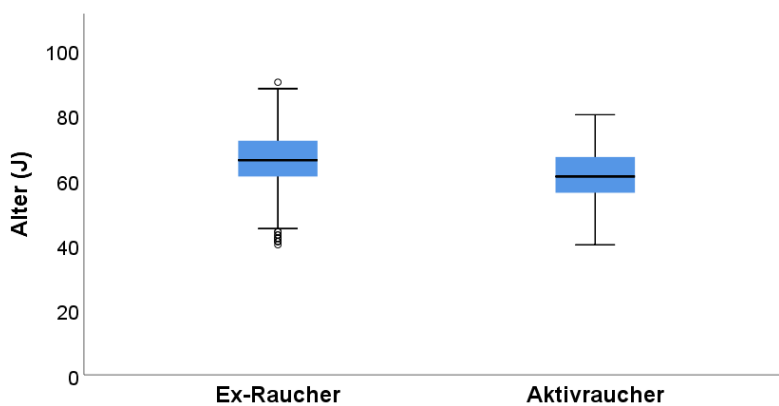


Abbildung 4.1.4: Box-Plot des Alters der Patienten in den Gruppen der Ex-Raucher und Aktivraucher

Je nach spirometrischem GOLD-Schweregrad der COPD-Erkrankung wurden die Aktivraucher in 4 Gruppen unterteilt: GOLD 1 (48 von 404 Patienten entsprechend 11,9 %), GOLD 2 (220 von 404 Patienten

entsprechend 54,5 %), GOLD 3 (122 von 404 Patienten entsprechend 30,2 %) und GOLD 4 (14 von 404 Patienten entsprechend 3,5 %). Die GOLD-Klassifikation bei den Ex-Rauchern zeigte, wie bei den Aktivrauchern, dass sich die meisten Patienten in den GOLD-Gruppen 2 und 3 befanden, mit Prozentsätzen von 40,6% und 40,8%, während sich in der Gruppe 4 nur 9,7% von 1190 Patienten befanden (siehe Tabelle 4.1.2 und Abbildung 4.1.5).

COPD-GOLD-Grad	Ex-Raucher	Aktivraucher	Gesamt
GOLD 1	105	48	153
GOLD 2	483	220	703
GOLD 3	486	122	608
GOLD 4	116	14	130
Gesamt	1190	404	1594

Tabelle 4.1.2: Anzahl der Patienten je nach spirometrischer GOLD-Einteilung für Ex-Raucher, Aktivraucher und das Gesamtkollektiv

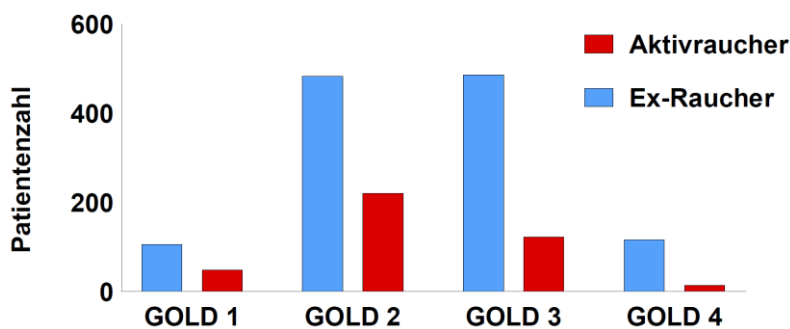


Abbildung 4.1.5: Verteilung der Patienten gemäß spirometrischer GOLD-Klassifikation in der Ex-Raucher- und Aktivraucher-Gruppe

4.1.2. Lungenfunktion, Knöchel-Arm-Index und Gehstrecke

Tabellen 4.1.3 bis 4.1.5 zeigen die Unterschiede der Lungenfunktionsparameter zwischen den beiden Gruppen ausgewertet mit Hilfe eines t-Tests. Insbesondere waren bei den Aktivrauchern die Werte von FEV₁, FVC und FEV₁/FVC (Tiffeneau-Index) höher (Tabelle 4.1.3), zugleich jedoch die von KCO niedriger (Tabelle 4.1.5). Die Unterschiede und die Streuungen innerhalb der Gruppen sind in den Abbildungen 4.1.6 bis 4.1.8 dargestellt. Demgemäß bestanden vor allem in Messgrößen der Spirometrie sowie der volumenbezogenen Diffusionskapazität (KCO) Unterschiede. In den Tabellen sind die Messwerte sowohl als Prozent des Sollwertes als auch als Z-Score dargestellt. Dies hat den Grund, dass die Angabe in %Soll

besser zu verstehen ist, jedoch in den statistischen Analysen in der Regel der Z-Score vorzuziehen ist, da er besser für anthropometrische Charakteristika normiert; aus diesem Grund fand er auch vorzugsweise in den Analysen Anwendung.

	Raucherstatus	Anzahl	Mittelwert \pm SD
FEV₁ %Soll (GLI)	Ex-Raucher	1190	52,5 \pm 18,3
	Aktivraucher***	404	58,1 \pm 17,3
	Gesamt	1594	53,9 \pm 18,2
FEV₁ Z-Score (GLI)	Ex-Raucher	1190	-2,90 \pm 1,14
	Aktivraucher***	404	-2,67 \pm 1,07
	Gesamt	1594	-2,84 \pm 1,13
FVC %Soll (GLI)	Ex-Raucher	1190	79,0 \pm 18,4
	Aktivraucher***	404	82,9 \pm 18,3
	Gesamt	1594	80,0 \pm 18,5
FVC Z-Score (GLI)	Ex-Raucher	1190	-1,40 \pm 1,25
	Aktivraucher**	404	-1,17 \pm 1,26
	Gesamt	1594	-1,34 \pm 1,25
FEV₁/FVC (%)	Ex-Raucher	1190	50,7 \pm 11,0
	Aktivraucher***	404	54,2 \pm 9,7
	Gesamt	1594	51,6 \pm 10,8
FEV₁/FVC Z-Score (GLI)	Ex-Raucher	1190	-3,04 \pm 1,11
	Aktivraucher**	404	-2,86 \pm 0,95
	Gesamt	1594	-2,99 \pm 1,07
FEV₁/FVC % Soll (GLI)	Ex-Raucher	1190	65,5 \pm 14,5
	Aktivraucher***	404	69,4 \pm 12,3
	Gesamt	1594	66,5 \pm 14,0

Tabelle 4.1.3: Basischarakteristika der Spirometrie (Aktivraucher und Ex-Raucher). **p<0,01, ***p<0,001 bzgl. Unterschieden zwischen den Gruppen (t-Test)

	Raucherstatus	Anzahl	Mittelwert ± SD
Sraw eff (kPa*s)	Ex-Raucher	1079	2,22 ± 1,46
	Aktivraucher***	365	1,85 ± 1,1
	Gesamt	1444	2,12 ± 1,39
ITGV Z-Score (EGKS)	Ex-Raucher	1190	2,84 ± 2,13
	Aktivraucher	403	2,96 ± 1,70
	Gesamt	1593	2,87 ± 2,03
ITGV %Soll (EGKS)	Ex-Raucher	1190	149,1 ± 37,1
	Aktivraucher	403	151 ± 28,8
	Gesamt	1593	149,6 ± 35,2
RV Z-Score (EGKS)	Ex-Raucher	1190	4,26 ± 3,09
	Aktivraucher	404	4,21 ± 2,66
	Gesamt	1594	4,25 ± 2,99
RV %Soll (EGKS)	Ex-Raucher	1190	172,2 ± 53,9
	Aktivraucher	404	172,6 ± 45,6
	Gesamt	1594	172,3 ± 51,9
TLC Z-Score (EGKS)	Ex-Raucher	1152	1,29 ± 2,80
	Aktivraucher	385	1,6 ± 2,99
	Gesamt	1537	1,37 ± 2,85
TLC %Soll (EGKS)	Ex-Raucher	1190	118,2 ± 18,6
	Aktivraucher	404	119,2 ± 16,4
	Gesamt	1594	118,5 ± 18,1
RV/TLC	Ex-Raucher	1190	0,54 ± 0,11
	Aktivraucher*	404	0,52 ± 0,1
	Gesamt	1594	0,54 ± 0,11

Tabelle 4.1.4: Basischarakteristika der Ganzkörperplethysmographie (Aktivraucher und Ex-Raucher). *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 bzgl. Unterschieden zwischen den Gruppen (t-Test)

Variablen	Raucherstatus	Anzahl	Mittelwert ± SD
TLCO %Soll (GLI)	Ex-Raucher	1190	55,1 ± 21,1
	Aktivraucher	404	56,0 ± 19,3
	Gesamt	1594	55,4 ± 20,7
TLCO Z-Score (GLI)	Ex-Raucher	1190	-3,79 ± 2,63
	Aktivraucher	404	-3,71 ± 2,43
	Gesamt	1594	-3,77 ± 2,58
KCO %Soll (GLI)	Ex-Raucher	1190	64,1 ± 21,4
	Aktivraucher **	404	60,0 ± 19,5
	Gesamt	1594	63,0 ± 21,0
KCO Z-Score (GLI)	Ex-Raucher	1190	-2,66 ± 1,77
	Aktivraucher ***	404	-3,03 ± 1,69
	Gesamt	1594	-2,75 ± 1,75
ABI (Mittel rechts links)	Ex-Raucher	1190	1,18 ± 0,14
	Aktivraucher	404	1,17 ± 0,14
	Gesamt	1594	1,18 ± 0,14
6-Minuten-Gehstrecke	Ex-Raucher	1154	417 ± 103
	Aktivraucher ***	399	441 ± 98,2
	Gesamt	1553	423 ± 102

Tabelle 4.1.5: Basischarakteristika der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid, des Knöchel-Arm-Index (ABI) und der Gehstrecke (Aktivraucher und Ex-Raucher). **p<0,01, ***p<0,001 bzgl. Unterschieden zwischen den Gruppen (t-Test)

In den folgenden Abbildungen sind anhand von Boxplots die Streuungen innerhalb der Gruppen illustriert. Man erkennt, dass eine große Überlappung in FEV₁, FVC und KCO bestand. Aufgabe der nachfolgenden Analysen war es u.a., zu prüfen, ob die Beziehungen der Parameter zueinander in den Gruppen verschieden waren.

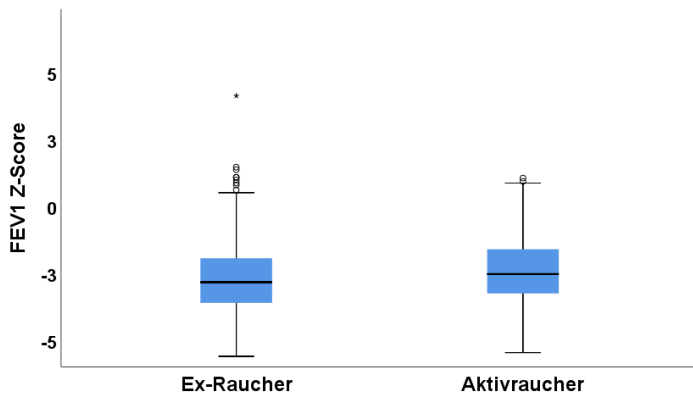


Abbildung 4.1.6: Box-Plot der FEV₁ Z-Scores in den beiden Gruppen

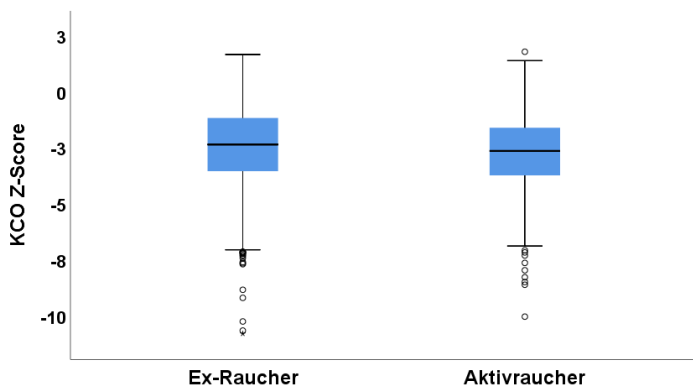


Abbildung 4.1.7: Box-Plot der KCO Z-Scores in den beiden Gruppen

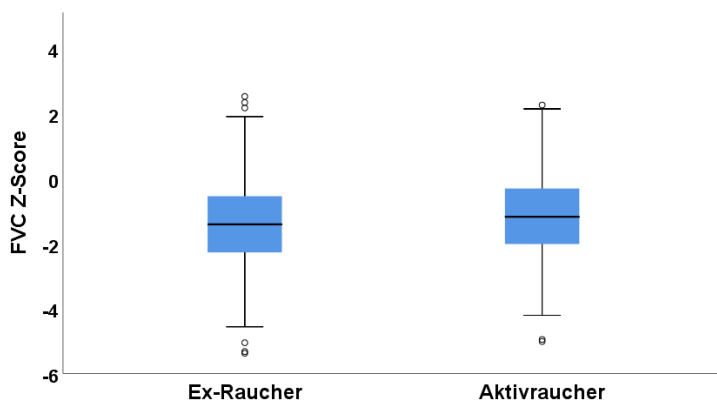


Abbildung 4.1.8: Box-Plot der FVC Z-Scores in den beiden Gruppen

4.1.3. Rauchverhalten

Die Anzahl der Packyears lag bei den Aktivrauchern niedriger (Tabelle 4.1.6 und Abbildung 4.1.10) , ebenso die Rauchintensität (Packyears dividiert durch Rauchdauer) (Tabelle 4.1.6 und Abbildung 4.1.12), zugleich war die Dauer des Rauchens größer (Tabelle 4.1.6 und Abbildung 4.1.9). Für das Alter des Rauchbeginns bestand kein signifikanter Unterschied. Tabelle 4.1.6 und Abbildungen 4.1.9 bis 4.1.12 illustrieren die Ergebnisse.

Variablen	Raucherstatus	Anzahl	Mittelwert \pm SD
Packyears (PY)	Ex-Raucher	1190	59,3 \pm 36,2
	Aktivraucher***	404	38,7 \pm 23,2
	Gesamt	1594	54,1 \pm 34,5
Rauchbeginn (J)	Ex-Raucher	1190	17,5 \pm 3,8
	Aktivraucher	404	17,2 \pm 4,7
	Gesamt	1594	17,4 \pm 4,1
Rauchdauer (J)	Ex-Raucher	1190	37,2 \pm 10,0
	Aktivraucher***	404	44,6 \pm 7,6
	Gesamt	1594	39,1 \pm 10,0
Rauchintensität (PY/J)	Ex-Raucher	1190	1,60 \pm 0,87
	Aktivraucher***	404	0,88 \pm 0,52
	Gesamt	1594	1,41 \pm 0,86

Tabelle 4.1.6: Basischarakteristika des Rauchverhaltens (Aktivraucher und Ex-Raucher). ***p<0,001 bzgl. Unterschieden zwischen den Gruppen (t-Test)

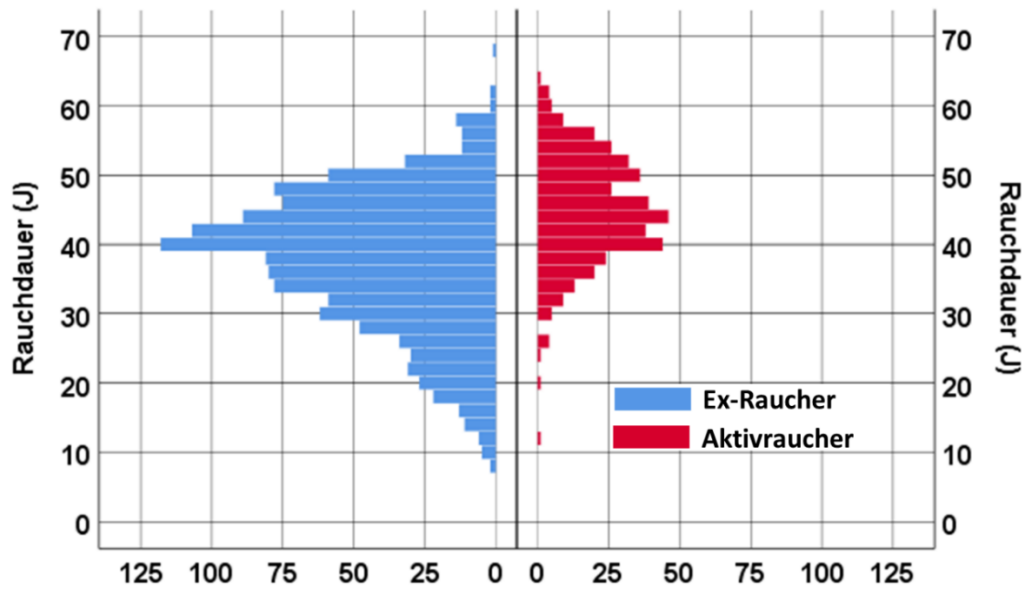


Abbildung 4.1.9: Histogramme (absolute Zahlen) der Verteilung der Rauchdauer in der Ex-Raucher- und der Aktivraucher-Gruppe

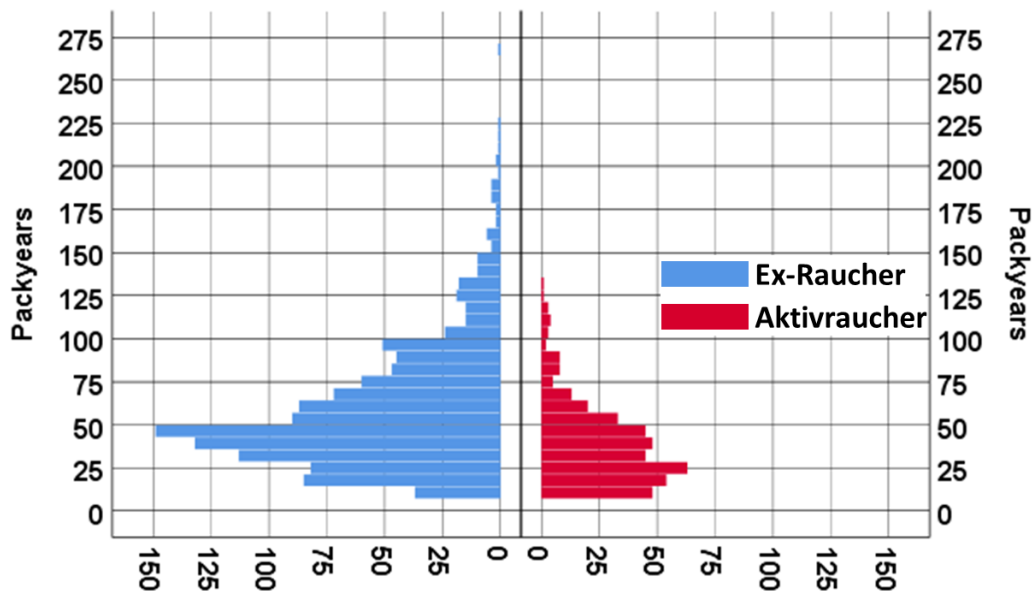


Abbildung 4.1.10: Histogramme (absolute Zahlen) der Verteilung der Packyears in der Ex-Raucher- und der Aktivraucher-Gruppe

In Abbildung 4.1.9 ist verdeutlicht, dass die Aktivraucher im Allgemeinen eine längere Zeit des Rauchens (Rauchdauer) aufwiesen als die Ex-Raucher und dass kurze Werte der Rauchdauer praktisch nur bei Ex-Rauchern vorkamen. Abbildung 4.1.10 zeigt, dass die Aktivraucher zugleich eine geringere Zahl von Packyears aufwiesen als die Ex-Raucher und dass Extremwerte der Packyears nur bei den Ex-Rauchern vorkamen.

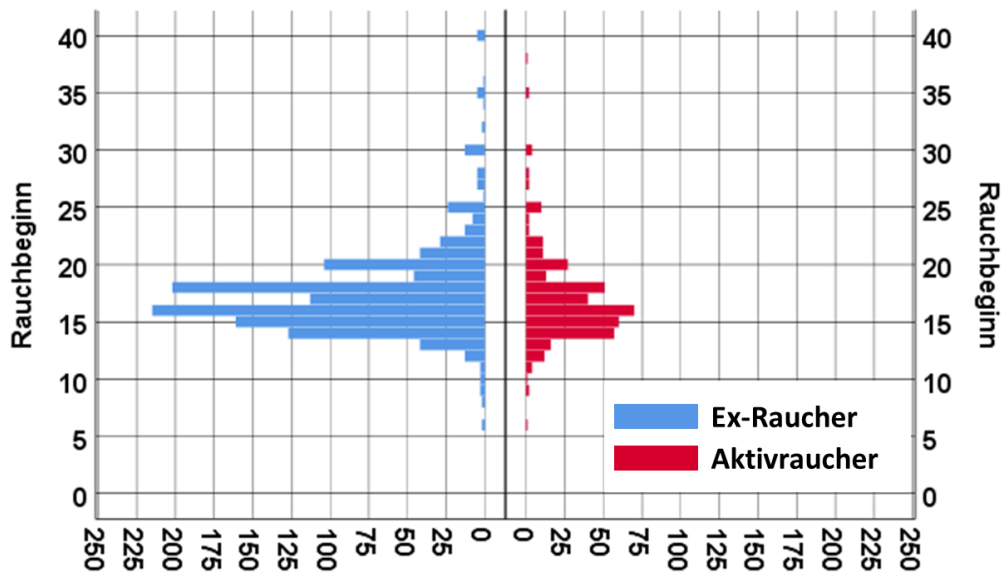


Abbildung 4.1.11: Histogramme (absolute Zahlen) der Verteilung des Rauchbeginns in der Ex-Raucher- und Aktivraucher-Gruppe

In Abbildung 4.1.11 ist das Alter gezeigt, in dem die Patienten mit Rauchen begonnen hatten. Wenngleich die Unterschiede nicht groß waren, so deutete sich doch an, dass die Aktivraucher ihr Rauchen tendenziell in einem früheren Lebensalter begonnen hatten als die Ex-Raucher. Ein ähnliches Bild ergab sich für die Rauchintensität, die bei den Aktivrauchern geringer ausfiel als bei den Ex-Rauchern (Abbildung 4.1.12).

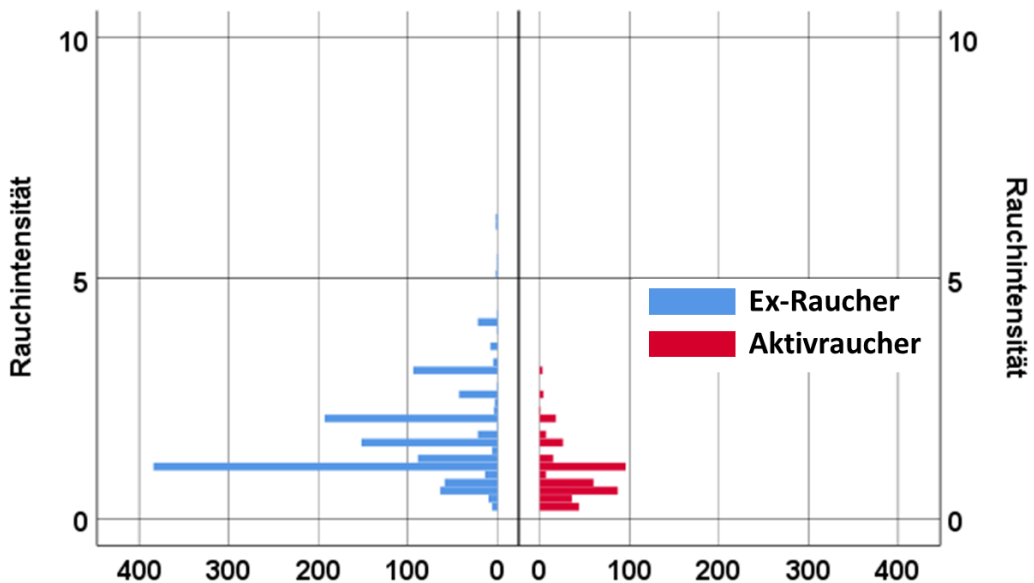


Abbildung 4.1.12: Histogramme (absolute Zahlen) der Verteilung der Rauchintensität (PY durch Jahre) in der Ex-Raucher- und der Aktivraucher-Gruppe

Alle genannten Unterschiede waren statistisch hoch signifikant (jeweils $p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test). Die vorstehend dargestellten Unterschiede in der Rauchbelastung legen bereits nahe, dass die Gruppen der Aktivraucher und der Ex-Raucher getrennt analysiert werden sollten.

Als nächstes wurde eruiert, in welcher Beziehung das Alter, in dem ein Ex-Raucher mit Rauchen aufgehört hatte, zum Lebensalter stand. Dies erfolgte unter anderen, um zu prüfen, wie stark die Abhängigkeit zwischen beiden Variablen war, da dies für die Interpretation der statistischen Ergebnisse relevant erschien.

Abbildung 4.1.13 zeigt das Alter, in dem ein Patient zum Rauchen aufhörte, aufgetragen gegen das aktuelle Alter. Die Verteilung ist sehr breit und umfasst einen Ex-Raucher-Zeitraum von 40 Jahren oder mehr. Die Mehrheit der Patienten liegt in einem Bereich von 20 Jahren unterhalb der Diagonale, das heißt sie haben innerhalb der letzten 20 Jahre mit Rauchen aufgehört. Die relativ gleichmäßige Verteilung der Ex-Raucher-Zeiten über einen weiten Bereich des Alters legt die Annahme nahe, dass die Effekte von Alter und Ex-Raucher-Zeit statistisch von einander separiert werden könnten. Aus diesem Grunde erscheinen die mit der Ex-Raucher-Zeit gefundenen Beziehungen zu ABI (Tabelle 4.2.1 und 4.2.2.) und KCO (Tabelle 4.2.7 und 4.2.8) glaubwürdig, von ihrer inhaltlichen Begründung abgesehen. Diese Beziehung wird ausführlich in Kapitel 4.2. analysiert.

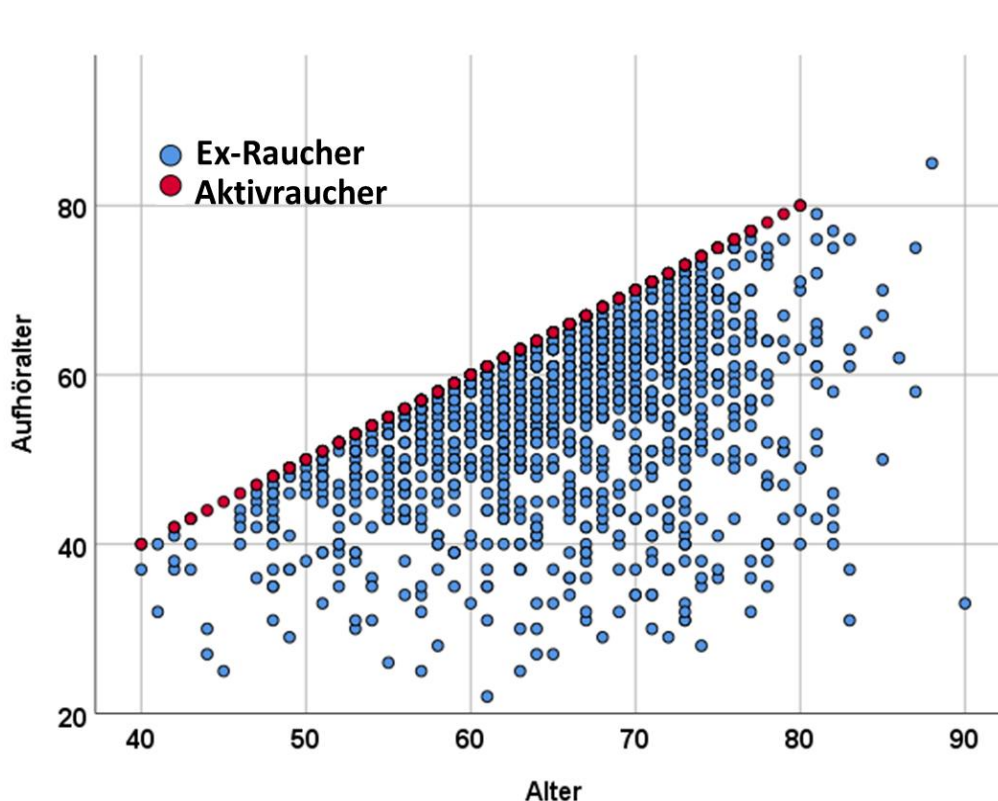


Abbildung 4.1.13: Auftragung des Alters, in dem die Ex-Raucher mit dem Rauchen aufhörten (vertikale Achse), gegen das Lebensalter (horizontale Achse)

In den weiteren Analysen wurde versucht, sowohl die Dauer als auch die Intensität als auch die Gesamtbelastung des Rauchens zu berücksichtigen. Es erwies sich als schwierig, die Dauer des Rauchens als Variable explizit mitzuführen, da sie sich aus Alter, Rauchbeginn und Ex-Raucher-Zeit zwingend ergibt. Um ihren potenziellen Effekt dennoch zu berücksichtigen, wurden die Packyears in den Analysen mitberücksichtigt.

Abbildung 4.1.14 zeigt die Beziehung zwischen Packyears und Rauchdauer für die Gruppe der Ex-Raucher sowie die Gruppe der Aktivraucher. Wie zu erwarten, nahm die Anzahl der Packyears mit der Rauchdauer zu, war aber nicht mit ihr gleichbedeutend. In der Abweichung von einer einheitlichen Linie äußerte sich die wechselnde Intensität des Rauchens, die in der vorliegenden Arbeit als Packyears pro Jahr Rauchdauer quantifiziert wurde. Somit wurden in Form von Intensität und kumulativer Belastung zwei korrelierte, jedoch teilweise unabhängige Einflussgrößen erfasst. In keiner der folgenden Analysen zeigte sich allerdings ein signifikanter Zusammenhang mit der Rauchintensität. Es ist unmittelbar zu erkennen, dass die Rauchintensität bei den Aktivrauchern niedriger lag als bei vielen Ex-Rauchern. Dies spricht für einen Auswahleffekt der Aktivraucher gegenüber den Ex-Rauchern, zumindest in COSYCONET. Inwieweit dies für die Gesamtsituation außerhalb von COSYCONET zutrifft, ist unklar.

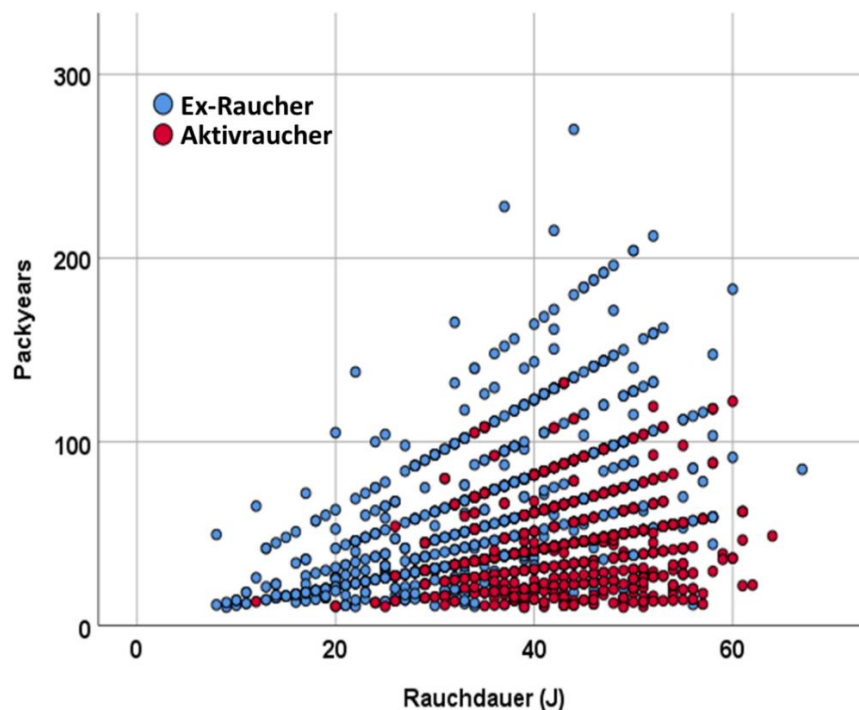


Abbildung 4.1.14: Auftragung der Packyears (vertikale Achse) gegen die Rauchdauer (horizontale Achse) für die Gruppen der Ex-Raucher und Aktivraucher

4.1.4. Symptome und Lebensqualität

In Tabelle 4.1.7 sind die Ergebnisse für CAT, mMRC, Lebensqualität, SGRQ, EQ-5D, EQ-5D VAS und PHQ-9 in Form von Medianen und Quartilen dargestellt. Hierbei fanden sich signifikante Unterschiede bei den folgenden CAT-Fragen: CAT 1 (Husten), CAT 2 (Auswurf), CAT 4 (Belastungsdyspnoe), CAT 5 (häusliche Aktivität), sowie beim mMRC-Score und den Subscores SGRQ-AS und SGRQ-SS.

Variable	Raucherstatus	Anzahl	Median	Quartile
CAT (Summenscore)	Ex-Raucher	1188	17	12; 23
	Aktivraucher	404	18	13; 24
	Gesamt	1592	18	13; 23
CAT 1 (Husten)	Ex-Raucher	1188	2,0	1,0; 3,0
	Aktivraucher***	404	3,0	2,0; 4,0
	Gesamt	1592	2,0	1,0;3,0
CAT 2 (Auswurf)	Ex-Raucher	1188	2,0	1,0; 3,0
	Aktivraucher***	404	3,0	2,0; 3,0
	Gesamt	1592	2,0	1,0; 3,0
CAT 3 (thorakales Engegefühl)	Ex-Raucher	1187	2,0	1,0; 3,0
	Aktivraucher	404	2,0	1,0; 3,0
	Gesamt	1591	2,0	1,0; 3,0
CAT 4 (Belastungsdyspnoe)	Ex-Raucher	1187	4,0	3,0; 5,0
	Aktivraucher***	404	4,0	3,0; 4,0
	Gesamt	1591	4,0	3,0; 5,0
CAT 5 (häusliche Aktivität)	Ex-Raucher	1187	3,0	1,0; 4,0
	Aktivraucher***	404	2,0	1,0; 3,0
	Gesamt	1591	2,0	1,0; 3,0

CAT 6 (Bedenken, das Haus zu verlassen)	Ex-Raucher	1188	0,0	0,0; 2,0
	Aktivraucher**	404	0,0	0,0; 1,0
	Gesamt	1592	0,0	0,0; 2,0
CAT 7 (Schlafqualität)	Ex-Raucher	1187	2,0	1,0; 3,0
	Aktivraucher	404	2,0	1,0; 3,0
	Gesamt	1591	2,0	1,0; 3,0
CAT 8 (Energie)	Ex-Raucher	1187	3,0	2,0; 3,0
	Aktivraucher	404	3,0	2,0; 3,0
	Gesamt	1591	3,0	2,0; 3,0
mMRC (Score)	Ex-Raucher	1186	1,0	1,0; 2,0
	Aktivraucher***	403	1,0	1,0; 2,0
	Gesamt	1589	1,0	1,0; 3,0
EQ-5D (Score)	Ex-Raucher	1186	1,0	1,0; 1,0
	Aktivraucher	403	1,0	1,0; 1,0
	Gesamt	1589	1,0	1,0; 1,0
EQ-5D VAS (Score; 0-100 mm)	Ex-Raucher	1182	60	45; 70
	Aktivraucher	403	60	45; 75
	Gesamt	1585	60	45; 70
SGRQ (Gesamt-Score)	Ex-Raucher	1185	42,3	28,9; 57,5
	Aktivraucher**	400	39,5	25,4; 53,0
	Gesamt	1585	41,3	28,1; 56,1
SGRQ Activity Score (AS)	Ex-Raucher	1186	59,3	45,0; 76,1
	Aktivraucher***	402	52,2	30,0; 67,6
	Gesamt	1588	59,3	44,3; 75,3

SGRQ Impact Score (IS)	Ex-Raucher	1188	26,2	13,3; 43,9
	Aktivraucher	402	25,9	12,5; 40,2
	Gesamt	1590	26,1	13,0; 43,0
SGRQ Symptoms Score (SS)	Ex-Raucher	1187	53,9	38,2; 69,3
	Aktivraucher***	401	62,5	44,6; 76,8
	Gesamt	1588	56,0	39,1; 71,8
PHQ-9 (Summenscore)	Ex-Raucher	1178	5,0	3,0; 8,0
	Aktivraucher**	402	6,0	3,0; 10,0
	Gesamt	1580	5,0	3,0; 9,0

Tabelle 4.1.7: Basischarakteristika der Symptome und Lebensqualität (Aktivraucher und Ex-Raucher). **p<0,01, ***p<0,001 bzgl. Unterschieden zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U-Test)

4.1.5. Komorbiditäten

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde das Vorkommen von Komorbiditäten analysiert und zwischen den beiden Gruppen der Aktivraucher und Ex-Raucher verglichen. Tabelle 4.1.8 präsentiert die Unterschiede der Komorbiditäten zwischen den Gruppen, ebenso Abbildung 4.1.15.

Im Vergleich zu den Aktivrauchern zeigten die Ex-Raucher eine höhere Rate an kardiovaskulären Erkrankungen inklusive koronarer Herzerkrankung (KHK) und arterieller Hypertonie, sowie von Hyperurikämie.

Interessanterweise zeigte sich bei den Aktivrauchern eine höhere Prävalenz des Schlafapnoe-Syndroms. Keine wesentlichen bzw. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden in Bezug auf Osteoporose, Diabetes mellitus Typ 2, Asthma bronchiale, gastrointestinale Erkrankungen und Hyperlipoproteinämie.

	Ex-Raucher (n=1190)		Aktivraucher (n=404)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Diabetes mellitus Typ II	168	14%	42	10%
Asthma bronchiale	190	16%	58	14%
Gastrointestinale Erkrankungen	570	48%	170	42%
Hyperurikämie	259	22%	43	11%
Arterielle Hypertonie	709	60%	190	47%
Hyperlipoproteinämie	532	45%	156	39%
Kardiovaskuläre Erkrankungen	713	60%	180	45%
Koronare Herzerkrankung	811	68%	222	55%
Osteoporose	217	18%	72	18%
Psychische Erkrankungen	181	15%	41	10%
Schlafapnoe-Syndrom*	119	10%	55	14%

Tabelle 4.1.8: Vergleich zwischen Aktivrauchern und Ex-Rauchern in Bezug auf Komorbiditäten (Kontingenztafeln mit Chi-Quadrat-Test). * $p < 0,05$

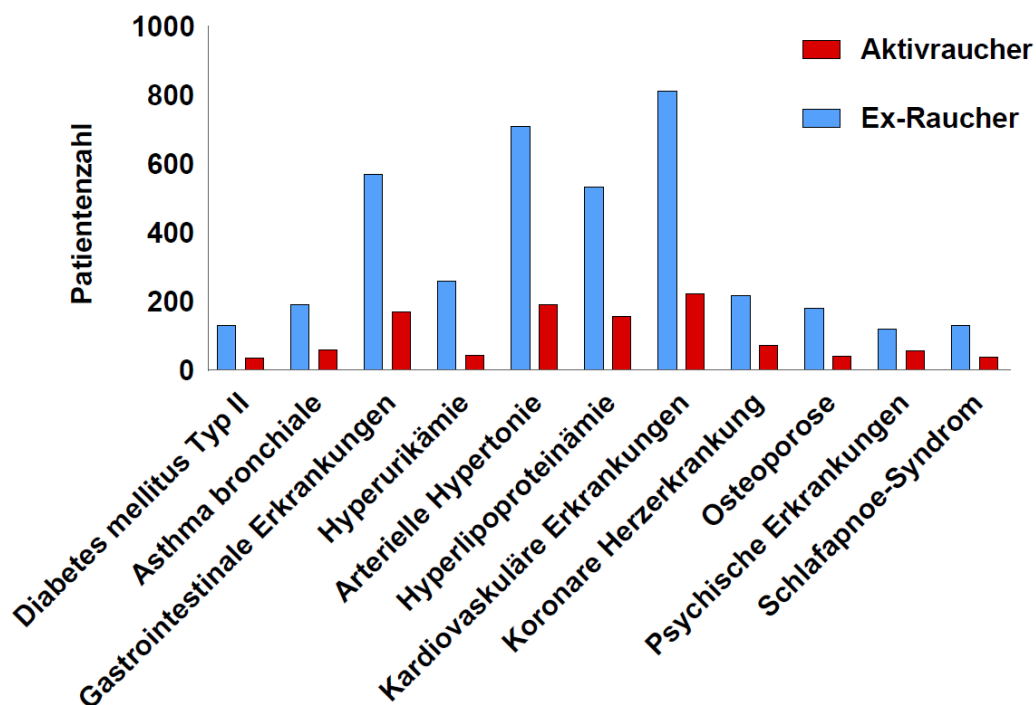


Abbildung 4.1.15: Absolute Zahlen der Verteilung der Komorbiditäten in der Ex-Raucher- und Aktivraucher-Gruppe

4.1.6. Altersabhängigkeit des Knöchel-Arm-Index (ABI)

Da verschiedene Messgrößen der Funktion bei Patienten mit COPD vom Alter abhängen können, selbst wenn dieses über die Sollwerte berücksichtigt ist, und sich das Alter zwischen den beiden Gruppen unterschied, erfolgten im nächsten Schritt Gruppenvergleiche mittels Kovarianzanalysen, in denen mehrere Einflussgrößen, vor allem das Alter, als Kovariate berücksichtigt wurden. Dies ist wichtig, weil sowohl Unterschiede vorgetäuscht als auch kaschiert werden könnten, und naturgemäß besonders dann von Bedeutung, wenn, wie beim ABI, kein Bezug auf etablierte individuelle Sollwerte erfolgen konnte.

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	1,398	0,042	<0,001	1,316	1,480
Geschlecht Mann	0,011	0,008	0,149	-0,004	0,026
Packyears (PY)	-0,001	0,000	<0,001	-0,001	0,000
Alter (J)	-0,002	0,001	<0,001	-0,003	-0,001
BMI (kg/m ²)	-0,002	0,001	0,029	-0,003	0,000
Rauchintensität (PY/J)	0,030	0,009	0,001	0,012	0,049
Rauchbeginn (J)	0,0001	0,001	0,895	-0,002	0,002
ITGV Z-Score	0,005	0,002	0,011	0,001	0,009
FEV ₁ Z-Score (GLI)	0,019	0,004	<0,001	0,011	0,026
KCO Z-Score (GLI)	0,001	0,002	0,606	-0,003	0,006
Ex-Raucher vs. Aktivraucher	0,026	0,009	0,005	0,008	0,044

Tabelle 4.1.9: Ergebnisse einer multiplen linearen Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel. P-Werte kleiner 0,05 sind fett markiert

In der Tabelle 4.1.9 wurde der ABI als abhängige Variable definiert, mit den potentiellen Einflussgrößen Geschlecht, Alter, BMI, Rauchintensität, Packyears, Zeit des Rauchbeginns, FEV₁, ITGV, KCO, alle als Z-Score ausgedrückt, sowie dem Status Ex-Raucher/Aktivraucher als entscheidender zu prüfender Variablen. Da die Aktivraucher definitionsgemäß eine Ex-Raucher-Zeit von Null haben, wurde die Variable Ex-Raucher-Zeit in der Analyse weggelassen. Unter Berücksichtigung der genannten Kovariaten zeigte sich der Raucherstatus als signifikanter Prädiktor (p=0,005). Ein Aktivraucherstatus ging mit einer

Verschlechterung des ABI um im Mittel 0,026 Einheiten einher (Tabelle 4.1.9). Dies entsprach gemäß dem (gemeinsamen) Regressionskoeffizienten für das Alter einem um ca. 13 Jahre größeren Alter, während die Aktivraucher tatsächlich ca. 4 Jahre jünger waren (Tabelle 4.1.1). Dies wiederum legt eine Voralterung der Aktivraucher um ca. 9 Jahre nahe, die durch die Tatsache, dass diese im Mittel jünger waren, im einfachen Mittelwertvergleich verdeckt wurde. In den folgenden Analysen wurden daher die Zusammenhänge in den Gruppen der Ex-Raucher und Aktivraucher nicht nur gemeinsam, sondern auch separat untersucht.

Die gleiche Analyse erfolgte mit ABI als abhängiger Variablen (Tabelle 4.1.10). Diesmal wurde in der Analyse ITGV durch RV/TLC ersetzt, um einen Parameter einzuschließen, der eher trapped air als Lungenüberblähung anzeigte (Tabelle 4.1.10). Die Parameter ITGV und RV/TLC wurden aufgrund ihrer hohen Korrelation nicht gleichzeitig als Prädiktoren eingeführt. Der Raucherstatus blieb weiterhin signifikant ($p=0,006$), und es fand sich erneut, dass bei den Aktivrauchern eine Voralterung bestand entsprechend einem um ca. 12,5 Jahre größeren Alter, obgleich sie ca. 4 Jahre jünger waren. Der Unterschied zwischen beiden Analysen bestand darin, dass dann, wenn ITGV durch RV/TLC ersetzt wurde, die durch RV/TLC angezeigte trapped air kein signifikanter Prädiktor des ABI mehr war.

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	1,409	0,042	<0,001	1,328	1,491
Geschlecht Mann	0,010	0,008	0,182	-0,005	0,026
Packyears (PY)	-0,001	0,000	<0,001	-0,001	-0,001
Alter (J)	-0,002	0,001	<0,001	-0,003	-0,001
BMI (kg/m ²)	-0,002	0,001	0,003	-0,003	-0,001
Rauchintensität (PY/J)	0,031	0,009	0,001	0,012	0,049
Rauchbeginn (J)	0,000	0,001	0,870	-0,002	0,002
RV/TLC	-0,005	0,049	0,924	-0,100	0,091
FEV ₁ Z-Score (GLI)	0,014	0,005	0,006	0,004	0,024
KCO Z-Score (GLI)	0,000	0,002	0,848	-0,004	0,005
Ex-Raucher vs. Aktivraucher	0,025	0,009	0,006	0,007	0,043

Tabelle 4.1.10: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hier wurde, verglichen mit Tabelle 4.1.9, ITGV ersetzt durch den Quotienten RV/TLC. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Auffällig war, dass, zwar gemäß dem Vorzeichen des entsprechenden Regressionskoeffizienten eine zunehmende Zahl von Packyears mit einer Verschlechterung des ABI einherging (negativer Regressionskoeffizient), eine zunehmende Rauchintensität hingegen mit einer Verbesserung assoziiert war (positiver Regressionskoeffizient) (siehe Tabellen 4.1.9 und 4.1.10).

Dieses paradoxe Ergebnis deutete auf ein statistisches Artefakt aufgrund des starken Zusammenhangs der Variablen hin. Die verwickelte Situation äußerte sich auch darin, dass in dem Falle, dass Alter, Rauchdauer, Ex-Raucher-Zeit sowie Packyears und Rauchintensität gemeinsam als Prädiktoren geführt wurden, in der Regel keiner von ihnen statistisch signifikant war.

Auch war die Ex-Raucher-Zeit bei den Aktivrauchern definitionsgemäß Null. Dies alles führte zu der Annahme, dass nach sorgfältiger Auswahl der korrelierten Prädiktoren die Analysen für Ex-Raucher und Aktivraucher separat erfolgen sollten.

4.2. Abhängigkeiten innerhalb der Gruppe der Ex-Raucher

4.2.1. ABI als abhängige Variable

Eine analoge Regressionsanalyse wie für das Gesamtkollektiv (siehe 4.1) erfolgte separat für die Gruppe der Ex-Raucher. Hierbei wurde naturgemäß der Raucherstatus als Prädiktor weggelassen, dafür aber die Ex-Raucher-Zeit als zusätzlicher Prädiktor eingefügt. Das Ergebnis für den ABI ist in Tabelle 4.2.1 gezeigt.

Hierbei zeigten sich Alter, Geschlecht, FEV₁, ITGV und zusätzlich die Ex-Raucher-Zeit ($p=0,009$) als signifikant mit dem ABI assoziiert. Numerisch ergab sich, dass eine Zunahme der Ex-Raucher-Zeit um 20 Jahre mit einer Zunahme des ABI um 0,043 Einheiten einherging, wie durch Multiplikation des entsprechenden Regressionskoeffizienten mit 20 zu erkennen ist. Dies entsprach einer Abnahme des Lebensalters um ca. 11 Jahre, wie man durch Vergleich mit dem Koeffizienten für das Alter sieht.

Analoge Ergebnisse wurden erhalten, wenn statt des Z-Scores von ITGV der Wert von RV/TLC eingesetzt wurde (siehe Tabelle 4.2.2), jedoch war RV/TLC, im Gegensatz zu ITGV, nicht signifikant mit dem ABI assoziiert (vgl. Tabelle 4.2.1).

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	1,460	0,056	<0,001	1,350	1,569
Geschlecht Mann	0,018	0,009	0,047	0,000	0,035
Packyears (PY)	-4,067*10 ⁻⁵	0,000	0,923	-0,001	0,001
Alter (J)	-0,004	0,001	<0,001	-0,005	-0,002
BMI (kg/m²)	-0,002	0,001	0,057	-0,003	5,071*10 ⁻⁵
Rauchintensität (PY/J)	-0,002	0,016	0,882	-0,033	0,028
Rauchbeginn (J)	0,001	0,001	0,309	-0,001	0,004
Ex-Raucher-Zeit (J)	0,002	0,001	0,009	0,001	0,004
ITGV Z-Score	0,005	0,002	0,023	0,001	0,010
FEV₁ Z-Score (GLI)	0,018	0,005	<0,001	0,009	0,027
KCO Z-Score (GLI)	-0,001	0,003	0,814	-0,006	0,005

Tabelle 4.2.1: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. In dieser Analyse wurde der Z-Score von ITGV verwendet (vergleiche Tabelle 4.2.2). SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	1,466	0,056	<0,001	1,356	1,575
Geschlecht Mann	0,015	0,009	0,108	-0,003	0,033
Packyears (PY)	-5,298*10 ⁻⁵	<0,001	0,900	-0,001	0,001
Alter (J)	-0,003	0,001	<0,001	-0,005	-0,002
BMI (kg/m ²)	-0,002	0,001	0,013	-0,004	<0,001
Rauchintensität (PY/J)	-0,002	0,016	0,920	-0,032	0,029
Rauchbeginn (J)	0,001	0,001	0,295	-0,001	0,004
Ex-Raucher-Zeit (J)	0,002	0,001	0,008	0,001	0,004
RV/TLC	-0,044	0,057	0,436	-0,156	0,067
FEV ₁ Z-Score (GLI)	0,009	0,006	0,126	-0,003	0,021
KCO Z-Score (GLI)	-0,001	0,003	0,608	-0,007	0,004

Tabelle 4.2.2: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hierbei wurde, verglichen mit Tabelle 4.2.1, statt ITGV (Z-Score) der Quotient RV/TLC als Prädiktor verwendet. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Es ergab sich, dass der ABI von der Zeit, während derer der Patient das Rauchen aufgegeben hatte, abhing, nicht jedoch von den Packyears, der Intensität des Rauchens oder dem Alter, in dem das Rauchen begonnen wurde.

Andererseits war naturgemäß bei gegebenem Lebensalter und gegebenem Alter des Rauchbeginns die Ex-Raucher-Zeit negativ mit der Rauchdauer in Jahren korreliert, so dass im Mittel der positive Effekt einer längeren Zeit des Nichtrauchens dem einer kürzeren Zeit des Rauchens entsprach (negativer Regressionskoeffizient). Aus diesem Grunde wurden weitere Analysen mit der Rauchdauer als Prädiktor durchgeführt (siehe Tabelle 4.2.3).

Zugleich musste eine der beiden Variablen Alter oder Rauchbeginn weggelassen werden, da sonst die genannten Variablen linear abhängig wären. Wurde der Rauchbeginn durch die Rauchdauer ersetzt (Tabelle 4.2.3), war ABI in der linearen Regressionsanalyse nur von BMI abhängig, nicht jedoch von der Ex-Raucher-Zeit (vgl. Tabelle 4.2.2); somit war die Rauchdauer kein signifikanter Prädiktor des ABI.

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95% Konfidenzintervalle	
				Unten	Oben
Konstanter Term	1,496	0,059	<0,001	1,381	1,611
Geschlecht Mann	-0,015	0,009	0,108	-0,033	0,003
Packyears (PY)	-5.298*10 ⁻⁵	0,000	0,900	-0,001	0,001
Alter (J)	-0,002	0,001	0,069	-0,004	0,000
BMI (kg/m ²)	-0,002	0,001	0,013	-0,004	0,000
Rauchintensität (PY/J)	-0,002	0,016	0,920	-0,032	0,029
Rauchdauer (J)	-0,001	0,001	0,295	-0,004	0,001
Ex-Raucher-Zeit (J)	0,001	0,001	0,486	-0,001	0,003
RV/TLC	-0,044	0,057	0,436	-0,156	0,067
FEV ₁ Z-Score (GLI)	0,009	0,006	0,126	-0,003	0,021
KCO Z-Score (GLI)	-0,001	0,003	0,608	-0,007	0,004

Tabelle 4.2.3: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hierbei wurde, verglichen mit Tabelle 4.2.2, die Rauchdauer statt der Ex-Raucher-Zeit gewählt. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

4.2.2. FEV₁ als abhängige Variable

Um die Beziehungen der Rauchcharakteristika zur Lungenfunktion zu eruieren, erfolgten lineare Regressionsanalysen mit FEV₁ (Z-Score) als abhängiger Variablen. Hier wurde der ABI als zusätzlicher Prädiktor eingeführt. Es fanden sich signifikante Korrelationen des FEV₁ mit Alter, BMI, ITGV, ABI und KCO, nicht jedoch mit der Ex-Raucherzeit (p=0,926). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.2.4 dargestellt. Verwendete man statt ITGV den Wert von RV/TLV als Prädiktor, fand sich ein ähnliches Ergebnis (Tabelle 4.2.5) außer dass ABI und BMI in dieser Analyse als Prädiktoren sich nicht mehr als signifikant zeigten.

Diese Beobachtungen verdeutlichten, dass FEV₁ als Indikator der Atemwegsobstruktion in dem untersuchten Kollektiv zwar mit anderen Messgrößen der Lungenfunktion korreliert war, sein Wert jedoch nicht signifikant davon abhing, wie lange der Patient bereits mit dem Rauchen aufgehört hatte, im Gegensatz zum ABI (vgl. 4.2.1 und 4.2.2). Dies könnte auf Auswahleffekten und nicht berücksichtigten Confoundern

beruhen, aber auch darauf, dass das Gefäßbett einer (relativen) Regeneration unterliegt, die Atemwege hingegen nicht; letzteres wäre eine klinisch relevante Folgerung, falls sie sich bestätigen ließe.

Um abzuklären, inwieweit das auch für andere Messgrößen der Lungenfunktion galt, erfolgten weitere Analysen. Vor allem war interessant, zu eruieren, wie sich Messgrößen des Gasaustausches verhielten, da in sie sowohl die mechanische Funktion der Lunge als auch der Status der Gefäße eingehen sollten.

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-5,110	0,405	<0,001	-5,904	-4,316
Geschlecht Mann	-0,097	0,055	0,080	-0,205	0,012
Packyears (PY)	0,000	0,003	0,951	-0,005	0,005
Alter (J)	0,045	0,005	<0,001	0,035	0,055
BMI (kg/m ²)	-0,020	0,005	<0,001	-0,031	-0,010
Rauchintensität (PY/J)	0,050	0,097	0,605	-0,140	0,239
Rauchbeginn (J)	0,001	0,008	0,934	-0,015	0,017
Ex-Raucher-Zeit (J)	0,000	0,005	0,926	-0,010	0,009
ITGV Z-Score	-0,253	0,013	<0,001	-0,278	-0,228
KCO Z-Score (GLI)	0,118	0,016	<0,001	0,086	0,150
ABI	0,684	0,178	<0,001	0,335	1,034

Tabelle 4.2.4: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem FEV₁ Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hierbei wurde der Z-Score von ITGV als Prädiktor verwendet (vergleiche Tabelle 4.2.5). SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-3,053	0,325	<0,001	-3,691	-2,416
Geschlecht Mann	-0,355	0,044	<0,001	-0,441	-0,270
Packyears (PY)	-0,001	0,002	0,578	-0,005	0,003
Alter (J)	0,065	0,004	<0,001	0,057	0,073
BMI (kg/m ²)	-0,003	0,004	0,425	-0,011	0,005
Rauchintensität (PY/J)	0,065	0,075	0,392	-0,083	0,213
Rauchbeginn (J)	-0,001	0,006	0,883	-0,013	0,011
Ex-Raucher-Zeit (J)	-0,001	0,004	0,829	-0,009	0,007
RV/TLC	-6,920	0,185	<0,001	-7,284	-6,557
KCO Z-Score (GLI)	0,111	0,012	<0,001	0,087	0,136
ABI	0,214	0,140	0,126	-0,060	0,488

Tabelle 4.2.5: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem FEV₁ Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hierbei wurde, verglichen mit Tabelle 4.2.4, statt ITGV der Quotient RV/TLC als Prädiktor verwendet. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Alter, Rauchdauer, Ex-Raucher-Zeit und Rauchbeginn hängen notwendigerweise numerisch miteinander zusammen. Es ist schwer möglich, auf rein statistischer Basis herauszufinden, welche der vier genannten Variablen als weniger relevant weggelassen werden kann, damit die anderen drei Variablen als unabhängige Prädiktoren verbleiben.

Um die aus der genannten Beziehung resultierenden Schwierigkeiten zu illustrieren, erfolgte eine Regressionsanalyse mit FEV₁ Z-Score (GLI) als abhängiger Variable, in der das Alter als Prädiktor ausgelassen wurde. Diesmal wurden als Prädiktoren nur die Rauchverhaltens-Parameter genommen (Rauchbeginn, Rauchdauer, Rauchintensität sowie Ex-Raucher-Zeit); die Messgrößen des Gasaustauschs (KCO) sowie der Lungenüberblähung/air trapping (ITGV, RV/TLC) wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Das Ergebnis ist in Tabelle 4.2.6 dargestellt.

Die gleichzeitige Berücksichtigung von Ex-Raucher-Zeit und Rauchdauer führte teils zu paradoxen Ergebnissen, indem eine längere Ex-Raucher-Zeit mit besserer Lungenfunktion korrelierte, eine längere Aktivraucherzeit jedoch ebenfalls (positive Regressionskoeffizienten).

Ähnlich paradoxe Korrelationen ergaben sich für die Rauchintensität. In diesem Geflecht stark kollinearere Variablen schien die Ex-Raucher-Zeit die relativ beste und konsistenteste Aussage zu liefern. Gleichwohl ist zu bemerken, dass in Rahmen einer Querschnittstudie bei hoch mit einander korrelierten Einflussgrößen ein Rückschluss auf kausale Faktoren immer schwierig bleibt und inhaltliche, pathophysiologische Überlegungen bei der Auswahl der Variablen mit einfließen müssen.

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95% Konfidenzintervalle	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-7,458	0,375	<0,001	-8,194	-6,721
Geschlecht Mann	-0,030	0,067	0,654	-0,161	0,101
Packyears (PY)	-0,001	0,003	0,704	-0,007	0,005
BMI (kg/m ²)	0,025	0,006	<0,001	0,013	0,036
Rauchintensität (PY/J)	0,067	0,118	0,573	-0,165	0,298
Rauchbeginn (J)	0,060	0,008	<0,001	0,043	0,076
Rauchdauer (J)	0,058	0,006	<0,001	0,046	0,071
Ex-Raucher-Zeit (J)	0,062	0,004	<0,001	0,054	0,071

Tabelle 4.2.6: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem FEV₁ Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren unter Weglassung des Alters als Prädiktor. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

4.2.3. KCO als abhängige Variable

Eine analoge Auswertung für den Z-Score von KCO (GLI) als abhängiger Variablen ergab signifikante Abhängigkeiten von Geschlecht, BMI, FEV₁ und ITGV, darüber hinaus aber auch von der Ex-Raucher-Zeit (p=0,003) (Tabelle 4.2.7).

Eine Zunahme der Ex-Raucherzeit um 20 Jahre ging gemäß dem entsprechenden Regressionskoeffizienten mit einer Verbesserung des Z-Score für KCO um 0,52 einher. Verwendete man RV/TLC statt ITGV als Prädiktor, blieb die Abhängigkeit für die Ex-Raucher-Zeit ($p=0,004$) bestehen (Tabelle 4.2.8).

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-3,681	0,750	<0,001	-5,153	-2,210
Geschlecht Mann	0,436	0,096	<0,001	0,247	0,625
Packyears (PY)	-0,005	0,005	0,236	-0,014	,004
Alter (J)	-0,012	0,009	0,190	-0,031	0,006
BMI (kg/m ²)	0,101	0,009	<0,001	0,083	0,118
Rauchintensität (PY/J)	0,112	0,170	0,508	-0,220	0,445
Rauchbeginn (J)	0,009	0,014	0,526	-0,019	0,037
Ex-Raucher-Zeit (J)	0,026	0,009	0,003	0,009	0,043
ITGV Z-Scores	-0,122	0,026	<0,001	-0,172	-0,072
FEV ₁ Z-Score (GLI)	0,364	0,050	<0,001	0,265	0,462
ABI	-0,074	0,315	0,814	-0,692	0,544

Tabelle 4.2.7: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hierbei wurde der Z-Score von ITGV als Prädiktor verwendet (vergleiche Tabelle 4.2.8). SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-3,749	0,756	<0,001	-5,232	-2,265
Geschlecht Mann	0,509	0,101	<0,001	0,311	0,707
Packyears (PY)	-0,005	0,005	0,257	-0,014	0,004
Alter (J)	-0,020	0,010	0,053	-0,039	0,000
BMI (kg/m ²)	0,113	0,009	<0,001	0,096	0,130
Rauchintensität (PY /J)	0,097	0,171	0,571	-0,239	0,433
Rauchbeginn (J)	0,008	0,014	0,560	-0,020	0,036
Ex-Raucher-Zeit (J)	0,026	0,009	0,004	0,008	0,043
RV/TLC	1,034	0,620	0,096	-0,183	2,250
FEV ₁ Z-Score (GLI)	0,573	0,064	<0,001	0,447	0,698
ABI	-0,163	0,317	0,608	-0,785	0,459

Tabelle 4.2.8: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren (vergleiche Tabelle 4.2.7). SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Die gleiche Analyse erfolgte für KCO als abhängige Variable; diesmal wurde der Rauchbeginn weggelassen, ohne dass Änderungen der Abhängigkeiten auftraten (siehe Tabelle 4.2.9).

	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95% Konfidenzintervalle	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-2,765	0,788	<0,001	-4,312	-1,218
Geschlecht Mann	-0,501	0,100	<0,001	-0,696	-0,305
Packyears (PY)	-0,007	0,004	0,080	-0,014	0,001
Alter (J)	-0,017	0,009	0,058	-0,034	0,001
BMI (kg/m²)	0,113	0,009	<0,001	0,096	0,130
Rauchintensität (PY/J)	0,147	0,148	0,320	-0,143	0,437
Ex-Raucher-Zeit (J)	0,023	0,008	0,003	0,008	0,038
RV/TLC	1,033	0,620	0,096	-0,183	2,249
FEV₁ Z-Score (GLI)	0,573	0,064	<0,001	0,447	0,698
ABI	-0,157	0,317	0,620	-0,779	0,464

Tabelle 4.2.9: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Diesmal wurde auf den Prädiktor Rauchbeginn verzichtet. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Diese Beobachtungen bestätigten die Vermutung, dass die Zeitdauer, über die hin ein Patient nicht mehr rauchte (Ex-Raucher-Zeit), auf die Gefäßfunktion und den Gasaustausch positive Effekte hatte. Dieser Effekt war für ABI und KCO konsistent. Anhand dieser Beobachtungsdaten ist es nicht klar, ob es sich um einen Erholungseffekt handelte oder ob diejenigen Patienten, die vor längerer Zeit mit dem Rauchen aufgehört hatten, zu diesem Zeitpunkt aufgrund kürzerer Rauchdauer bessere (weniger verschlechterte) Werte von ABI und KCO aufwiesen. Die Möglichkeit der Erholung erscheint plausibel, da keinerlei Abhängigkeit von der Rauchintensität sowie der Kumulativbelastung im Sinne von Packyears bestand und die Altersabhängigkeit der Variablen durch die Verwendung von Z-Scores so präzise als möglich berücksichtigt wurde.

4.2.4. RV/TLC als abhängige Variable

Eine analoge Analyse erfolgte für RV/TLC als Indikator von Lungenüberblähung bzw. trapped air. In dieser Analyse wurde ITGV wegen seiner engen Beziehung zur RV/TLC nicht berücksichtigt. Hierbei fand sich eine signifikante (jeweils $p < 0,001$) Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und FEV₁-Z-Score, nicht jedoch von der Ex-Raucher-Zeit ($p = 0,866$) (Tabelle 4.2.10). Der Befund, dass RV/TLC bei Ex-Rauchern nicht von der Ex-Raucher-Zeit abhing, steht in Übereinstimmung mit dem entsprechenden Befund für FEV₁. Da RV/TLC die

mechanischen Verhältnisse in der Lungenperipherie widerspiegelt, unterstützt diese Beobachtung die Vermutung, dass die Verbesserung in KCO auf eine Verbesserung der mikrovaskulären Gefäßfunktion zurückging. Dies warf die Frage auf, wie die entsprechenden Beziehungen bei Aktivrauchern ausfielen.

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	0,009	0,036	0,809	-0,062	0,079
Geschlecht Mann	-0,046	0,005	<0,001	-0,055	-0,037
Packyears (PY)	0,000	0,000	0,435	-0,001	0,000
Alter (J)	0,006	0,000	<0,001	0,005	0,006
BMI (kg/m ²)	0,000	0,000	0,282	-0,001	0,000
Rauchintensität (PY/J)	0,007	0,008	0,398	-0,009	0,023
Rauchbeginn (J)	-3.908*10 ⁻⁵	0,001	0,954	-0,001	0,001
Ex-Raucher-Zeit (J)	7,084*10 ⁻⁵	0,000	0,866	-0,001	0,001
FEV ₁ Z-Score (GLI)	-0,078	0,002	<0,001	-0,082	-0,074
KCO Z-Score (GLI)	0,002	0,001	0,096	0,000	0,005
ABI	-0,012	0,015	0,436	-0,041	0,018

Tabelle 4.2.10: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit RV/TLC als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

4.3. Abhängigkeiten innerhalb der Gruppe der Aktivraucher

4.3.1. ABI als abhängige Variable

Bestimmte man die Abhängigkeit des ABI von den Prädiktoren, wie sie auch bei der Analyse der Ex-Raucher Verwendung fanden, allerdings naturgemäß ohne Einschluss der Ex-Raucher-Zeit, so fanden sich signifikante Abhängigkeiten von FEV₁ und Alter. Keine Beziehung bestand zur Rauchintensität und den Packyears. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.3.1 gezeigt. Sie hingen nicht davon ab, ob statt ITGV, wie in Tabelle 4.3.1, der Quotient RV/TLC als Prädiktor verwendet wurde (Tabelle 4.3.2). Das Fehlen einer

Abhängigkeit von Rauchintensität und Packyears ging mit den entsprechenden Beobachtungen bei Ex-Rauchern konform (siehe 4.2.1 und 4.2.2). Im Unterschied dazu fand sich keine Beziehung zum Geschlecht oder zu ITGV.

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	1,450	0,104	<0,001	1,245	1,655
Geschlecht Mann	-0,011	0,014	0,450	-0,039	0,017
Packyears (PY)	0,000	0,002	0,789	-0,004	0,003
Alter (J)	-0,003	0,002	0,049	-0,007	-1,114*10 ⁻⁵
BMI (kg/m ²)	-0,001	0,001	0,413	-0,004	0,002
Rauchintensität (PY/J)	0,007	0,074	0,926	-0,138	0,152
Rauchbeginn (J)	0,002	0,002	0,352	-0,002	0,006
Ex-Raucher-Zeit (J)	entfällt				
ITGV Z-Score	0,005	0,005	0,324	-0,004	0,014
FEV ₁ Z-Score (GLI)	0,019	0,007	0,011	0,004	0,033
KCO Z-Score (GLI)	0,005	0,004	0,283	-0,004	0,013

Tabelle 4.3.1: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren (vergleiche Tabelle 4.3.2). SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	1,454	0,105	<0,001	1,249	1,660
Geschlecht Mann	-0,006	0,015	0,665	-0,035	0,022
Packyears (PY)	-0,001	0,002	0,751	-0,004	0,003
Alter (J)	-0,004	0,002	0,033	-0,007	0,000
BMI (kg/m ²)	-0,001	0,001	0,284	-0,004	0,001
Rauchintensität (PY/J)	0,009	0,074	0,907	-0,137	0,154
Rauchbeginn (J)	0,002	0,002	0,368	-0,002	0,006
Ex-Raucher-Zeit (J)	entfällt				
RV/TLC	0,098	0,096	0,308	-0,090	0,286
FEV ₁ Z-Score (GLI)	0,023	0,009	0,013	0,005	0,041
KCO Z-Score (GLI)	0,004	0,004	0,381	-0,005	0,013

Tabelle 4.3.2: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Statt ITGV (siehe Tabelle 4.3.1) wurde der Quotient RV/TLC als Prädiktor verwendet. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

4.3.2. FEV₁ als abhängige Variable

Die analoge Analyse wurde für FEV₁ als abhängiger Variablen durchgeführt. Hier zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit von Alter, BMI, ABI sowie KCO und ITGV als Z-Score. Diese Ergebnisse sind in der Tabelle 4.3.3 zu sehen. Wurde RV/TLC statt ITGV verwendet, ergab sich ein ähnliches Ergebnis (Tabelle 4.3.4). Wichtig ist, dass auch hier weder Rauchintensität noch Packyears als signifikante Prädiktoren bei den Aktivrauchern auftraten.

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-4,238	0,848	<0,001	-5,906	-2,570
Geschlecht Mann	-0,155	0,098	0,116	-0,348	0,038
Packyears (PY)	0,003	0,012	0,816	-0,020	0,025
Alter (J)	0,025	0,012	0,037	0,002	0,049
BMI (kg/m ²)	-0,021	0,009	0,024	-0,039	-0,003
Rauchintensität (PY/J)	0,127	0,507	0,803	-0,871	1,124
Rauchbeginn (J)	0,025	0,014	0,086	-0,004	0,053
Ex-Raucher-Zeit (J)	entfällt				
ITGV Z-Score	-0,203	0,030	<0,001	-0,262	-0,144
KCO Z-Score (GLI)	0,141	0,030	<0,001	0,083	0,199
ABI	0,873	0,343	0,011	0,198	1,548

Tabelle 4.3.3: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem FEV₁ Z-Score GLI als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren (vergleiche Tabelle 4.3.4). SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-2,054	0,682	0,003	-3,396	-0,713
Geschlecht Mann	-0,369	0,077	<0,001	-0,519	-0,218
Packyears (PY)	0,004	0,009	0,687	-0,014	0,022
Alter (J)	0,046	0,010	<0,001	0,027	0,064
BMI (kg/m ²)	-0,016	0,007	0,026	-0,030	-0,002
Rauchintensität (PY/J)	-0,013	0,399	0,974	-0,798	0,772
Rauchbeginn (J)	0,015	0,011	0,200	-0,008	0,037
Ex-Raucher-Zeit	entfällt				
RV/TLC	-6,851	0,386	<0,001	-7,609	-6,093
KCO Z-Score (GLI)	0,127	0,023	<0,001	0,081	0,172
ABI	0,674	0,270	0,013	0,143	1,206

Tabelle 4.3.4: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem FEV₁ Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Statt ITGV (siehe Tabelle 4.3.3) wurde der Quotient RV/TLC als Prädiktor verwendet. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

4.3.3. KCO als abhängige Variable

Wenn man KCO als abhängige Variable wählte, fanden sich signifikante Korrelationen mit BMI, Geschlecht und FEV₁, wie in Tabelle 4.3.5 gezeigt. Wurde statt ITGV der Quotient RV/TLC verwendet, war das Ergebnis analog (Tabelle 4.3.6). Auch für KCO waren Rauchintensität und Packyears bei Aktivrauchern keine signifikanten Prädiktoren.

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-2,893	1,442	0,045	-5,728	-0,059
Geschlecht Mann	0,435	0,162	0,007	0,118	0,753
Packyears (PY)	0,003	0,019	0,871	-0,034	0,041
Alter (J)	-0,022	0,020	0,286	-0,061	0,018
BMI (kg/m²)	0,063	0,015	<0,001	0,033	0,093
Rauchintensität (PY/J)	-0,053	0,840	0,949	-1,706	1,599
Rauchbeginn (J)	-0,012	0,024	0,608	-0,060	0,035
Ex-Raucher-Zeit (J)	entfällt				
ITGV Z-Score	-0,078	0,052	0,134	-0,181	0,024
FEV₁ Z-Score (GLI)	0,386	0,081	<0,001	0,226	0,546
ABI	0,615	0,573	0,283	-0,511	1,741

Tabelle 4.3.5: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-3,347	1,437	0,020	-6,171	-0,522
Geschlecht Mann	0,476	0,164	0,004	0,154	0,798
Packyears (PY)	0,001	0,019	0,959	-0,036	0,038
Alter (J)	-0,031	0,021	0,138	-0,071	0,010
BMI (kg/m ²)	0,074	0,014	<0,001	0,046	0,102
Rauchintensität (PY/J)	0,064	0,837	0,939	-1,582	1,710
Rauchbeginn (J)	-0,014	0,024	0,547	-0,061	0,033
Ex-Raucher-Zeit (J)	entfällt				
RV/TLC	2,061	1,080	0,057	-0,063	4,184
FEV ₁ Z-Score (GLI)	0,557	0,102	<0,001	0,357	0,757
ABI	0,500	0,570	0,381	-0,621	1,621

Tabelle 4.3.6: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hier wurde, verglichen mit Tabelle 4.3.5, ITGV ersetzt durch den Quotienten RV/TLC. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

4.3.4. RV/TLC als abhängige Variable

Für RV/TLC sind die Ergebnisse in Tabelle 4.3.7 dargestellt. ITGV wurde wegen seiner engen Beziehung zur RV/TLC nicht berücksichtigt. Es fand sich eine signifikante (jeweils $p < 0,001$) Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und FEV₁-Z-Score, zusätzlich von BMI ($p = 0,004$). Bis auf den BMI waren somit die Abhängigkeiten die gleichen wie in der Gruppe der Ex-Raucher (siehe Tabelle 4.2.10).

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	0,130	0,067	0,052	-0,001	0,262
Geschlecht Mann	-0,033	0,008	<0,001	-0,048	-0,018
Packyears (PY)	0,001	0,001	0,482	-0,001	0,002
Alter	0,004	0,001	<0,001	0,003	0,006
BMI	-0,002	0,001	0,004	-0,003	-0,001
Rauchintensität (PY/J)	-0,030	0,039	0,437	-0,107	0,046
Rauchbeginn (J)	0,000	0,001	0,721	-0,002	0,003
Ex-Raucher-Zeit (J)	entfällt				
FEV ₁ Z-Score (GLI)	-0,065	0,004	<0,001	-0,072	-0,058
KCO Z-Score (GLI)	0,004	0,002	0,057	0,000	0,009
ABI	0,027	0,026	0,308	-0,025	0,079

Tabelle 4.3.7: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem Quotienten RV/TLC als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

4.4. Vergleich der Abhängigkeiten bei Ex-Rauchern und Aktivrauchern

4.4.1. ABI als abhängige Variable

Diesmal erfolgte die Bestimmung der Abhängigkeit des ABI von denjenigen Prädiktoren bei allen Patienten (Aktivraucher und Ex-Raucher), die auch bei der Analyse der Ex-Raucher oder Aktivraucher Verwendung fanden (Tabelle 4.2.1. sowie Tabelle 4.3.1). Es fanden sich im Fall des ABI signifikante Abhängigkeiten von Raucherstatus, Packyears, Alter, Rauchintensität, BMI, ITGV und FEV₁. Die Daten sind in der Tabelle 4.4.1 gezeigt. Wurde statt ITGV der Quotient RV/TLC verwendet, fand sich ein ähnliches Ergebnis (Tabelle 4.4.2). Der Raucherstatus ging derart ein, dass bei einem Ex-Raucher verglichen mit einem Aktivraucher der ABI im Mittel um 0,026 Einheiten höher lag. Vergleicht man dies mit dem gemeinsamen Koeffizienten für das Alter, so entspricht das einem Altersunterschied von ca. 12,5 Jahren, um den die Ex-Raucher in dieser Hinsicht „jünger“ als die Aktivraucher waren.

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	1,398	0,042	<0,001	1,316	1,480
Geschlecht Mann	0,011	0,008	0,149	-0,004	0,026
Packyears (PY)	-0,001	0,000	<0,001	-0,001	0,000
Alter (J)	-0,002	0,001	<0,001	-0,003	-0,001
BMI (kg/m ²)	-0,002	0,001	0,029	-0,003	0,000
Rauchintensität (PY/J)	0,030	0,009	0,001	0,012	0,049
Rauchbeginn (J)	0,0001	0,001	0,895	-0,002	0,002
ITGV Z-Score (GLI)	0,005	0,002	0,011	0,001	0,009
FEV ₁ Z-Score (GLI)	0,019	0,004	<0,001	0,011	0,026
KCO Z-Score (GLI)	0,001	0,002	0,606	-0,003	0,006
Ex-Raucher vs. Aktivraucher	0,026	0,009	0,005	0,008	0,044

Tabelle 4.4.1: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel. Diese Tabelle ist gleich Tabelle 4.1.9 und wird zwecks bequemerer Vergleichbarkeit mit den anderen Tabellen hier reproduziert

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	1,409	0,042	<0,001	1,328	1,491
Geschlecht Mann	0,010	0,008	0,182	-0,005	0,026
Packyears (PY)	-0,001	0,000	<0,001	-0,001	-0,001
Alter (J)	-0,002	0,001	<0,001	-0,003	-0,001
BMI (kg/m ²)	-0,002	0,001	0,003	-0,003	-0,001
Rauchintensität (PY/J)	0,031	0,009	0,001	0,012	0,049
Rauchbeginn (J)	0,000	0,001	0,870	-0,002	0,002
RV/TLC	-0,005	0,049	0,924	-0,100	0,091
FEV ₁ Z-Score (GLI)	0,014	0,005	0,006	0,004	0,024
KCO Z-Score (GLI)	0,000	0,002	0,848	-0,004	0,005
Ex-Raucher vs. Aktivraucher	0,025	0,009	0,006	0,007	0,043

Tabelle 4.4.2: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hier wurde, verglichen mit Tabelle 4.4.1, ITGV ersetzt durch den Quotienten RV/TLC. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel. Diese Tabelle ist gleich Tabelle 4.1.10 und wird zwecks bequemerer Vergleichbarkeit mit den anderen Tabellen hier reproduziert

4.4.2. FEV₁ als abhängige Variable

In analoger Weise ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wenn FEV₁ als abhängige Variable gewählt wurde, in dem Sinne, dass der Z-Score von FEV₁ in der Gruppe der Aktivraucher signifikant ($p < 0,001$) besser war. Das Ergebnis ist in Tabelle 4.4.3 dargestellt und war nicht davon abhängig, ob statt ITGV der Quotient RV/TLC gewählt wurde (Tabelle 4.4.4). Das scheinbar paradoxe Ergebnis (negative Korrelation des FEV₁ mit dem Raucherstatus) erklärt sich, wenn man die Abhängigkeit vom Alter einrechnet. Gemäß dem (gemeinsamen) Alterskoeffizienten entsprach der Unterschied zwischen den Gruppen einem Altersunterschied von ca. 12 Jahren, so als ob die Aktivraucher ca. 12 Jahre jünger wären, obgleich sie tatsächlich nur ca. 4 Jahre jünger waren.

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-4,476	0,327	<0,001	-5,118	-3,834
Geschlecht Mann	-0,101	0,048	0,035	-0,195	-0,007
Packyears (PY)	0,001	0,001	0,623	-0,002	0,004
Alter (J)	0,040	0,003	<0,001	0,034	0,046
BMI (kg/m ²)	-0,022	0,005	<0,001	-0,031	-0,013
Rauchintensität (PY/J)	0,044	0,060	0,468	-0,074	0,161
Rauchbeginn (J)	0,008	0,006	0,189	-0,004	0,019
ITGV Z-Score (GLI)	-0,247	0,012	<0,001	-0,271	-0,224
KCO Z-Score (GLI)	0,129	0,014	<0,001	0,101	0,156
ABI	0,755	0,159	<0,001	0,444	1,066
Ex-Raucher vs. Aktivraucher	-0,486	0,056	<0,001	-0,596	-0,375

Tabelle 4.4.3: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem FEV₁ Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P=Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-2,448	0,264	<0,001	-2,966	-1,929
Geschlecht Mann	-0,360	0,038	<0,001	-0,434	-0,285
Packyears (PY)	0,000	0,001	0,862	-0,002	0,002
Alter (J)	0,060	0,002	<0,001	0,055	0,065
BMI (kg/m ²)	-0,008	0,004	0,032	-0,015	-0,001
Rauchintensität (PY/J)	0,051	0,047	0,282	-0,042	0,143
Rauchbeginn (J)	0,003	0,005	0,475	-0,006	0,012
RV/TLC	-6,940	0,168	<0,001	-7,269	-6,611
KCO Z-Score (GLI)	0,120	0,011	<0,001	0,099	0,142
ABI	0,342	0,125	0,006	0,098	0,587
Ex-Raucher vs. Aktivraucher	-0,403	0,044	<0,001	-0,490	-0,316

Tabelle 4.4.4: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem FEV₁ Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hier wurde, verglichen mit Tabelle 4.4.3, ITGV ersetzt durch den Quotienten RV/TLC. SE = Standardfehler des Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Das Alter, in dem das Rauchen begonnen wurde, hatte sich bislang niemals als signifikanter Prädiktor gezeigt. Interessant wäre auch die Gesamtdauer des Nikotinkonsums in Jahren, zusätzlich zu den Packyears.

Allerdings ist das Alter des Rauchbeginns über das Lebensalter zumindest bei den Aktivrauchern direkt von der Dauer des Rauchens abhängig, daher können nicht alle drei in einer Regressionsanalyse mitgeführt werden. Aus diesem Grunde wurde die Regressionsanalyse wiederholt, indem der Beginn des Rauchens (Alter des Rauchbeginns) durch die Gesamtdauer des Nikotinkonsums (Rauchdauer in Jahren) als Prädiktor ersetzt wurde. In diesem Falle zeigte der Z-Score von FEV₁ als abhängige Variable signifikante Abhängigkeiten von folgenden Prädiktoren: Geschlecht, Alter, RV/TLC, KCO, ABI, sowie dem Raucherstatus (Tabelle 4.4.5). Der BMI spielte nur eine untergeordnete Rolle.

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-2,318	0,278	<0,001	-2,864	-1,771
Geschlecht Mann	-0,364	0,038	<0,001	-0,438	-0,291
Packyears (PY)	0,001	0,002	0,477	-0,002	0,005
Alter (J)	0,062	0,003	<0,001	0,057	0,066
BMI (kg/m ²)	-0,007	0,004	0,035	-0,014	-0,001
Rauchintensität (PY/J)	-0,008	0,073	0,916	-0,151	0,136
Rauchdauer (J)	-0,004	0,004	0,250	-0,011	0,003
RV/TLC	-6,938	0,168	<0,001	-7,267	-6,609
KCO Z-Score (GLI)	0,119	0,011	<0,001	0,098	0,141
ABI	0,333	0,125	0,008	0,088	0,577
Ex-Raucher vs. Aktivraucher	-0,429	0,049	<0,001	-0,526	-0,333

Tabelle 4.4.5: Ergebnisse der Regressionsanalyse mit dem FEV₁ Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel. Hierbei ist im Vergleich zu den Tabellen 4.4.3 und 4.4.4 der Rauchbeginn durch die Rauchdauer ersetzt

4.4.3. KCO als abhängige Variable

Der Z-Score von KCO wurde in analoger Weise analysiert; die Ergebnisse sind in Tabelle 4.4.6 gezeigt. Unter Berücksichtigung der genannten Kovariaten fand sich, dass die Ex-Raucher im Z-Score einen besseren KCO-Wert aufwiesen (positive Korrelation). Verglichen mit dem Effekt des Alters war der Effekt des Raucherstatus beträchtlich, und zwar im Sinne einer Verschlechterung von KCO bei Aktivrauchern. Somit fanden sich für FEV₁ (siehe Tabelle 4.4.3) und KCO entgegengesetzte Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die relative Verbesserung in FEV₁ verweist auf einen möglicherweise durch Symptome bedingten Auswahleffekt, die Verschlechterung in KCO auf die Induktion eines Lungenemphysems. Wurde statt des Quotienten RV/TLC der Parameter ITGV verwendet, fand sich ein ähnliches Ergebnis (Tabelle 4.4.7). Andererseits waren die Werte von TLCO nicht zwischen den Gruppen verschieden (Tabelle 4.4.8), mit und ohne die beschriebene Adjustierung.

Darin äußerte sich vermutlich die Tatsache, dass die Verschlechterung in der Gasaufnahmefähigkeit pro Liter alveoläres Volumen durch ein vergrößertes alveoläres Volumen, das dem besseren Wert von FEV₁ entsprach, kompensiert wurde. Die Vermutung, dass es sich um den Grad der Lungenbelüftung und nicht

um die plethysmographisch messbaren Lungenvolumina handelt, wurde durch die Ergebnisse bestätigt, die sich für ITGV und RV/TLC ergaben. Aktivraucher zeigten bei Berücksichtigung der Kovariaten eine geringfügige Erhöhung von RV/TLC ($p < 0,001$, siehe Tabelle 4.4.9). Sie zeigten ebenfalls eine geringfügige Erhöhung des Z-Scores von ITGV ($p = 0,036$; Tabelle nicht gezeigt). Zur weiteren Überprüfung der Diffusionskapazität wurden die Werte von Hb zwischen den Gruppen verglichen. Hierbei fand sich eine geringfügige Erhöhung von Hb um 0,28 g/dl ($p = 0,001$) bei den Aktivrauchern verglichen mit den Ex-Rauchern (Tabelle 4.4.12), gleichzeitig bestanden keine signifikanten Unterschiede in PaO₂ oder Sauerstoffsättigung (Tabellen 4.4.10 und 4.4.11). Diese Ergebnisse machen unwahrscheinlich, dass der Unterschied in KCO durch einen Unterschied in Hb erklärt werden kann.

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-4,353	0,593	<0,001	-5,517	-3,190
Geschlecht Mann	0,517	0,086	<0,001	0,349	0,685
Packyears (PY)	-0,015	0,003	<0,001	-0,020	-0,010
Alter (J)	-0,005	0,006	0,408	-0,018	0,007
BMI (kg/m ²)	0,102	0,007	<0,001	0,087	0,116
Rauchintensität (PY/J)	0,503	0,104	<0,001	0,299	0,707
Rauchbeginn (J)	-0,018	0,010	0,074	-0,038	0,002
RV/TLC	1,365	0,537	0,011	0,312	2,417
FEV ₁ Z-Score (GLI)	0,595	0,054	<0,001	0,489	0,700
ABI	0,053	0,277	0,848	-0,491	0,597
Ex-Raucher vs. Aktivraucher	0,303	0,101	0,003	0,106	0,500

Tabelle 4.4.6: Ergebnisse der Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-4,151	0,590	<0,001	-5,308	-2,993
Geschlecht Mann	0,449	0,082	<0,001	0,288	0,611
Packyears (PY)	-0,016	0,003	<0,001	-0,021	-0,011
Alter (J)	0,003	0,006	0,586	-0,008	0,014
BMI (kg/m ²)	0,090	0,008	<0,001	0,074	0,105
Rauchintensität (PY/J)	0,519	0,103	<0,001	0,317	0,722
Rauchbeginn (J)	-0,017	0,010	0,096	-0,037	0,003
ITGV Z-Score	-0,116	0,023	<0,001	-0,161	-0,071
FEV ₁ Z-Score (GLI)	0,386	0,042	<0,001	0,302	0,469
ABI	0,142	0,276	0,606	-0,400	0,685
Ex-Raucher vs. Aktivraucher	0,245	0,100	0,014	0,049	0,440

Tabelle 4.4.7: Ergebnisse der Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hier wurde, verglichen mit Tabelle 4.4.6, RV/TLC ersetzt durch den ITGV. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-2,373	0,823	0,004	-3,987	-0,760
Geschlecht Mann	1,339	0,119	<0,001	1,105	1,572
Packyears (PY)	-0,013	0,004	<0,001	-0,019	-0,006
Alter (J)	-0,028	0,009	0,002	-0,046	-0,011
BMI (kg/m ²)	0,095	0,010	<0,001	0,075	0,116
Rauchintensität (PY/J)	0,426	0,144	0,003	0,144	0,709
Rauchbeginn (J)	-0,016	0,014	0,253	-0,044	0,012
RV/TLC	0,027	0,744	0,971	-1,433	1,487
FEV ₁ Z-Score (GLI)	1,093	0,075	<0,001	0,947	1,240
ABI	0,391	0,385	0,309	-0,363	1,145
Ex-Raucher vs. Aktivraucher	0,013	0,140	0,927	-0,261	0,287

Tabelle 4.4.8: Ergebnisse der Regressionsanalyse mit dem TLCO Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	0,057	0,028	0,043	0,002	0,112
Geschlecht Mann	-0,043	0,004	<0,001	-0,051	-0,036
Packyears (PY)	0,000	0,000	0,231	0,000	9,135*10 ⁻⁵
Alter (J)	0,005	0,000	<0,001	0,005	0,006
BMI (kg/m ²)	-0,001	0,000	0,009	-0,002	0,000
Rauchintensität (PY/J)	0,006	0,005	0,217	-0,004	0,016
Rauchbeginn (J)	3,060*10 ⁻⁵	0,000	0,949	-0,001	0,001
FEV ₁ Z-Score (GLI)	-0,075	0,002	<0,001	-0,078	-0,071
KCO Z-Score (GLI)	0,003	0,001	0,011	0,001	0,005
ABI	-0,001	0,013	0,924	-0,027	0,024
Ex-Raucher vs. Aktivraucher	-0,021	0,005	<0,001	-0,030	-0,012

Tabelle 4.4.9: Ergebnisse der Regressionsanalyse mit RV/TLC als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	93,60	3,143	<0,001	87,437	99,766
Geschlecht Mann	-1,252	0,436	0,004	-21,07	-0,397
Packyears (PY)	-0,023	0,013	0,078	-0,050	0,003
Alter (J)	-0,200	0,030	<0,001	-0,258	-0,141
BMI (kg/m ²)	-0,313	0,042	<0,001	-0,396	-0,231
Rauchintensität (PY/J)	1,286	0,544	0,018	0,220	2,352
Rauchbeginn (J)	-0,068	0,054	0,204	-0,174	0,037
ITGV Z-Score	-0,124	0,121	0,307	-0,361	0,114
FEV ₁ Z-Score (GLI)	1,299	0,228	<0,001	0,853	1,746
KCO Z-Score (GLI)	0,839	0,132	<0,001	0,580	1,097
ABI	1,554	1,450	0,284	-1,290	4,397
Ex-Raucher vs. Aktivraucher	-0,112	0,523	0,831	-1,138	0,915

Tabelle 4.4.10: Ergebnisse der Regressionsanalyse mit dem PaO₂ (mmHg) als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. SE = Standardfehler des Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	101,2	0,980	<0,001	99,28	103,1
Geschlecht Mann	-0,433	0,136	0,002	-0,700	-0,166
Packyears (PY)	-0,007	0,004	0,107	-0,015	0,001
Alter (J)	-0,044	0,009	<0,001	-0,062	-0,026
BMI (kg/m²)	-0,094	0,013	<0,001	-0,120	-0,068
Rauchintensität (PY/J)	0,354	0,169	0,037	0,022	0,685
Rauchbeginn (J)	-0,034	0,017	0,043	-0,067	-0,001
ITGV Z-Score	-0,037	0,038	0,333	-0,111	0,038
FEV₁ Z-Score (GLI)	0,309	0,071	<0,001	0,170	0,448
KCO Z-Score (GLI)	0,281	0,042	<0,001	0,199	0,362
ABI	0,596	0,452	0,187	-0,290	1,483
Ex-Raucher vs. Aktivraucher	-0,240	0,163	0,142	-0,561	0,081

Tabelle 4.4.11: Ergebnisse der Regressionsanalyse mit der Sauerstoffsättigung als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. SE = Standardfehler des Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	15,07	0,497	<0,001	14,094	16,044
Geschlecht Mann	1,048	0,069	<0,001	0,913	1,183
Packyears (PY)	0,000	0,002	0,939	-0,004	0,004
Alter (J)	-0,021	0,005	<0,001	-0,031	-0,012
BMI (kg/m ²)	0,009	0,007	0,206	-0,005	0,022
Rauchintensität (PY/J)	-0,048	0,086	0,577	-0,216	0,120
Rauchbeginn (J)	-0,004	0,008	0,632	-0,021	0,013
ITGV Z-Score	0,044	0,019	0,021	0,007	0,082
FEV ₁ Z-Score (GLI)	-0,011	0,036	0,751	-0,082	0,059
KCO Z-Score (GLI)	0,019	0,021	0,370	-0,022	0,060
ABI	0,312	0,229	0,172	-0,136	0,761
Ex-Raucher vs. Aktivraucher	-0,281	0,083	0,001	-0,443	-0,119

Tabelle 4.4.12: Ergebnisse der Regressionsanalyse mit dem Hämoglobin-Wert als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. SE = Standardfehler des Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

4.4.4. 6-Minuten-Gehtest als abhängige Variable

Der 6-Minuten-Gehtest ist bei der COPD informativ als integrative Variable. In diese gehen bekanntermaßen Einschränkungen sowohl der Lungenfunktion als auch der Gefäßfunktion, ferner das Alter ein. Dies wurde in der vorliegenden Analyse bestätigt. Interessant waren die Ergebnisse zum Rauchverhalten. Die Packyears waren eine signifikante Einflussgröße, der aktuelle Status Aktivraucher gegen Ex-Raucher jedoch nicht. Ferner war das Alter des Rauchbeginns signifikant, in dem Sinne, dass bei späterem Rauchbeginn die Gehstrecke geringfügig größer war. Die Ex-Raucher-Zeit konnte in diesen Analysen nicht mitgeführt werden, da sie bei Aktivrauchern definitionsgemäß Null ist und somit effektiv einer kategorialen Trennung der beiden Gruppen gleichkam. Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind in Tabelle 4.4.13 zu sehen. In der vorliegenden Analyse wurde die 6-Minuten-Gehstrecke nicht weiter ausgewertet, da kein signifikanter Zusammenhang mit dem Raucherstatus bestand.

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	863,8	33,9	<0,001	797	930
Geschlecht Mann	15,31	4,87	0,002	5,76	24,9
Packyears (PY)	0,34	0,14	0,018	0,06	0,62
Alter (J)	-3,58	0,36	<0,001	-4,28	-2,88
BMI (kg/m ²)	-5,75	0,44	<0,001	-6,61	-4,88
Rauchintensität (PY/J)	-11,1	5,89	0,059	-22,7	0,42
Rauchbeginn (J)	1,31	0,57	0,022	0,19	2,44
RV/TLC	-176	30,2	<0,001	-235	-116
FEV ₁ Z-Score (GLI)	22,8	3,11	<0,001	16,7	28,9
KCO Z-Score (GLI)	12,2	1,41	<0,001	9,43	14,9
ABI	87,1	15,6	<0,001	56,4	117
Ex-Raucher vs. Aktivraucher	-2,45	5,63	0,663	-13,5	8,60

Tabelle 4.4.13: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem 6-Minuten-Gehtest als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

4.5. Detaillierte Analyse der Ex-Raucher-Zeit

In den obigen Analysen wurden die vielfachen Zusammenhänge zwischen den Lungenfunktionsparametern indirekt analysiert, indem unter den Kovariaten sich immer auch Lungenfunktionsparameter befanden.

In diesem Kapitel werden die Zusammenhänge mit den Charakteristika des Rauchens untersucht, ohne die gleichzeitige Abhängigkeit von der Lungenfunktion einzuführen. Dies hat seinen Grund darin, dass in dem Fall, das Lungenfunktionsgrößen gleichsinnig von Rauchcharakteristika beeinflusst werden, tatsächliche Zusammenhänge mit den Rauchcharakteristika maskiert werden könnten.

Von primären Interesse waren die Zusammenhänge mit der Ex-Raucher-Zeit. In den Abbildungen 4.5.1 bis 4.5.4 sind für den ABI, den Z-Score von KCO, den Z-Score von FEV₁ sowie den Quotienten RV/TLC die Zusammenhänge mit der Ex-Raucher-Zeit illustriert; hierbei sind Männer und Frauen durch unterschiedliche Symbole markiert, um die Geschlechtsunterschiede in den Zusammenhängen zu verdeutlichen.

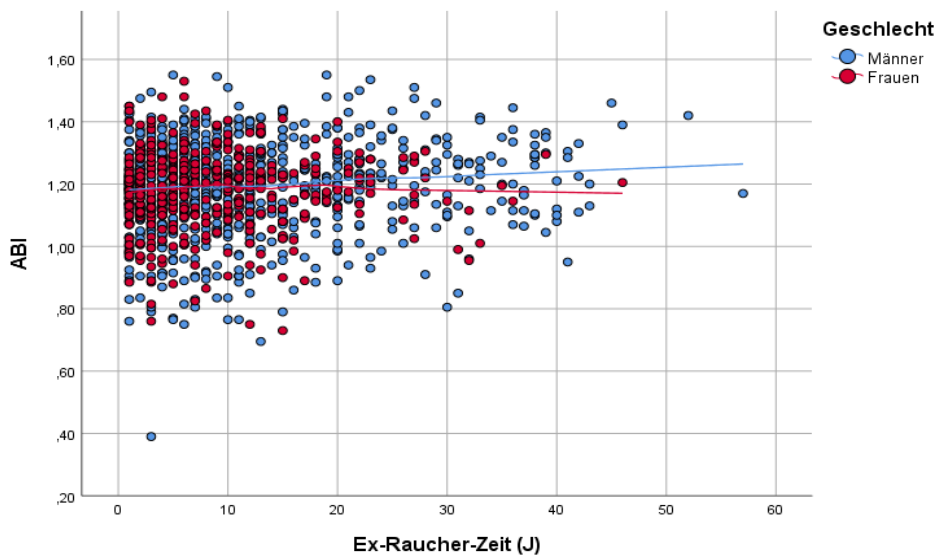


Abbildung 4.5.1: Auftragung des ABI (vertikale Achse) gegen die Ex-Raucher-Zeit (horizontale Achse) für die Gruppe der Ex-Raucher. Ferner sind Regressionsgeraden für die beiden Gruppen eingezeichnet

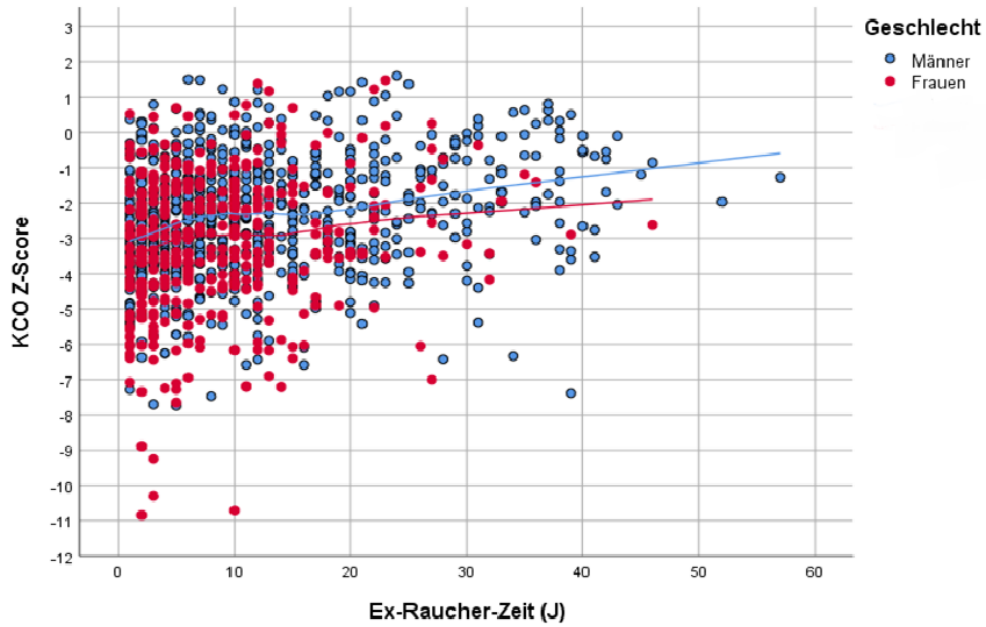


Abbildung 4.5.2: Auftragung des Z-Scores von KCO (vertikale Achse) gegen die Ex-Raucher-Zeit (horizontale Achse) für die Gruppe der Ex-Raucher. Ferner sind Regressionsgeraden für die beiden Gruppen eingezeichnet

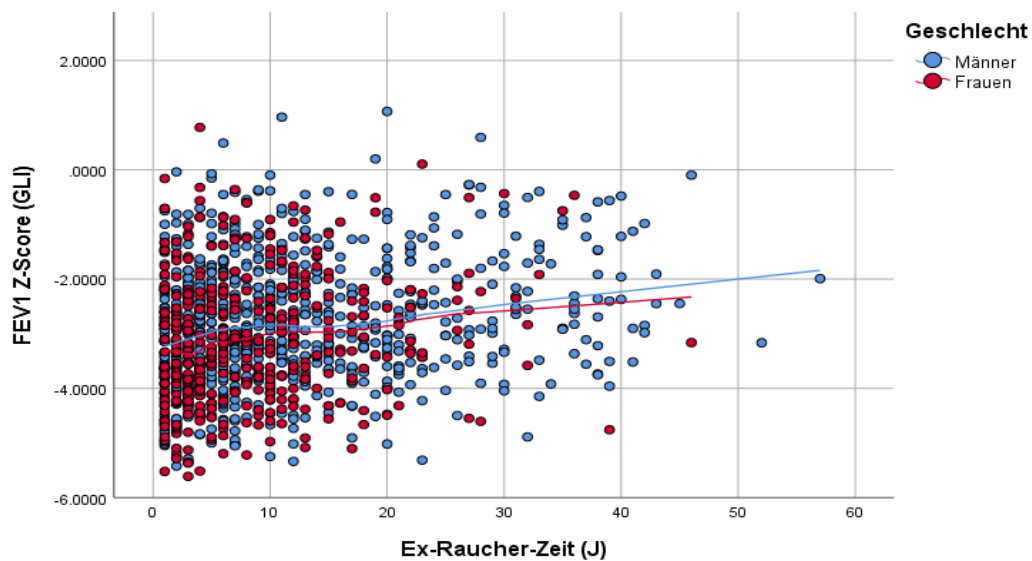


Abbildung 4.5.3: Auftragung des Z-Scores von FEV₁ (vertikale Achse) gegen die Ex-Raucher-Zeit (horizontale Achse) für die Gruppe der Ex-Raucher. Ferner sind Regressionsgeraden für die beiden Gruppen eingezeichnet

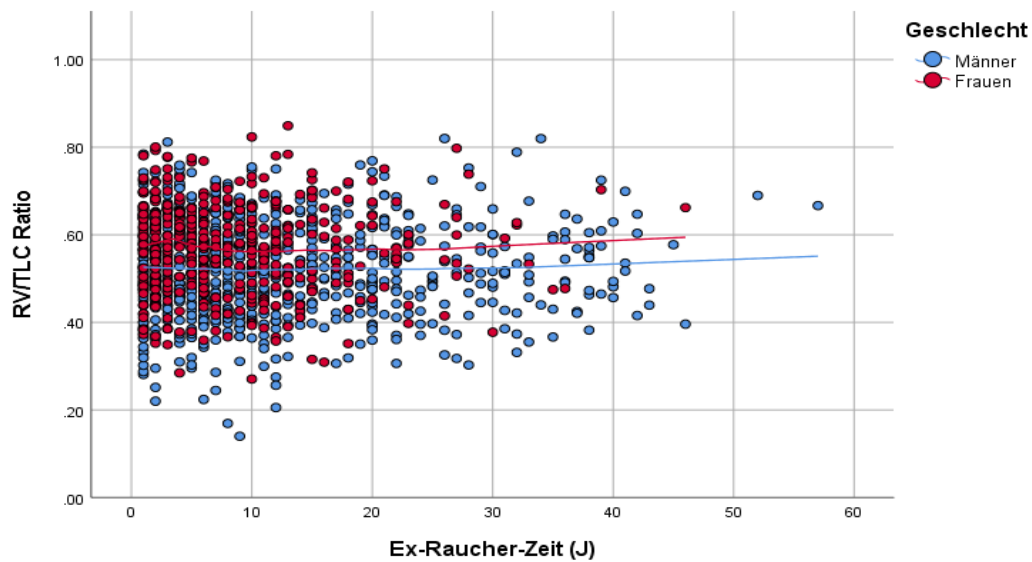


Abbildung 4.5.4: Auftragung des Quotienten RV/TLC (vertikale Achse) gegen die Ex-Raucher-Zeit (horizontale Achse) für die Gruppe der Ex-Raucher. Ferner sind Regressionsgeraden für die beiden Gruppen eingezeichnet

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen ohne die Lungenfunktionsparameter als Kovariate sind in Tabelle 4.5.1 dargestellt.

	Ex-Raucher-Zeit (J)	Packyears (PY)	Rauchbeginn (J)
ABI	***	∅	∅
FEV ₁ Z-Score	(*)	∅	∅
KCO Z-Score	***	(*)	∅
RV/TLC	∅	∅	∅

Tabelle 4.5.1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressionsanalysen bzgl. Ex-Raucher-Zeit und anderer Rauchparameter mit ausgewählten Funktionsparametern bei Ex-Rauchern. (*) $p < 0,10$, *** $p < 0,001$, ∅ $p \geq 0,10$

Die Ergebnisse verdeutlichen für ABI und KCO einen statistisch gesehen starken Zusammenhang mit der Ex-Raucher-Zeit, wenn auch die Variabilität hoch ist. Der Zusammenhang mit der Rauchdauer konnte nur

analysiert werden, wenn das Alter als Prädiktor weggelassen wurde, da die Summe von Rauchbeginn, Rauchdauer und Ex-Raucher-Zeit das Alter ergibt. Die Rauchdauer zeigte für den ABI und für FEV₁ jeweils einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$), jedoch war dieser Effekt aus den genannten Gründen statistisch nicht von dem Effekt des Alters zu unterscheiden.

Dieses Ergebnis warf die Frage auf, inwieweit die Änderungen von ABI und KCO parallel erfolgten. Eine entsprechende Varianzanalyse unter Berücksichtigung der Kovariaten Geschlecht, Packyears, Alter, BMI und ABI ergab jedoch, dass kein signifikanter Zusammenhang bestand ($p=0,236$) (Tabelle 4.5.2). Dies war auch der Fall, wenn der mögliche gemeinsame Prädiktor „Packyears“ weggelassen wurde ($p=0,125$) (Tabelle 4.5.3). Auch bei der Reduktion des Satzes von Prädiktoren auf ein Minimum fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge mit der Zeit des Rauchbeginns.

Daher erfolgten multiple Regressionsanalysen, in denen Rauchdauer und Rauchbeginn als Kovariaten berücksichtigt wurden (siehe Tabellen 4.5.4 und 4.5.5). Diese Beobachtungen verdeutlichten, dass sich in den beiden Messgrößen ABI und KCO, denen die Beteiligung von Gefäßen gemeinsam ist, eine positive Assoziation mit der Zeit, seitdem nicht mehr geraucht wurde, aufzeigen ließ, nicht jedoch für mechanische Parameter wie FEV₁ und RV/TLC. Falls Zusammenhänge mit der Zeit des Rauchbeginns bestanden, waren diese vergleichsweise schwach und dürften nur in einer komplexen Analyse nachweisbar sein, welche die multiple Abhängigkeit der Messgrößen umfassend berücksichtigt. Dies wurde in einer Pfadanalyse versucht (siehe Kapitel 4.6).

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-8,452	0,643	<0,001	-9,713	-7,190
Geschlecht Mann	0,566	0,101	<0,001	0,368	0,763
Packyears (PY)	-0,006	0,001	<0,001	-0,008	-0,003
Alter (J)	0,027	0,006	<0,001	0,016	0,039
BMI (kg/m ²)	0,129	0,009	<0,001	0,111	0,147
ABI	0,397	0,335	0,236	-0,260	1,054

Tabelle 4.5.2: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren (Gruppe der Ex-Raucher). SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-8,654	0,646	<0,001	-9,922	-7,387
Geschlecht Mann	0,496	0,100	<0,001	0,299	0,693
Alter (J)	0,026	0,006	<0,001	0,014	0,037
BMI (kg/m ²)	0,124	0,009	<0,001	0,106	0,142
ABI	0,516	0,336	0,125	-0,144	1,176

Tabelle 4.5.3: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren (Gruppe der Ex-Raucher), diesmal wurden die Packyears weggelassen. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	1,379	0,049	<0,001	1,283	1,475
Geschlecht Mann	0,016	0,011	0,127	-0,005	0,037
Packyears (PY)	-4,230*10 ⁻⁵	0,000	0,765	0,000	0,000
BMI (kg/m ²)	-0,002	0,001	0,047	-0,004	-2,443E-5
Rauchbeginn (J)	-0,002	0,001	0,102	-0,005	0,000
Rauchdauer (J)	-0,003	0,001	<0,001	-0,004	-0,002
Ex-Raucher-Zeit (J)	0,000	0,001	0,627	-0,002	0,001

Tabelle 4.5.4: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem ABI als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren (Gruppe der Ex-Raucher). SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-7,625	0,545	<0,001	-8,695	-6,556
Geschlecht Mann	0,538	0,119	<0,001	0,304	0,772
Packyears (PY)	-0,002	0,002	0,182	-0,005	0,001
BMI (kg/m ²)	0,128	0,010	<0,001	0,107	0,148
Rauchbeginn (J)	0,032	0,014	0,027	0,004	0,060
Rauchdauer (J)	0,005	0,008	0,481	-0,010	0,020
Ex-Raucher-Zeit (J)	0,044	0,008	<0,001	0,029	0,059

Tabelle 4.5.5: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren (Gruppe der Ex-Raucher). SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Die Analyse der einzelnen CAT-Fragen bei Ex-Rauchern erbrachte signifikante Zusammenhänge zwischen Rauchbeginn und CAT-Fragen 4 ($p=0,020$) und 5 ($p=0,031$) sowie dem Gesamt-CAT-Score ($p=0,041$), ferner zwischen Ex-Raucher-Zeit und CAT-Fragen 5 ($p=0,039$), 6 ($p<0,001$) und 8 ($p=0,034$). Die Richtungen der Koeffizienten waren stets so, dass mit zunehmendem Alter des Rauchbeginns sowie mit zunehmender Ex-Raucher-Zeit die CAT-Scores abnahmen.

In analoger Weise wurden die einzelnen CAT-Fragen bei Aktivrauchern analysiert. Hier konnte gezeigt werden, dass die Rauchdauer statistisch signifikant war für die Fragen 1 ($p=0,044$), 3 ($p=0,004$), 7 ($p=0,002$), 8 ($p=0,001$) und den gesamten CAT-Score ($p=0,003$). Ein signifikanter Zusammenhang bestand auch zwischen dem Rauchbeginn und den einzelnen CAT-Fragen 3 ($p=0,007$), 6 ($p=0,045$) und 7 ($p=0,042$) sowie dem Gesamt-CAT-Score ($p=0,046$). In allen Fällen war mit zunehmendem Alter des Rauchbeginns eine Abnahme des Scores zu beobachten. Paradoxerweise war dies für eine zunehmende Dauer des Rauchens auch der Fall, als Indiz dafür, dass vermutlich ein Auswahleffekt vorlag, indem Personen mit geringeren Beschwerden auch länger rauchten.

4.6. Detaillierte Analyse der Zusammenhänge bei Aktivrauchern

Eine analoge Analyse wie für die Ex-Raucher (siehe Tabelle 4.5.1), d.h. ohne Lungenfunktionsparameter als Prädiktoren, erfolgte für die Aktivraucher. Da naturgemäß für diese keine Ex-Raucherzeit definierbar ist, wurde als Prädiktor die Rauchdauer (Zahl der Jahre des Rauchens) zusätzlich zu Geschlecht, BMI, Rauchbeginn und Packyears als Prädiktor verwendet. Das Alter musste als Prädiktor weggelassen werden, da die Summe von Rauchbeginn und Rauchdauer das Alter ergibt. Im Vergleich zu Tabelle 4.5.1 zeigte sich ein unterschiedliches Muster von Abhängigkeiten, indem bei den Aktivrauchern die Rauchdauer nicht mit den gefäßassoziierten Parametern ABI und KCO assoziiert war, ebenfalls nicht mit FEV₁, wohl aber mit RV/TLC als Indikator der Inhomogenität der Ventilation. Die Ergebnisse der Analysen sind in den Tabellen 4.6.1 bis 4.6.3 dargestellt. Sie zeigen signifikante Zusammenhänge nur für RV/TLC als Indikator der Lungenüberblähung bzw. gefesselten Luft (trapped air).

	Rauchdauer (J)	Packyears (PY)	Rauchbeginn (J)
ABI	∅	∅	∅
FEV ₁ Z-Score	∅	*	∅
KCO Z-Score	∅	∅	∅
RV/TLC	***	**	∅

Tabelle 4.6.1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressionsanalysen bzgl. Rauchdauer und anderer Rauchparameter mit ausgewählten Funktionsparametern bei Aktivrauchern. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ∅ p≥0,10

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	1,314	0,098	<0,001	1,121	1,507
Geschlecht Mann	-0,035	0,021	0,109	-0,077	0,008
Packyears (PY)	-9,946*10 ⁻⁵	0,000	0,826	-0,001	0,001
BMI (kg/m ²)	-0,001	0,002	0,445	-0,005	0,002
Rauchbeginn (J)	0,000	0,002	0,897	-0,005	0,004
Rauchdauer (J)	-0,002	0,001	0,227	-0,005	0,001

Tabelle 4.6.2: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem ABI als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren für die Gruppe der Aktivraucher. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

Parameter	Regressionskoeffizient	SE	P-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Unten	Oben
Konstanter Term	-4,804	1,090	<0,001	-6,954	-2,653
Geschlecht Mann	0,420	0,240	0,082	-0,053	0,893
Packyears (PY)	0,007	0,005	0,182	-0,003	0,017
BMI (kg/m ²)	0,073	0,021	0,001	0,032	0,115
Rauchbeginn (J)	-0,010	0,026	0,702	-0,060	0,041
Rauchdauer (J)	-0,011	0,016	0,481	-0,042	0,020

Tabelle 4.6.3: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Regressionskoeffizienten für die dargestellten Prädiktoren bei den Aktivrauchern. SE = Standardfehler der Regressionskoeffizienten, P= Signifikanzlevel

4.7. Vergleich von Aktivrauchern und Ex-Rauchern mittels Pfadanalysen

Die vorstehend genannten Ergebnisse zeigten, dass zwischen Aktivrauchern und Ex-Rauchern Unterschiede in den Beziehungen zu den Kenngrößen der Rauchexposition bestanden. Zusätzlich kompliziert wurde die Situation durch die Beziehungen zwischen diesen Kenngrößen sowie die Beziehung

zum Alter. Beispielsweise ist die Summe aus Rauchbeginn und Rauchdauer bei einem Aktivraucher gleich dem Lebensalter. Um die Beziehungen der verschiedenen Parameter zwischen Aktivrauchern und Ex-Rauchern systematisch zu vergleichen, wurde der statistische Ansatz der Pfadanalyse gewählt. Hierbei handelt es sich um eine Erweiterung konventioneller linearer Regressionsanalysen in dem Sinne, dass komplexe Netzwerke von Beziehungen angemessen analysiert und dargestellt werden können. Dieses Verfahren hat sich bereits in früheren Analysen von COSYCONET-Daten bewährt^{24,54–56}. Um die Vergleichbarkeit sicherzustellen, fanden nur Parameter Eingang, die sowohl bei Aktivrauchern als auch bei Ex-Rauchern definiert waren. Damit entfiel die Ex-Raucher-Zeit, da diese bei Aktivrauchern definitionsgemäss null ist. Die Vergleichbarkeit der Parameter war auch insofern wichtig, als die Beziehungen zwischen Parametern, die statistisch abgeschätzt werden sollen, von dem Einschluss anderer korrelierter Parameter abhängen können. Das Alter des Rauchbeginns wurde nicht aufgenommen, da es sich in den Regressionsanalysen als nicht informativ erwiesen hatte. Gleiches galt für die Rauchintensität, dies um so mehr, als Rauchdauer, Packyears und Rauchintensität definitionsgemäss durcheinander bestimmt werden. Somit verblieben als Prädiktoren der Rauchbelastung die Rauchdauer und die Packyears. Diese Wahl stellte sich auch insofern als angemessen heraus, als sie die mit Abstand statistisch robustesten Ergebnisse lieferte.

Um die Pfadmodelle übersichtlich und verständlich zu halten, wurden alle Funktionsparameter für Alter, Größe und BMI adjustiert, zusätzlich für Geschlecht. Letzteres erfolgte, indem die Adjustierung für die Gruppen der Männer und Frauen getrennt erfolgte und die Ergebnisse dann zusammengeführt wurden. Diese Art von verfeinerter Adjustierung wurde gewählt, da sich herausgestellt hatte, dass die entsprechenden Korrelationen für Männer und Frauen unterschiedlich ausfielen und daher die übliche Adjustierung durch eine Indikatorvariable für das Geschlecht nicht optimal war.

In Abbildung 4.7.1 ist das Pfadmodell gezeigt, welches die Daten der Ex-Raucher am besten beschrieb, und in Tabelle 4.7.1 sind die unstandardisierten und standardisierten Koeffizienten angegeben. Der Chi-Quadrat-Wert der Anpassung betrug 10,113 bei 8 Freiheitsgraden, entsprechend einem P-Wert von 0,257. Der CFI betrug 0,998 und der RMSEA 0,015 (90%-Konfidenzintervall 0,000 bis 0,039). Diese Werte zeigten eine sehr gute Anpassung des Modells an. Man erkennt, dass ABI und KCO von FEV_1 abhingen, während FEV_1 von RV/TLC abhing. Die Vorzeichen der Beziehungen waren so, dass sie den Erwartungen entsprachen, die aus der Pathophysiologie der Lunge abzuleiten waren. Der ABI wurde von der Rauchdauer bestimmt, KCO von der Rauchdauer und den Packyears, immer in dem Sinne, dass eine vermehrte Belastung mit einer Abnahme der Funktionswerte einherging. Rauchdauer und Packyears waren, wie zu erwarten, positiv miteinander korreliert.

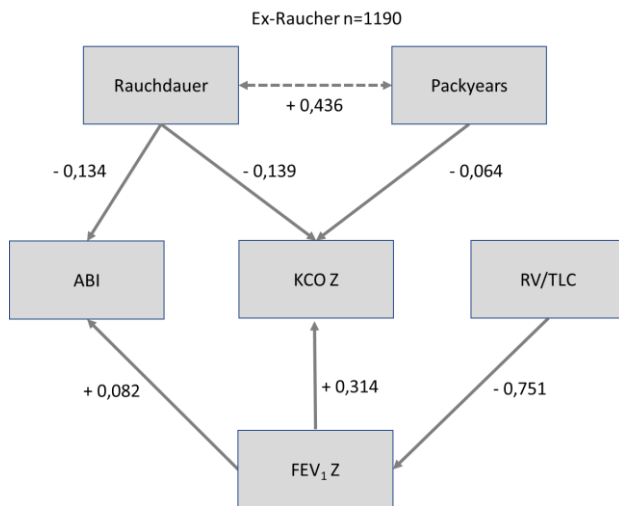


Abbildung 4.7.1: Pfad-Analyse-Modell für die Ex-Raucher. Jeder gerichtete Pfeil zeigt eine Beziehung im Sinne eines Regressionskoeffizienten an, der gestrichelte Doppelpfeil eine ungerichtete Korrelation. An jedem Pfeil ist der standardisierte Koeffizient gegeben, der im Falle des Doppelpfeils einem Korrelationskoeffizienten gleichwertig ist

Regressionskoeffizienten					
	Koeffizient	SE	CR	Standardisiert	P-Wert
FEV ₁ ← RV/TLC	-7,377	0,235	-31,440	-0,751	P<0,001
KCO ← FEV ₁	0,492	0,046	10,795	0,314	P<0,001
ABI ← FEV ₁	0,11	0,004	2,807	0,082	P=0,005
ABI ← Rauchdauer	-0,002	0,000	-4,829	-0,134	P<0,001
KCO ← Packyears	-0,003	0,001	-2,502	-0,064	P=0,012
KCO ← Rauchdauer	-0,022	0,005	-4,817	-0,139	P<0,001
Kovarianzen					
	Koeffizient	SE	CR	Standardisiert	P-Wert
Packyears ↔ Rauchdauer	157,044	10,251	15,320	0,436	P<0,001

Tabelle 4.7.1: Regressionskoeffizienten und Kovarianzen des Pfad-Analyse-Modells aus Abbildung 4.7.1 für die Ex-Raucher (n=1190). Dargestellt sind die unstandardisierten Werte sowie die standardisierten Koeffizienten, die im Falle der Kovarianzen Korrelationskoeffizienten entsprechen. Neben dem Wert jedes Koeffizienten ist der Standardfehler (SE) angegeben sowie der Quotient aus Koeffizient und Standardfehler (CR, critical ratio), der für die Signifikanztestung verwendet wurde. Daneben sind die entsprechenden P-Werte aufgelistet

Abbildung 4.7.2 zeigt das analoge Pfadmodell für die Aktivraucher, Tabelle 4.7.2 die entsprechenden unstandardisierten und standardisierten Koeffizienten. Der Chi-Quadrat-Wert betrug 12,634 bei 10 Freiheitsgraden, entsprechend einem P-Wert von 0,245. Der CFI betrug 0,986 und der RMSEA 0,026 (90%-Konfidenzintervall 0,000 bis 0,063). Diese Werte zeigten eine sehr gute Anpassung des Modells an.

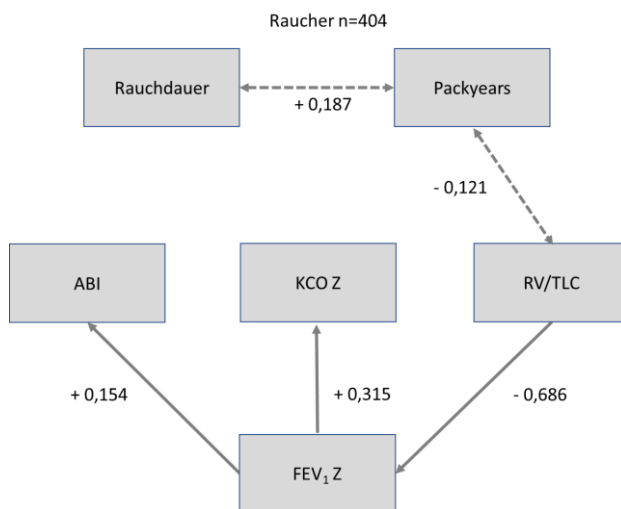


Abbildung 4.7.2: Pfad-Analyse-Modell für die Aktivraucher. Jeder gerichtete Pfeil zeigt eine Beziehung im Sinne eines Regressionskoeffizienten an, jeder gestrichelte Doppelpfeil eine ungerichtete Korrelation. An jedem Pfeil ist der standardisierte Koeffizient gegeben, der im Falle der Doppelpfeile einem Korrelationskoeffizienten gleichwertig ist

Regressionskoeffizienten					
	Koeffizient	SE	CR	Standardisiert	P-Wert
FEV ₁ ← RV/TLC	-7,516	0,454	-16,569	-0,686	P<0,001
KCO ← FEV ₁	0,444	0,068	6,542	0,315	P<0,001
ABI ← FEV ₁	0,020	0,006	3,288	0,154	P=0,001
Kovarianzen					
	Koeffizient	SE	CR	Standardisiert	P-Wert
Packyears ↔ Rauchdauer (J)	32,571	9,360	3,480	0,187	P<0,001
RV/TLC ↔ Packyears	-0,266	0,108	-2,471	-0,121	0,013

Tabelle 4.7.2: Regressionskoeffizienten und Kovarianzen des Pfad-Analyse-Modells aus Abbildung 4.7.2 für die Aktivraucher (n=404). Dargestellt sind die unstandardisierten Werte sowie die standardisierten Koeffizienten, die im Falle der Kovarianzen Korrelationskoeffizienten entsprechen. Neben dem Wert jedes Koeffizienten ist der Standardfehler (SE) angegeben sowie der Quotient aus Koeffizient und Standardfehler (CR, critical ratio), der für die Signifikanztestung verwendet wurde. Daneben sind die entsprechenden P-Werte aufgelistet

Zwischen den Funktionsparametern bestanden analoge Beziehungen wie bei den Ex-Rauchern. Allerdings entfielen alle gerichteten Beziehungen zwischen Rauchdauer und Packyears, als Indikatoren der Rauchbelastung, und den Funktionsparametern. Alleine zwischen Packyears und RV/TLC bestand eine negative Korrelation, die sich bei den Ex-Rauchern nicht fand. Diese inverse Korrelation ist pathophysiologisch paradox, jedoch vermutlich als Auswahleffekt zu erklären, derart, dass Patienten mit einer geringen funktionellen Einschränkung auch länger bzw. stärker rauchen können. Dies unterstreicht, dass die Gruppe der Aktivraucher zumindest in COSYCONET durch einen Auswahleffekt beeinflusst wird. Diese Vermutung wird durch die Tatsache bestätigt, dass die Aktivraucher in einer Reihe von Funktionsparametern bessere Werte als die Ex-Raucher aufwiesen. Dies könnte mit erklären, warum bei Aktivrauchern die Funktionsparameter von den Belastungsparametern entkoppelt waren. Zum anderen ist daran zu denken, dass bei Aktivrauchern stärkere akute Entzündungsprozesse ablaufen könnten als bei Ex-Rauchern und diese akuten Prozesse die Funktion zusätzlich beeinflussten könnten. Eine stärkere Entzündung wurde zumindest durch eine erhöhte Zahl von Leukozyten im Vergleich zu Ex-Rauchern nahegelegt.

Die beiden dargestellten Modelle zeigen zu einem wesentlichen Teil die gleiche Struktur. Daher wurde versucht, sie in einem einzigen Pfadmodell mit zwei Lagen zusammenzufassen. Dieser Versuch war allerdings nur begrenzt erfolgreich, da die numerischen Koeffizienten zwischen den beiden Gruppen teilweise verschieden waren und daher die Struktur zu komplex wurde. Daher wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

5. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten aus der deutschen COPD-Kohorte COSYCONET herangezogen, um Patienten mit COPD, die Ex-Raucher waren, mit solchen, die weiter rauchten, systematisch zu vergleichen. Dieser Vergleich ergab, dass die Aktivraucher eine längere Dauer des Rauchens, zugleich aber geringere Zahl von Packyears und damit eine geringere Intensität des Rauchens im Sinne von Zigaretten pro Tag aufwiesen. Alleine diese Beobachtung deutete schon darauf hin, dass die Gruppe der Aktivraucher durch Auswahleffekte zustande kam, insofern Patienten mit höherer Rauchintensität das Rauchen eher aufgegeben hatten. Dies wurde durch eine negative Korrelation zwischen den Packyears und RV/TLC, als Indikator von Überblähung bzw. Air trapping, bestätigt, da man aus physiologischen Gründen eine positive Korrelation erwartet hätte. Obgleich die Gruppe der Aktivraucher verglichen mit den Ex-Rauchern ähnliche, teils sogar bessere Werte in Funktionsparametern aufwies, verkehrte sich diese Beziehung, wenn man das geringere Alter dieser Gruppe in Rechnung stellte. Dies äußerte sich darin, dass der Transferkoeffizient für CO bei Aktivrauchern reduziert war, als Hinweis darauf, dass vor allem das akute Rauchen eine Störung der alveolären Struktur oder eine pulmonal-kapilläre Gefäßstörung oder beides induziert, ohne dass Reparaturprozesse eintreten könnten.

Dies würde konform gehen mit der Beobachtung, dass der Knöchel-Arm-Index, als Indikator von Störungen der großen Gefäße, ebenfalls reduziert war, jedenfalls dann, wenn man das geringere Alter der Aktivraucher als Risikofaktor eines reduzierten Knöchel-Arm-Index berücksichtigte. Umgekehrt deutete diese Beobachtung in die Richtung, dass bei Ex-Rauchern die Gefäßstörungen in dem Maße abnahmen, wie die Zeit seit dem Rauchstopp zunahm, und in der Tat wurde eine solche Korrelation gefunden. Im Gegensatz zu den Ex-Rauchern fanden sich bei den Aktivrauchern keine signifikanten Beziehungen zu Dauer und Stärke der Rauchbelastung, möglicherweise auf der Basis von Auswahleffekten, die zu einer heterogenen Gruppe führten, möglicherweise aber auch als Konsequenz dessen, dass akute Effekte des Rauchens die langfristigen Veränderungen überdeckten.

Eine Konsequenz dieser Beobachtungen wäre es, in künftigen Analysen von COPD-Patienten die Daten der Gruppe der Ex-Raucher von denen der Aktivraucher getrennt zu analysieren und diese nur dann zusammenzufassen, wenn die Ergebnisse ähnlich sind. Üblicherweise wird in statistischen Analysen der Raucherstatus in Form einer additiven Indikatorvariablen mitgeführt, welche als ja-nein-Variable den Status anzeigt. Die vorgestellten Daten legen jedoch nahe, dass ein solcher Ansatz inadäquat sein könnte, da die Beziehungen bei Aktivrauchern und Ex-Rauchern qualitativ und nicht nur quantitativ unterschiedlich sein können.

Die Sinnhaftigkeit der Gruppeneinteilung erforderte eine klare Definition. Um derart klar definierte Gruppen zu erhalten, wurden mehrere Einschlusskriterien angewendet. Zum Ersten wurden nur Patienten

der spirometrischen Schweregrade GOLD 1 bis 4 eingeschlossen, da die früher als „GOLD 0“ bezeichnete Gruppe nach wie vor kontrovers diskutiert wird und möglicherweise nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ von den Patienten der Gruppen GOLD 1 bis 4 abweicht. Darüber hinaus enthält GOLD 0 Untergruppen mit verschiedenen Charakteristika^{46,57}. Ferner wurde für die Ex-Raucher gefordert, dass sie mindestens ein Jahr lang nicht geraucht hatten sowie insgesamt mindestens 10 Packyears aufwiesen. Die Bedingung der Packyears entspricht einem in der klinischen Forschung häufig angewandten Kriterium. Mit der Forderung einer Ex-Raucher-Zeit von mindestens einem Jahr sollte sichergestellt werden, dass keine akuten Effekte des Rauchens mehr vorlagen. Damit wurden auch Patienten ausgeschlossen, die angaben, seit wenigen Tagen oder Wochen nicht mehr zu rauchen. Derartige Patienten sind in der klinischen Praxis nicht selten, aber die Glaubwürdigkeit ihrer Angaben ist schwer zu beurteilen. Die Messgrößen der Lungenfunktion, die übrigen gemessenen Parameter sowie die anamnestischen Angaben einschließlich der Komorbiditäten wurden in COSYCONET nach strikten Regeln und Vorgaben der Qualitätskontrolle erhoben, so dass man von validen Werten ausgehen kann. Dies wurde zusätzlich sichergestellt durch eine nachträgliche Kontrolle auf Qualität (keine Ausreißer) und Vollständigkeit, und nur Daten, die diese Kriterien erfüllten, fanden in die gegenwärtige Analyse Eingang.

Der Vergleich zwischen Aktivrauchern und Ex-Rauchern wurde in einem mehrstufigen Ansatz angegangen. Zunächst erfolgten einfache Vergleiche der Messgrößen und klinischen Charakteristika zwischen den beiden Gruppen. Im nächsten Schritt wurden die Beziehungen von Funktionsmessgrößen zu möglichen Determinanten wie Alter, Geschlecht und Größe innerhalb jeder der beiden Gruppen analysiert. Sodann wurden die entsprechenden Beziehungen in beiden Gruppen gemeinsam analysiert, ungeachtet der Tatsache, dass die vorangegangenen Analysen Hinweise auf Unterschiede zwischen den Gruppen geliefert hatte. Die gemeinsame Analyse erfolgte, um in der Analyse der Funktionsgrößen für die geringere Zahl von Packyears, die größere Rauchdauer sowie das geringere Alter bei den Aktivrauchern korrigieren zu können und in dieser Hinsicht die Funktionswerte durch Adjustierung für die Gruppenunterschiede vergleichbar zu machen. Diese Analyse war aufschlussreich, da sich zeigte, dass die Gruppe der Aktivraucher trotz oberflächlich gesehen teils besserer Werte in Wirklichkeit schlechtere Werte aufwies, wenn man bestimmte Determinanten, vor allem das Alter, berücksichtigte. Im letzten Schritt wurden Netzwerk-Modelle separat für Aktivraucher und Ex-Raucher entwickelt, um zu prüfen und zu illustrieren, dass in beiden Gruppen nicht nur Unterschiede in den Mittelwerten, sondern auch den Korrelationen zwischen einzelnen Parametern bestanden. Zu diesem Zweck wurde die Technik der Pfadanalyse verwendet, die eine Erweiterung der konventionellen, multiplen, linearen Regressionsanalyse darstellt. Sie hat den Vorteil, klar zwischen direkten und indirekten Beziehungen der Parameter unterscheiden zu können. Diese statistische Technik wurde bereits mehrfach auf COSYCONET-Daten angewandt^{54,55,58}.

Es fand sich, dass die Beziehung der Funktionsparameter zueinander in beiden Gruppen ähnlich war, hingegen die Beziehung zu den Expositionsparametern, d.h. den Indizes der Zigarettenrauchbelastung differierte. Dies impliziert, dass man für die Rauch-Exposition in beiden Gruppen nicht in üblicher Weise durch additive Faktoren adjustieren kann, sondern in dem Fall, dass man dies unternimmt, das Risiko einer inadäquaten Beschreibung eingeht und daher das Ergebnis genau darauf prüfen sollte, ob es durch die gemeinsame Analyse von Ex-Rauchern und Aktivrauchern beeinflusst wird.

Eine der Hauptfragestellungen der vorliegenden Arbeit bezüglich des Rauchverhaltens war die Analyse, inwieweit sowohl das Alter als auch der Zeitpunkt des Rauchbeginns, die Dauer des Rauchens und die Ex-Raucher-Zeit potentielle Effekte auf den funktionellen und klinischen Status der Patienten haben könnten. Die vier genannten potentiellen Einflussgrößen sind allerdings nicht unabhängig voneinander, denn die Summe von Rauchbeginn, Rauchdauer und Ex-Raucher-Zeit ergibt das Alter. Aus diesem Grund sind die vier Variablen maximal kollinear zueinander. Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass die Ex-Raucher-Zeit nur bei Ex-Rauchern als Variable mitgeführt werden konnte, da sie bei Aktivrauchern definitionsgemäß den Wert Null hat. Dies hatte zur Folge, dass die Ex-Raucher-Zeit in Analysen der Gesamtgruppe nicht als Variable mitgeführt werden konnte, da sie im Effekt einer 100%igen Unterscheidung zwischen Aktivrauchern und Ex-Raucher äquivalent war. Aus diesem Grund musste mit schrittweisen Analysen geprüft werden, welche der vorstehend genannten Größen die primären Determinanten waren und welche nur indirekt mit den funktionellen Messparametern zusammenhingen.

Während somit im Kollektiv der Aktivraucher definitionsgemäß eine Abhängigkeit der funktionellen Parameter von der Ex-Raucher-Zeit nicht geprüft werden konnte, da es sich nicht um Ex-Raucher handelte, war dies für das Alter des Rauchbeginns, neben der Rauchintensität und den Packyears, möglich. Es fand sich keine Korrelation zwischen Rauchbeginn und Funktionsparametern. Dies schließt nicht aus, dass in einem größeren Datensatz solche Abhängigkeiten aus dem Geflecht der multiplen Beziehungen sichtbar gemacht werden könnten, vermutlich sind diese Effekte jedoch nur von untergeordneter Bedeutung. Insgesamt fielen die meisten Korrelationen bei den Aktivrauchern schwächer aus als bei den Ex-Rauchern, die mit der Ex-Raucher-Zeit einen zusätzlichen Prädiktor hatten. Dies könnte zum einen in der geringeren Fallzahl dieser Gruppe und damit geringeren statistischen Teststärke (Power) begründet sein. Eine weitere, naheliegende Erklärung wäre, dass fortgesetztes Rauchen zu akuten Reaktionen in den Atemwegen und damit zu Veränderungen in der Lungenfunktion führt, welche die langfristig zustande gekommenen physiologischen Beziehungen teils überdecken, sodass Assoziationen, die bei Ex-Rauchern bestehen, nicht mehr erkennbar sind. Andererseits ist denkbar, dass die höhere kumulative Rauchbelastung im Sinne der Packyears bei den Ex-Rauchern stärkere Effekte und damit auch vermutlich stärkere Assoziationen hervorgerufen haben könnte als bei den Aktivrauchern. Dagegen spricht allerdings,

dass auch bei den Ex-Rauchern keine signifikanten Beziehungen zur Rauchintensität und zur kumulativen Belastung im Sinne der Packyears bestanden.

In der Gruppe der Ex-Raucher fanden sich signifikante Korrelationen zur Ex-Raucher-Zeit nur für den ABI (siehe Tabelle 4.2.1 und 4.2.2) und KCO (siehe Tabelle 4.2.7 und 4.2.8), unter Berücksichtigung einer Reihe weiterer Einflussgrößen. Diese Korrelationen waren insofern interessant, als sie, analog den altersadjustierten Unterschieden in ABI und KCO zwischen Aktivrauchern und Ex-Rauchern, vermuten lassen, dass gefäßassoziierte Faktoren eine Rolle spielen. Die Beobachtungen bei den Ex-Rauchern gingen mit denen bei Aktivrauchern konform.

Eine naheliegende Interpretation wäre, dass nach einem Rauchstopp regenerative Prozesse im vaskulären System einsetzen, welche sowohl die Lunge als auch die großen Gefäße betreffen und letztlich zu einer Verbesserung sowohl der KCO als auch des ABI führen. Eine andere mögliche Interpretation wäre, dass die neben der natürlichen Alterung vom Rauchen angestoßenen degenerativen Prozesse langsamer ablaufen und somit zumindest eine relative, scheinbare Regeneration stattfindet. Eine Differenzierung der beiden Interpretationen ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich, da keine Verlaufskontrolle, sondern nur eine Querschnittsbeobachtung vorlag. Im Folgenden wird jedoch versucht, anhand der Querschnittsdaten, die Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind, durch eine detaillierte Betrachtung der Ergebnisse die beiden genannten Fragen zu beantworten.

Die Tatsache, dass für den Parameter KCO, der in Form von Z-Scores und somit, was Referenzwerte anging, optimal alterskorrigiert in die Analyse einging, keine zusätzliche Altersabhängigkeit bei Ex-Rauchern bestand (Tabelle 4.2.7, $p=0,190$), wäre mit der erstgenannten Interpretation vereinbar. Andererseits fand sich bei FEV_1 sogar eine signifikante Zunahme mit dem Alter relativ zu den Normwerten ($p<0,001$), was mit der Hypothese einer Regeneration konform ginge (siehe Tabelle 4.2.4 und 4.2.5). Allerdings ist hierbei zu beachten, dass sich unter den Personen fortgeschrittenen Alters auch viele mit besonders hoher Ex-Raucher-Zeit und relativ kurzer Rauchdauer befanden. Die Beobachtung, dass der Regressionskoeffizient für RV/TLC mit dem Alter ebenfalls positiv war (Tabelle 4.2.10), spiegelt die Tatsache wieder, dass diese Werte als unmittelbare Messwerte in die Analyse eingingen und RV/TLC natürlicherweise mit dem Alter zunimmt, wie durch die Sollwertgleichungen der EGKS nahegelegt wird⁵². Das gleiche gilt für den ABI (Tabelle 4.2.1), der ebenfalls ohne Bezug auf Normwerte ausgewertet wurde. Dies hatte seinen Grund darin, dass für diese Parameter Zweifel an der Validität von Normwerten bestanden, da in der Literatur verschiedene Werte angegeben werden und die neuesten Normwerte nicht notwendigerweise die besten sein müssen⁵⁹.

Ein Vergleich der Ergebnisse, die mittels verschiedener statistischer Ansätze erhalten wurden, zeigte zwar im Prinzip miteinander konsistente Resultate, gleichwohl aber auch Hinweise auf komplexe Beziehungen

in Abhängigkeit von der Zahl und Art der Prädiktoren. Um die multiplen Beziehungen im möglichst einfacher Weise zusammenfassend darzustellen und für scheinbare Beziehungen zu bereinigen, wurde das statistische Verfahren der Pfad-Analyse eingesetzt. Hier behandelte es sich um einen Sonderfall der Strukturgleichungsmodelle, indem nur manifeste, beobachtete Variable vorkommen und keine latenten Variablen (Konstrukte), in denen beobachtete Variablen zusammengefasst werden. Latente Variablen wurden bereits in der Analyse von COSYCONET-Daten eingesetzt, um Lungenfunktionsparameter zusammenzufassen ²³. Im vorliegenden Fall war dies nicht ratsam, da gerade die Feinstruktur der Beziehungen der Lungenfunktionsparameter auf Unterschiede zwischen Aktivrauchern und Ex-Rauchern geprüft werden sollte.

Die Korrelationen zwischen den Lungenfunktionsparametern FEV₁, RV/TLC und KCO, die als Indikatoren von Obstruktion, Überblähung/trapped air und Gasaustauschkapazität dienen, war bei Ex-Rauchern und Aktivrauchern im Prinzip gleich, wenn auch die Mittelwerte verschieden waren. Dies galt auch für die Beziehung zum ABI, als Indikator von Schädigungen in der Funktion bzw. Struktur großer Gefäße. Das Ergebnis ist insofern plausibel, als die Beziehungen weitgehend durch physiologische Faktoren bestimmt sein dürften, die vom Rauchen allenfalls modifiziert, aber nicht außer Kraft gesetzt werden dürften. Bemerkenswert war die gefundene Richtung der Beziehungen. Wenngleich diese Richtung mittels statistischer Kriterien bestimmt wurde und nicht unbedingt einen Rückschluss auf kausale Beziehungen zulässt, ist sie doch informativ. Dies zeigte sich dann, wenn die Richtung der Pfeile umgekehrt wurde und dies zu einer Reduktion der Anpassungsgüte des Modells führte. Die in dieser Arbeit gezeigten Modelle sind diejenigen, die mit der besten Anpassungsgüte einhergingen.

Eine zentrale Determinante war der Quotient RV/TLC, dessen Zunahme mit einer Abnahme des FEV₁ einherging. Dies deutet darauf hin, dass eine Schädigung der kleinen bzw. peripheren Atemwege den primären ursächlichen Faktor für eine COPD darstellt und die Obstruktion der größeren Atemwege sekundär nachfolgt. Dieser Folgeeffekt ist mit weiteren Folgeeffekten verbunden, die vermutlich primär über eine Störung der Gefäßfunktion bei fortschreitender Erkrankung vermittelt sind. Dies wäre das verbindende Glied zwischen den Effekten auf die Diffusionskapazität und den Knöchel-Arm-Index, die statistisch gesehen von FEV₁ ausgingen. Eine Reduktion von FEV₁ ging mit einer Reduktion von KCO und von ABI einher. Diese Grundstruktur war sowohl bei Aktivrauchern als auch bei Ex-Rauchern zu finden.

Anders verhielt es sich mit den Risikofaktoren, für die Rauchdauer und Packyears ausgewählt wurden, da sie zum einen die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen sicherstellten, zum anderen unter den miteinander korrelierten Risikofaktoren die statistisch robustesten darstellten. Rauchdauer und Packyears waren miteinander korreliert. Bei den Ex-Rauchern stand die Rauchdauer in Beziehung zu ABI und KCO, die kumulative Belastung im Sinne der Packyears jedoch nur zur KCO. Darin äußerte sich

möglicherweise, dass die Dauer des Rauchens mit Einschränkungen der Gefäßfunktion einherging, die sich sowohl in der Lunge als auch außerhalb der Lunge bemerkbar machten. Zusätzlich könnte das Zigarettenrauchen lokale Effekte in der Lunge im Sinne einer zusätzlichen Gefäßstörung oder Zerstörung der alveolären Struktur hervorrufen, die nicht allein von der Länge, sondern auch von der Höhe der Belastung abhängen.

Interessant war, dass bei den Aktivrauchern die genannten Beziehungen zu den Risikofaktoren nicht mehr nachweisbar waren. Die Ursache schien nicht die geringere Fallzahl und damit ein Verlust an Teststärke zu sein, da die Beziehungen weit von jeder statistischen Signifikanz entfernt waren. Wahrscheinlicher erscheint es, dass akute Effekte des Rauchens zum Tragen kamen, vielleicht auch die insgesamt geringere Belastung, vor allem aber Auswahleffekte. Dies zeigte sich an der überraschenden Tatsache, dass die Zahl der Packyears und RV/TLC negativ miteinander korreliert waren, d.h. mit zunehmender Zahl an Packyears das Ausmaß von Überblähung bzw. Trapped air abnahm. Dieses Phänomen wäre auch durch eine Verschiebung der COPD-Phänotypen vom Emphysem in Richtung Bronchitis kaum zu erklären, da die Packyears bei den Ex-Rauchern einen zusätzlichen Effekt auf die KCO hatten, welche gemeinhin als Indikator eines Lungenemphysem gilt. Aus diesen Gründen wurde die Beziehung zwischen den Packyears und RV/TLC als Korrelation und nicht als gerichtete Beziehung beschrieben. Der Unterschied zwischen Aktivrauchern und Ex-Rauchern könnte am ehesten so erklärt werden, dass Patienten mit einem besseren Status bezüglich ihrer Funktion weniger motiviert waren, das Rauchen aufzugeben.

Die vergleichende Analyse der Symptome bei Aktivrauchern und Ex-Rauchern erbrachte das Ergebnis, dass der Gesamtscore des CAT nicht verschieden war, wohl aber einzelne Items, die sich gegenläufig verhielten. Husten und Auswurf waren bei Aktivrauchern deutlich stärker ausgeprägt, wie sich am Unterschied der Mediane zeigte, hingegen waren für andere Items des CAT die Unterschiede geringer. An den oberen Quartilen war zu sehen, dass hinsichtlich Belastungsdyspnoe, häuslicher Aktivität und Bedenken, das Haus zu verlassen, die Aktivraucher niedrigere Werte aufwiesen. Im Ergebnis war der Summenscore des CAT nicht zwischen beiden Gruppen signifikant verschieden. Die Unterschiede im mMRC waren sehr gering. Deutlicher waren in Unterschiede im SGRQ, die sowohl im Gesamtscore als auch in den Subscores auftraten. In der Aktivität war die Belastung bei Aktivrauchern geringer, hingegen in den Symptomen höher, im Impact gleich, mit dem Ergebnis, dass der Gesamtscore bei Aktivrauchern geringfügig niedriger lag.

Diese Ergebnisse verdeutlichen in unabhängigen Analysen die neuerdings herausgestellte Beobachtung, dass in Summenscores Information verloren gehen kann, die für einzelne Charakteristika der COPD bedeutsam ist ⁴⁸. Diesen Hinweisen folgend ist in künftigen Studien zu eruieren, ob nicht die Abfrage einzelner Items etablierter Fragebögen bereits ausreicht, um für spezielle Fragen hinreichende

Information zu akquirieren. Der PHQ-9, der in COSYCONET als Hinweis auf das Bestehen einer Depression mitgeführt wird, ergab erwartungsgemäß, dass der Gesamtscore bei Aktivrauchern geringfügig erhöht war²⁸. Immerhin lag der 75%-Quartilwert bei 10, d.h. einem Schwellenwert, der als erster Hinweis auf das Vorhandensein einer Depression gemäß PHQ-9 gewertet werden kann.

Limitationen

Die vorliegende Arbeit basierte auf einer Querschnittsanalyse und kann daher nur Hinweise auf kausale Beziehungen geben. Die Situation wurde erschwert durch die Tatsache, dass potenziell wichtige Einflussgrößen wie Alter, Rauchbeginn, Rauchdauer und Ex-Raucher-Zeit notwendigerweise miteinander zusammenhängen. Daher war eine schrittweise Analyse erforderlich, um anhand statistischer Signifikanz und physiologischer Plausibilität die wahrscheinlichsten Zusammenhänge zu identifizieren. Dieses Bestreben wurde unterstützt durch den Ansatz der Pfad-Analyse, der darauf abzielte, indirekte und in diesem Sinne vermittelte oder scheinbare Beziehungen von direkten Beziehungen statistisch zu unterscheiden. Die zur Analyse eingesetzten statistischen Modelle waren im Wesentlichen linearer Natur, erschienen jedoch angemessen, da sich keine Hinweise auf relevante nichtlineare Zusammenhänge fanden. Möglicherweise wären die Unterschiede zwischen Aktivrauchern und Ex-Rauchern auch in unterschiedlichen Flussraten der forcierten Expiration zu Tage getreten, und nicht nur in FEV₁, und hätten somit Rückschlüsse auf den Typ der Funktionsstörung zugelassen. Diese Parameter standen allerdings in COSYCONET nicht zur Verfügung. Ferner waren aus klinischen CT-Aufnahmen, die innerhalb von vier Jahren vor Einschluss in die Studie erhoben worden waren, Daten zum Vorliegen eines Lungenemphysems vorhanden, jedoch war für die hier definierten Gruppen der Aktivraucher und Ex-Raucher die Fallzahl zu gering, um verlässliche Schlüsse zu ziehen, da insgesamt weniger als 350 Patienten ein CT aufwiesen¹².

Ausblick

Die Frage nach dem Alter, in dem das Rauchen begonnen wurde, ist von besonderem Interesse insofern, als in einem sehr jugendlichen Alter besonders starke Effekte vermutet werden könnten. Diese Effekte könnten sowohl frühzeitige, nicht mehr reparable Schädigungen betreffen, als auch epigenetische Programmierungen, die den Verlauf mit zunehmendem Alter bestimmen. Hierfür wären vermutlich Kollektive erforderlich, die angereichert sind mit Personen, die in sehr frühem Lebensalter mit Rauchen begonnen haben. Ferner wären repetitive CT-Aufnahmen sowohl bei Aktivrauchern als auch bei Ex-Rauchern nach Beendigung des Rauchens wertvoll, um das Fortschreiten struktureller Änderungen, vor allem eines Lungenemphysems, zu erfassen, sowie darüber hinaus eventuelle Regenerationsprozesse. Ferner wäre von Interesse, die Überempfindlichkeit der Atemwege zu messen, da diese bekanntermaßen im Mittel bei Aktivrauchern erhöht ist und nach Beendigung des Rauchens abnimmt. Dies gilt um so mehr, als der Grad der Empfindlichkeit der Atemwege als prognostischer Parameter für den Verlauf der COPD

einschließlich der Mortalität identifiziert wurde ⁶⁰. Ein erstaunlich hoher Prozentsatz der Patienten mit einer klinisch relevanten COPD der spirometrischen Schweregrade 1 bis 4 erwies sich in COSYCONET als Aktivraucher, obgleich man vermuten könnte, dass eher Ex-Raucher an einer COPD-Studie teilzunehmen bereit sind. Es wäre von Interesse, die Ursachen dafür zu untersuchen, dass diese COPD-Patienten weiter rauchten. Hierbei könnte eine pharmakologische Sucht eine Rolle spielen. Dagegen allerdings schien die verglichen mit den Ex-Rauchern deutlich geringere Rauchintensität zu sprechen. Darüber hinaus könnte eine veränderte Wahrnehmung der Erkrankung eine Rolle spielen, wie durch Unterschiede in den Symptomenscores nahegelegt wurde. Die Analyse möglicher Unterschiede zwischen Aktivrauchern und Ex-Rauchern könnte auch mögliche Unterschiede in der Mortalität und ihren Ursachen umfassen, vor allem die Frage, ob gefäßassoziierte Erkrankungen eine unterschiedliche Rolle spielen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine weit verbreitete Erkrankung, die in den westlichen Ländern in der überwiegenden Zahl der Fälle auf das Zigarettenrauchen zurückzuführen ist. Das Zigarettenrauchen ist sowohl mit langfristigen Schäden als auch mit akuten Reaktionen verbunden. Hierbei unterscheiden sich die Patienten im Ausmaß sowohl der langfristigen als auch der kurzzeitigen Reaktionen. Viele Patienten mit COPD haben das Rauchen aufgegeben, allerdings gibt es noch einen beträchtlichen Anteil, der mehr oder weniger stark weiter raucht. Es ist denkbar, dass Ex-Raucher und Aktivraucher unterschiedliche Beziehungen zwischen physiologischen und klinischen Größen zeigen, da zum Einen anzunehmen ist, dass Patienten mit COPD, die weiter rauchen, eine Auswahl darstellen, zum Zweiten das Rauchen akute Effekte ausüben könnte, welche die Beziehungen verändern. In den bisherigen statistischen Analysen von COPD-Kohorten wurde in der Regel das Rauchen durch Indikatoren repräsentiert, die erstens den Rauchstatus und zweitens die kumulative Belastung im Sinne der Packyears angeben. Falls jedoch das Rauchen nicht nur die Höhe von Messwerten, sondern das Bestehen und die Stärke der Beziehungen zwischen Messparametern beeinflusst, wäre eine derartige gemeinsame Analyse von Aktivrauchern und Ex-Rauchern nicht ganz angemessen. Die vorliegende Arbeit hatte daher das Ziel, die physiologischen und klinischen Charakteristika von Aktivrauchern und Ex-Rauchern getrennt zu analysieren und herauszufinden, welche Unterschiede es zwischen diesen beiden Gruppen gibt und ob einzelne Beziehungen unterschiedlich ausgeprägt sind.

Zu diesem Zweck wurden Daten aus COSYCONET analysiert. COSYCONET ist eine multizentrische COPD-Kohorte, in die deutschlandweit 2741 Patienten rekrutiert wurden. Neben einer Vielzahl von Lungenfunktionsmessgrößen, Fragebogenangaben und Informationen über Komorbiditäten wurden ausführliche Daten zur Rauchanamnese erhoben. Diese umfassten auch Angaben über das Alter, in dem das Rauchen begonnen wurde, sowie das Alter, in dem es möglicherweise beendet wurde. Für die Analysen wurden nur Patienten der spirometrischen Schweregrade GOLD 1 bis 4 herangezogen, ferner wurde gefordert, dass die Ex-Raucher mindestens 10 Packyears aufwiesen und mindestens ein Jahr lang nicht geraucht hatten. Diese Einschlusskriterien hatten das Ziel, die Gruppe der Ex-Raucher klar zu definieren. Die Daten wurden mit Hilfe von linearen Regressionsanalysen ausgewertet, mit dem Fokus darauf, die Gruppen der Aktivraucher und Ex-Raucher einerseits getrennt, andererseits gemeinsam zu analysieren. Die finalen Ergebnisse dieser Analysen wurden in zwei Pfad-Modellen (Strukturgleichungsmodellen) zusammengefasst, um die Unterschiede der Beziehungen zwischen Aktivrauchern und Ex-Rauchern auch graphisch zu verdeutlichen.

Von den 2741 Patienten, die in COSYCONET eingeschlossen worden waren, genügten 404 Aktivraucher und 1190 Ex-Raucher den geforderten Einschlusskriterien. Die Aktivraucher zeichneten sich, verglichen

mit den Ex-Rauchern, durch ein geringeres Alter, eine geringere Zahl von Packyears, ferner bessere Werte von FEV_1 %Soll sowie einen geringeren Quotienten RV/TLC und insofern eine bessere Lungenfunktion im Sinne von Atemwegsobstruktion und trapped air aus. Andererseits zeigten sie einen geringeren Transferkoeffizienten KCO, als Hinweis auf eine alveolär-kapilläre Schädigung zumindest in der Lunge. Der Knöchel-Arm-Index (ABI), als Indikator der Funktion großer Gefäße, war gleich. Wenn man allerdings in Kombination mit der Altersabhängigkeit des ABI das unterschiedliche Alter berücksichtigte, waren die Aktivraucher von den Ex-Rauchern auch im ABI verschieden und gewissermaßen vorgealtert. Dies wurde dadurch kaschiert, dass sie jünger waren. Ähnliches galt für FEV_1 . Diese Ergebnisse verdeutlichten, dass scheinbar bessere oder gleiche Werte der Funktion bei den Aktivrauchern wesentlich auf das geringere Alter zurückzuführen waren. Korrigierte man für den Altersunterschied, wiesen die Aktivraucher schlechtere Werte auf. Möglicherweise standen diese Beobachtungen im Zusammenhang mit der Tatsache, dass die Aktivraucher im Mittel zwar eine geringere kumulative, zugleich aber eine länger dauernde Belastung aufwiesen als die Ex-Raucher. Das Alter des Rauchbeginns zeigte keine konsistenten Korrelationen mit den Funktionsparametern, wohl aber die Ex-Raucher-Zeit bei den Ex-Rauchern. Allerdings war dieser Effekt statistisch schwer von dem Effekt des Alters zu trennen, da Alter, Rauchdauer, Zeit des Rauchbeginns und Ex-Raucher-Zeit naturgemäß numerisch zusammenhängen. Daher war nicht zweifelsfrei klar, ob bei gegebenem Alter eine kürzere Zeit des Rauchens oder eine längere Zeit seit dem Rauchstopp für relative Verbesserungen der Funktion verantwortlich war.

Die in den Analysen gefundenen multiplen Beziehungen erforderten zum besseren Verständnis eine integrative Darstellung. Fasste man demgemäß die Beziehungen der Funktionsgrößen zueinander sowie zu den Risikofaktoren in anschaulichen Pfad-Modellen zusammen, so zeigten sich bei den Ex-Rauchern Beziehungen zwischen den Funktionsgrößen FEV_1 , RV/TLC, KCO und ABI. Was die Risiko- bzw. Expositions-faktoren anbelangte, hatte primär die Rauchdauer einen Einfluss auf ABI und KCO, und zwar einen negativen. Ferner zeigten die Packyears einen unabhängigen, negativen Einfluss auf KCO. Rauchdauer und Packyears waren miteinander korreliert und somit keine völlig unabhängigen Prädiktoren. Insgesamt zeigte sich somit der abträgliche Effekt der Rauchbelastung vor allem auf die gefäßassoziierten Parameter.

Bei den Aktivrauchern war die Beziehung der Funktionsparameter zueinander ähnlich derjenigen, die bei den Ex-Rauchern beobachtet wurde, ferner waren Rauchdauer und Packyears ebenfalls miteinander korreliert. Beide Risikofaktoren zeigten jedoch keine statistisch signifikanten Zusammenhänge mit den Funktionsparametern, möglicherweise aufgrund von Auswahleffekten der Aktivraucherpopulation, möglicherweise aufgrund einer Überlagerung durch akute Effekte des Rauchens. Auswahleffekte wurden nahegelegt durch die Korrelation zwischen den Packyears und RV/TLC, denn diese Assoziation war nicht

wie erwartet positiv, sondern negativ, d.h. mit zunehmender Zahl von Packyears war RV/TLC als Indikator von trapped air geringer. Dies könnte so erklärt werden, dass Patienten mit einem besseren funktionellen Status sich gewissermaßen noch erlauben konnten, weiter zu rauchen, ohne große Beschwerden zu verspüren.

Zusammengenommen legen diese Ergebnisse die Annahme nahe, dass Patienten mit COPD, die weiter rauchen, zumindest in der COSYCONET-Kohorte eine Art von Positivauswahl der COPD-Patienten darstellten. Diese Positivauswahl zeigte sich in besseren Werten für Parameter der Obstruktion und Lungenüberblähung bzw. trapped air. Allerdings war die Gasaufnahmefähigkeit, gemessen über die Diffusionskapazität, dazu diskrepant, indem sie geringer ausfiel. Gleiches galt für die Funktion der großen Gefäße, wenn man für das Alter adjustierte. Ein wichtiges Ergebnis war, dass nur bei Ex-Rauchern konsistente Beziehungen zur Zigarettenrauchbelastung gefunden wurden. Diese Beobachtungen legen den Schluss nahe, bei statistischen Auswertungen von Daten, die von Patienten mit COPD stammen, Ex-Raucher und Aktivraucher getrennt auszuwerten, und zwar vor allem dann, wenn es um Beziehungen zum Risikofaktor Rauchen geht. Möglicherweise gilt das auch für andere Risikofaktoren, beispielsweise solche beruflicher Art. Die Tatsache, dass diese Beziehungen qualitativ unterschiedlich ausfielen, weist darauf hin, dass für die Unterschiede nicht immer - wie üblich - mit einem additiven Indikator des Rauchstatus angemessen adjustiert werden kann. Hingegen waren die Beziehungen der Funktionsparameter zueinander ähnlich, sodass Aktivraucher und Ex-Raucher mit Recht zusammengefasst werden können, wenn die Analyse auf diese Parameter beschränkt ist. Aus diesem Grunde legen die Ergebnisse nahe, bei einer detaillierten Analyse von Patienten mit COPD die Daten von Aktivrauchern und Ex-Rauchern je nach Fragestellung gemeinsam oder getrennt zu analysieren oder zumindest sich der in dieser Arbeit beschriebenen Unterschiede bewusst zu sein.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Geldmacher H, Biller H, Herbst A, et al. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Ergebnisse der BOLD-Studie. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133(50):2609-2614. doi:10.1055/s-0028-1105858.
- 2 Quaderi SA, Hurst JR. The unmet global burden of COPD. *Glob Health Epidemiol Genom.* 2018;3:e4. doi:10.1017/gheg.2018.1.
- 3 Lopez AD, Mathers CD. Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002-2030. *Ann Trop Med Parasitol.* 2006;100(5-6):481-499. doi:10.1179/136485906X97417.
- 4 Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie.* 2018;72(4):253-308. doi:10.1055/s-0043-125031.
- 5 Gentry S, Gentry B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2017;95(7):433-441.
- 6 Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(6):532-555. doi:10.1164/rccm.200703-456SO.
- 7 Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Mørkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J.* 2002;20(5):1117-1122. doi:10.1183/09031936.02.00023202.
- 8 Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax.* 2008;63(12):1040-1045. doi:10.1136/thx.2008.095554.
- 9 Raab W. Neue Lungenfunktionssollwerte für die Spirometrie. *Trauma Berufskrankh.* 2015;17(4):211-214. doi:10.1007/s10039-015-0109-2.
- 10 Criée C-P, Baur X, Berdel D, et al. Leitlinie zur Spirometrie. Leitlinie der Deutschen Atemwegliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. *Pneumologie.* 2015;69(3):147-164. doi:10.1055/s-0034-1391345.
- 11 Alter P, Orszag J, Kellerer C, et al. Prediction of air trapping or pulmonary hyperinflation by forced spirometry in COPD patients: results from COSYCONET. *ERJ Open Res.* 2020;6(3). doi:10.1183/23120541.00092-2020.
- 12 Kahnert K, Jobst B, Biertz F, et al. Relationship of spirometric, body plethysmographic, and diffusing capacity parameters to emphysema scores derived from CT scans. *Chron Respir Dis.* 2019;16:1479972318775423. doi:10.1177/1479972318775423.
- 13 Agusti A, Calverley PMA, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122. doi:10.1186/1465-9921-11-122.
- 14 Panagioti M, Scott C, Blakemore A, Coventry PA. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1289-1306. doi:10.2147/COPD.S72073.

- 15 Sarkar M, Bhardwaj R, Madabhavi I, Khatana J. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015;9:5-21. doi:10.4137/CCRPM.S22803.
- 16 Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:132. doi:10.1186/1475-2840-11-132.
- 17 Karch A, Vogelmeier C, Welte T, et al. The German COPD cohort COSYCONET: Aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir Med*. 2016;114:27-37. doi:10.1016/j.rmed.2016.03.008.
- 18 Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648-654. doi:10.1183/09031936.00102509.
- 19 Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-586. doi:10.1136/thx.54.7.581.
- 20 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991;85:25-31. doi:10.1016/S0954-6111(06)80166-6.
- 21 Esquinas C, Ramon MA, Nuñez A, et al. Correlation between disease severity factors and EQ-5D utilities in chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res*. 2020;29(3):607-617. doi:10.1007/s11136-019-02340-4.
- 22 Houben-Wilke S, Jörres RA, Bals R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(2):189-197. doi:10.1164/rccm.201602-0354OC.
- 23 Alter P, Jörres RA, Watz H, et al. Left ventricular volume and wall stress are linked to lung function impairment in COPD. *Int J Cardiol*. 2018;261:172-178. doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.074.
- 24 Alter P, Mayerhofer BA, Kahnert K, et al. Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2163-2172. doi:10.2147/COPD.S209343.
- 25 Lucke T, Herrera R, Wacker M, et al. Systematic Analysis of Self-Reported Comorbidities in Large Cohort Studies - A Novel Stepwise Approach by Evaluation of Medication. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163408. doi:10.1371/journal.pone.0163408.
- 26 Kahnert K, Alter P, Young D, et al. The revised GOLD 2017 COPD categorization in relation to comorbidities. *Respir Med*. 2018;134:79-85. doi:10.1016/j.rmed.2017.12.003.
- 27 Matte DL, Pizzichini MMM, Hoepers ATC, et al. Prevalence of depression in COPD: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Respir Med*. 2016;117:154-161. doi:10.1016/j.rmed.2016.06.006.
- 28 Siemens SM von, Jörres RA, Behr J, et al. Effect of COPD severity and comorbidities on the result of the PHQ-9 tool for the diagnosis of depression: results from the COSYCONET cohort study. *Respir Res*. 2019;20(1):30. doi:10.1186/s12931-019-0997-y.
- 29 Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):17-27. doi:10.1016/j.ccm.2013.09.011.
- 30 Krebsgesellschaft. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/bewusst-leben/rauchen-zahlen-und-fakten.html>. Published November 11, 2020.

- 31 Skogstad M, Kjaerheim K, Fladseth G, et al. Cross shift changes in lung function among bar and restaurant workers before and after implementation of a smoking ban. *Occup Environ Med.* 2006;63(7):482-487. doi:10.1136/oem.2005.024638.
- 32 Beyer D, Mitfessel H, Gillissen A. Maternal smoking promotes chronic obstructive lung disease in the offspring as adults. *Eur J Med Res.* 2009;14 Suppl 4:27-31. doi:10.1186/2047-783x-14-s4-27.
- 33 Beyer D, Mitfessel H, Gillissen A. Einfluss einer elterlichen Passivrauchexposition im Kindes- und Jugendalter auf Lungenfunktion und Exazerbationsrate bei COPD-Patienten. *Pneumologie.* 2008;62(9):520-526. doi:10.1055/s-2008-1038180.
- 34 Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. Combined Impact of Smoking and Early-Life Exposures on Adult Lung Function Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(8):1021-1030. doi:10.1164/rccm.201703-0506OC.
- 35 Bartal M. COPD and tobacco smoke. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2005;63(4):213-225. doi:10.4081/monaldi.2005.623.
- 36 Bhatt SP, Kim YI, Harrington KF, et al. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax.* 2018;73(5). doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210722.
- 37 The health consequences of smoking: chronic obstructive lung disease. Washington DC, US Government Printing Office, 1984 D1-HIS (PHS) 84-50205. [US Department of Health and Human Services].
- 38 Kim E-J, Yoon S-J, Kim Y-E, Go D-S, Jung Y. Effects of Aging and Smoking Duration on Cigarette Smoke-Induced COPD Severity. *J Korean Med Sci.* 2019;34(Suppl 1):e90. doi:10.3346/jkms.2019.34.e90.
- 39 Willemse BWM, Postma DS, Timens W, Hacken NHT ten. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J.* 2004;23(3):464-476. doi:10.1183/09031936.04.00012704.
- 40 Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J.* 2008;32(4):844-853. doi:10.1183/09031936.00160007.
- 41 Bai J-W, Chen X-X, Liu S, Yu L, Xu J-F. Smoking cessation affects the natural history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3323-3328. doi:10.2147/COPD.S150243.
- 42 Pride N. Smoking cessation: effects on symptoms, spirometry and future trends in COPD. *Thorax.* 2001;56(Suppl 2):ii7-ii10.
- 43 Vrbica Ž, Labor M, Gudelj I, Labor S, Jurić I, Plavec D. Early detection of COPD patients in GOLD 0 population: an observational non-interventional cohort study - MARKO study. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):36. doi:10.1186/s12890-017-0378-6.
- 44 Graf J, Jörres RA, Lucke T, Nowak D, Vogelmeier CF, Ficker JH. Medical Treatment of COPD. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;155(37):599-605. doi:10.3238/arztebl.2018.0599.
- 45 Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD.* 2010;7(1):32-43. doi:10.3109/15412550903499522.
- 46 Mayerhofer B, Jörres RA, Lutter JI, et al. Deterioration and Mortality Risk of COPD Patients Not Fitting into Standard GOLD Categories: Results of the COSYCONET Cohort. *Respiration.* 2021;100(4):308-317. doi:10.1159/000513010.

- 47 Lutter JI, Jörres RA, Welte T, et al. Impact of Education on COPD Severity and All-Cause Mortality in Lifetime Never-Smokers and Longtime Ex-Smokers: Results of the COSYCONET Cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2787-2798. doi:10.2147/COPD.S273839.
- 48 Marietta von Siemens S, Alter P, Lutter JI, et al. CAT score single item analysis in patients with COPD: Results from COSYCONET. *Respir Med*. 2019;159:105810. doi:10.1016/j.rmed.2019.105810.
- 49 Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-582. doi:10.1164/rccm.201701-0218PP.
- 50 Stanojevic S. Standardisation of lung function test interpretation: Global Lung Function Initiative. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2018;6(1). doi:10.1016/S2213-2600(17)30472-1.
- 51 Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6). doi:10.1183/09031936.00080312.
- 52 Quanjer PH, Stanojevic S, Stocks J, et al. Changes in the FEV₁/FVC ratio during childhood and adolescence: an intercontinental study. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1391-1399. doi:10.1183/09031936.00164109.
- 53 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J*. 1993;6 Suppl 16. doi:10.1183/09041950.005s1693.
- 54 Kahnert K, Lucke T, Huber RM, et al. Relationship of hyperlipidemia to comorbidities and lung function in COPD: Results of the COSYCONET cohort. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177501. doi:10.1371/journal.pone.0177501.
- 55 Kahnert K, Föhrenbach M, Lucke T, et al. The impact of COPD on polyneuropathy: results from the German COPD cohort COSYCONET. *Respir Res*. 2020;21(1):28. doi:10.1186/s12931-020-1293-6.
- 56 Kahnert K, Alter P, Welte T, et al. Uric acid, lung function, physical capacity and exacerbation frequency in patients with COPD: a multi-dimensional approach. *Respir Res*. 2018;19(1). doi:10.1186/s12931-018-0815-y.
- 57 Wan ES, Fortis S, Regan EA, et al. Longitudinal Phenotypes and Mortality in Preserved Ratio Impaired Spirometry in the COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(11):1397-1405. doi:10.1164/rccm.201804-0663OC.
- 58 Alter P, Watz H, Kahnert K, et al. Effects of airway obstruction and hyperinflation on electrocardiographic axes in COPD. *Respir Res*. 2019;20. doi:10.1186/s12931-019-1025-y.
- 59 Alter P, Rabe KF, Schulz H, Vogelmeier CF, Jörres RA. Influence of body mass on predicted values of static hyperinflation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2551-2555. doi:10.2147/COPD.S164096.
- 60 Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet*. 2000;356(9238). doi:10.1016/S0140-6736(00)02815-4.

8. ANHANG

8.1 Abkürzungsverzeichnis

ABI	Knöchel-Arm-Index
BMI	Body Mass Index
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
CAT	COPD Assessment Test
cm	Zentimeter
CO	Kohlenmonoxid
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
COSYCONET	COPD and Systemic Consequences - Comorbidities Network
EGKS	Europäische Gemeinschaft für Kohle und Stahl (Normwerte für Lungenfunktionsprüfung)
EQ-5D	European quality of life 5-dimensions instrument
EQ-5D VAS	European quality of life 5-dimensions instrument, visuelle Analog-Skala
FEV ₁	Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
FEV ₁ /FVC	Tiffeneau-Wert
FRC	Funktionelle Residualkapazität
GFI Index	Goodness of Fit Index

GLI	Global Lung Function Initiative
GOLD	Global Initiative for chronic obstructive lung disease
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
J	Jahre
KCO	Diffusionskapazität pro Alveolarvolumen (Transferkoeffizient, Krogh-Faktor)
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzerkrankung
kPa	Kilopascal
l	Liter
LLN	Lower limit of normal
m ²	Quadratmeter
m	Männlich
mMRC	modified Medical Research Council dyspnea scale
P-Wert	Signifikanzwert
PY	Packyears
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9
RMSEA	Root Mean Square Error of Approximation
RV	Residualvolumen

s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGRQ	St. Georges's Respiratory Questionnaire
SGRQ AS	SGRQ Activity Score
SGRQ IS	SGRQ Impact Score
SGRQ SS	SGRQ Symptoms Score
SOP	Standars Operating Procedure
Sraw eff	Spezifischer Atemwegswiderstand (specific airway resistance)
TLC	Totale Lungenkapazität
TLCO	Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid
w	Weiblich

8.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1.1: Einteilung der COPD nach GOLD anhand des Obstruktionsgrades (FEV1 gemessen nach Bronchodilatation), S2k Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit COPD	1
Tabelle 4.1.1: Basischarakteristika der Patienten (Aktivraucher und Ex-Raucher). Anthropometrische Größe.....	11
Tabelle 4.1.2: Anzahl der Patienten je nach spirometrischer GOLD-Einteilung für Ex-Raucher, Aktivraucher und das Gesamtkollektiv	13
Tabelle 4.1.3: Basischarakteristika der Spirometrie (Aktivraucher und Ex-Raucher).	14
Tabelle 4.1.4: Basischarakteristika der Ganzkörperplethysmographie (Aktivraucher und Ex-Raucher). ..	15
Tabelle 4.1.5: Basischarakteristika der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid, des Knöchel-Arm-Index (ABI) und der Gehstrecke (Aktivraucher und Ex-Raucher).....	16
Tabelle 4.1.6: Basischarakteristika des Rauchverhaltens (Aktivraucher und Ex-Raucher).....	18
Tabelle 4.1.7: Basischarakteristika der Symptome und Lebensqualität (Aktivraucher und Ex-Raucher) ..	23
Tabelle 4.1.8: Vergleich zwischen Aktivrauchern und Ex-Rauchern in Bezug auf Komorbiditäten	26
Tabelle 4.1.9: Ergebnisse einer multiplen linearen Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren.	27
Tabelle 4.1.10: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hier wurde, verglichen mit Tabelle 4.1.9, ITGV ersetzt durch den Quotienten RV/TLC.....	28
Tabelle 4.2.1: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable mit den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. In dieser Analyse wurde der Z-Score von ITGV verwendet (vergleiche Tabelle 4.2.2)	30
Tabelle 4.2.2: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable mit den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hierbei wurde, verglichen mit Tabelle 4.2.1, statt ITGV (Z-Score) der Quotient RV/TLC als Prädiktor verwendet	31
Tabelle 4.2.3: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable mit den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hierbei wurde, verglichen mit Tabelle 4.2.2, die Rauchdauer statt der Ex-Raucher-Zeit gewählt	32

Tabelle 4.2.4: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem FEV ₁ Z-Score als abhängige Variable mit den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hierbei wurde der Z- Score von ITGV als Prädiktor verwendet (vergleiche Tabelle 4.2.5).....	33
Tabelle 4.2.5: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit FEV ₁ Z-Score als abhängige Variable mit den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hierbei wurde, verglichen mit Tabelle 4.2.4, statt ITGV der Quotient RV/TLC als Prädiktor verwendet.....	34
Tabelle 4.2.6: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit FEV ₁ Z-Score als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren unter Weglassung des Alters als Prädiktor	35
Tabelle 4.2.7: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit KCO Z-Score als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hierbei wurde der Z-Score von ITGV als Prädiktor verwendet (vergleiche Tabelle 4.2.8).....	36
Tabelle 4.2.8: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit KCO Z-Score als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren (vergleiche Tabelle 4.2.7)	37
Tabelle 4.2.9: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit KCO Z-Score als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Auf den Prädiktor Rauchbeginn wurde verzichtet.....	38
Tabelle 4.2.10: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit RV/TLC als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren.	39
Tabelle 4.3.1: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable mit den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren (vergleiche Tabelle 4.3.2)	40
Tabelle 4.3.2: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable mit den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Statt ITGV (siehe Tabelle 4.3.1) wurde der Quotient RV/TLC als Prädiktor verwendet	41
Tabelle 4.3.3: Ergebnisse einer Regressionsanalyse für den FEV ₁ Z-Score als abhängige Variable und mit den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren (vergleiche Tabelle 4.3.4).	42
Tabelle 4.3.4: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem FEV ₁ Z-Score als abhängige Variable und mit den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Statt ITGV (siehe Tabelle 4.3.3) wurde der Quotient RV/TLC als Prädiktor verwendet.....	43
Tabelle 4.3.5: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren	44

Tabelle 4.3.6: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hier wurde, verglichen mit Tabelle 4.3.5, ITGV ersetzt durch den Quotienten RV/TLC.....	45
Tabelle 4.3.7: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem RV/TLC als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren	46
Tabelle 4.4.1: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren	47
Tabelle 4.4.2: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit ABI als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hier wurde, verglichen mit Tabelle 4.4.1, ITGV ersetzt durch den Quotienten RV/TLC	48
Tabelle 4.4.3: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem FEV ₁ Z-Score als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren	49
Tabelle 4.4.4: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem FEV ₁ Z-Score als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hier wurde, verglichen mit Tabelle 4.4.3, ITGV ersetzt durch den Quotienten RV/TLC.....	50
Tabelle 4.4.5: Ergebnisse der Regressionsanalyse mit dem FEV ₁ Z-Score als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hierbei ist im Vergleich zu Tabellen 4.4.3 und 4.4.4 der Rauchbeginn durch die Rauchdauer ersetzt.....	51
Tabelle 4.4.6: Ergebnisse der Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren	52
Tabelle 4.4.7: Ergebnisse der Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren. Hier wurde, verglichen mit Tabelle 4.4.6, RV/TLC ersetzt durch den ITGV.....	53
Tabelle 4.4.8: Ergebnisse der Regressionsanalyse mit dem TLCO Z-Score als abhängige Variable und den angegebenen Prädiktoren.....	54
Tabelle 4.4.9: Ergebnisse der Regressionsanalyse mit RV/TLC als abhängige Variable und den angegebenen Prädiktoren.....	55
Tabelle 4.4.10: Ergebnisse der Regressionsanalyse mit dem PaO ₂ (mmHg) als abhängige Variable und den angegebenen Prädiktoren	56
Tabelle 4.4.11: Ergebnisse der Regressionsanalyse mit der Sauerstoffsättigung als abhängige Variable und den angegebenen Prädiktoren!.....	57

Tabelle 4.4.12: Ergebnisse der Regressionsanalyse mit dem Hämoglobin-Wert als abhängige Variable und den angegebenen Prädiktoren.....	58
Tabelle 4.4.13: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem 6-Minuten-Gehtest als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren	59
Tabelle 4.5.1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressionsanalysen bzgl. Ex-Raucher-Zeit und anderer Rauchparameter mit ausgewählten Funktionsparametern bei Ex-Rauchern	62
Tabelle 4.5.2: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren (Gruppe der Ex-Raucher)	63
Tabelle 4.5.3: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren (Gruppe der Ex-Raucher)	64
Tabelle 4.5.4: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem ABI als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren (Gruppe der Ex-Raucher).....	64
Tabelle 4.5.5: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren (Gruppe der Ex-Raucher)	65
Tabelle 4.6.1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressionsanalysen bzgl. Rauchdauer und anderer Rauchparameter mit ausgewählten Funktionsparametern bei Aktivrauchern	66
Tabelle 4.6.2: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem ABI als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren für die Gruppe der Aktivraucher.....	67
Tabelle 4.6.3: Ergebnisse einer Regressionsanalyse mit dem KCO Z-Score als abhängige Variable und den Koeffizienten für die dargestellten Prädiktoren bei den Aktivrauchern.....	67
Tabelle 4.7.1: Regressionskoeffizienten und Kovarianzen des Pfad-Analyse-Modells aus Abbildung 4.7.1 für die Ex-Raucher (n=1190)	69
Tabelle 4.7.2: Regressionskoeffizienten und Kovarianzen des Pfad-Analyse-Modells aus Abbildung 4.7.2 für die Aktivraucher (n=404).....	70

8.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.1.1: Flowchart mit den in der Studie eingeschlossenen Patienten und deren Aufteilung in Abhängigkeit von Raucherstatus und COPD-Schweregrad	10
Abbildung 4.1.2: Geschlechterverteilung (absolute Zahlen) der Patienten in den Gruppen der Aktivraucher und Ex-Raucher	12
Abbildung 4.1.3: Box-Plot der Verteilung des Body-Mass-Index in den Gruppen der Ex-Raucher und Aktivraucher	12
Abbildung 4.1.4: Box-Plot der Verteilung der Patienten nach Alter in den Gruppen der Ex-Raucher und Aktivraucher	12
Abbildung 4.1.5: Verteilung der Patienten gemäß GOLD-Klassifikation in der Ex-Raucher- und Aktivraucher -Gruppe	13
Abbildung 4.1.6: Box-Plot des FEV ₁ Z-Scores in den beiden Gruppen	17
Abbildung 4.1.7: Box-Plot des KCO Z-Scores in den beiden Gruppen	17
Abbildung 4.1.8: Box-Plot des FVC Z-Scores in den beiden Gruppen.....	17
Abbildung 4.1.9: Histogramme (absolute Zahlen) der Rauchdauer in der Ex-Raucher- und Aktivraucher-Gruppe	19
Abbildung 4.1.10: Histogramme (absolute Zahlen) der Packyears in der Ex-Raucher- und Aktivraucher-Gruppe	19
Abbildung 4.1.11: Histogramme (absolute Zahlen) des Rauchbeginns in der Ex-Raucher- und Aktivraucher-Gruppe	20
Abbildung 4.1.12: Histogramme (absolute Zahlen) der Rauchintensität (PY durch Jahre) in der Ex-Raucher- und Aktivraucher-Gruppe	20
Abbildung 4.1.13: Auftragung des Alters, in dem die Ex-Raucher mit dem Rauchen aufhörten (vertikale Achse), gegen das Lebensalter (horizontale Achse)	21
Abbildung 4.1.14: Auftragung des Packyears (vertikale Achse) gegen Rauchdauer (horizontale Achse) für die Gruppen der Ex-Raucher und Aktivraucher	22
Abbildung 4.1.15: Absolute Zahlen der Verteilung der Komorbiditäten in der Ex-Raucher- und Aktivraucher-Gruppe	26

Abbildung 4.5.1: Auftragung des ABI (vertikale Achse) gegen die Ex-Raucher-Zeit (horizontale Achse) für die Gruppe der Ex-Raucher	60
Abbildung 4.5.2: Auftragung des Z-Scores von KCO (vertikale Achse) gegen die Ex-Raucher-Zeit (horizontale Achse) für die Gruppe der Ex-Raucher	61
Abbildung 4.5.3: Auftragung des Z-Scores von FEV ₁ (vertikale Achse) gegen die Ex-Raucher-Zeit (horizontale Achse) für die Gruppe der Ex-Raucher	61
Abbildung 4.5.4: Auftragung des Quotienten RV/TLC (vertikale Achse) gegen die Ex-Raucher-Zeit (horizontale Achse) für die Gruppe der Ex-Raucher	62
Abbildung 4.7.1: Pfad-Analyse-Modell für die Ex-Raucher	69
Abbildung 4.7.2: Pfad-Analyse-Modell für die Aktivraucher.....	70

8.4. Patientenbogen

CAT-Fragebogen:

Frage 1:

Ich huste nie

0-1-2-3- 4-5

Ich huste ständig

Frage 2:

Ich bin überhaupt nicht verschleimt

0-1-2-3-4-5

Ich bin völlig verschleimt.

Frage 3:

Ich spüre keinerlei Engegefühl in der Brust

0-1-2-3-4-5

Ich spüre ein sehr starkes
Engegefühl in der Brust

Frage 4:

Wenn ich bergauf oder eine Treppe
hinaufgehe, komme ich nicht außer Atem

0-1-2-3-4-5

Wenn ich bergauf oder eine
Treppe hinaufgehe, komme ich
sehr außer Atem

Frage 5:

Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten
nicht eingeschränkt

0-1-2-3-4-5

Ich bin bei meinen häuslichen
Aktivitäten sehr stark
eingeschränkt

Frage 6:

Ich habe keine Bedenken, trotz meiner
Lungenerkrankung das Haus zu verlassen

0-1-2-3-4-5

Ich habe wegen meiner Lungen-
erkrankung große Bedenken,

das Haus zu verlassen

Frage 7:

Ich schlafe tief und fest

0-1-2-3-4-5

Wegen meiner Lungen-
erkrankung schlafe ich nicht tief
und fest

Frage 8:

Ich bin voller Energie

0-1-2-3-4-5

Ich habe überhaupt keine
Energie

mMRC (modified British Medical Research Council) Fragebogen zur Atemnot:

Bitte die auf Sie zutreffende Aussage durch Markieren des jeweiligen Kästchen kennzeichnen

(Auszufüllen vom Patienten und nur ein Kästchen ankreuzen)

Ich gerate nur bei anstrengendem Sport außer Atem

Ich gerate außer Atem, wenn ich mich ebenerdig schnell fortbewege oder einen kleinen Hügel hinaufgehe

Ich gehe aufgrund von Atemnot ebenerdig langsamer als Menschen gleichen Alters oder ich muss stehen bleiben, um Atem zu holen, wenn ich in eigenem Tempo auf ebener Erde gehe

Ich bleibe nach etwa 100 Metern oder nach ein paar Minuten Gehen auf ebener Erde stehen, um Luft zu holen

Ich gerate zu sehr außer Atem, um aus dem Haus zu gehen, oder ich gerate beim Anziehen bzw. Ausziehen außer Atem

EQ5D-5L Gesundheitsfragebogen (deutsche Version für Deutschland):

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt:

Beweglichkeit/Mobilität

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen
- Ich habe große Probleme herumzugehen
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

Für sich selbst sorgen:

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Schmerzen/Körperliche Beschwerden:

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

Angst/Niedergeschlagenheit

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert.

Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.

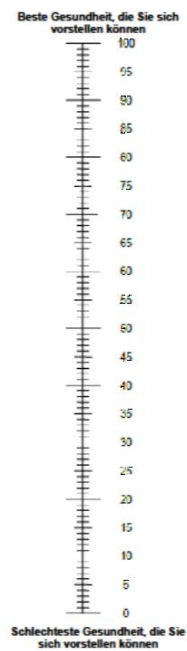
Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.

100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.

0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.

Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.



Saint George' s Respiratory Questionnaire German ("St George's Hospital") Fragebogen zu Atemwegsbeschwerden (SGRQ)

Mit diesem Fragebogen möchten wir mehr darüber erfahren, welche Beschwerden Ihnen Ihre Atmung bereitet und wie sich diese auf Ihr Leben auswirken. Wir möchten dadurch herausfinden, was Ihnen an Ihrer Erkrankung aus Ihrer Sicht die meisten Probleme bereitet, und nicht, was die Ärzte und das Pflegepersonal dazu meinen.

Lesen Sie bitte die Anleitung sorgfältig und fragen Sie nach, wenn Sie etwas nicht verstehen. Denken Sie nicht zu lange über Ihre Antwort nach.

Bevor Sie den restlichen Fragebogen ausfüllen:

Bitte kreuzen Sie die Beschreibung an, die nach Ihrer Beurteilung Ihrem jetzigen Gesundheitszustand entspricht:

Sehr gut	Gut	Eingemaßen	Schlecht	Sehr schlecht
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TEIL1

Diese Fragen beziehen sich auf die Häufigkeit Ihrer Atemwegsbeschwerden in den vergangenen 4 Wochen. Bitte kreuzen Sie für jede Frage 1 Kästchen an.

	An den meisten Tagen der Woche	An mehreren Tagen der Woche	An ein paar Tagen im Monat	Nur bei Infektionen der Atem- wege	Gar nicht
1. In den letzten 4 Wochen habe ich gehustet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. In den letzten 4 Wochen habe ich Schleim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Auswurf) ausgehustet

3. In den letzten 4 Wochen war ich kurzatmig

4. In den letzten 4 Wochen litt ich unter

starkem Keuchen oder Pfeifen beim Atemholen

(Atemgeräusch)

5. Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen schwere oder sehr unangenehme Atembeschwerden

Bitte kreuzen Sie ein Kästchen an:

Mehr als 3 mal

3-Mal

2-Mal

Einmal

Überhaupt nicht

6. Wie lange dauerten diese schweren Atembeschwerden im schlimmsten Fall? (Wenn Sie keine schweren oder sehr unangenehmen Atembeschwerden hatten, gehen Sie bitte weiter zu Frage 7).

Bitte kreuzen Sie ein Kästchen an:

1 Woche oder länger

3 Tage oder länger

1 oder 2 Tage

Weniger als 1 Tag

7. Wie viele gute Tage (d. h. Tage mit wenig Atemwegsbeschwerden) hatten Sie in einer durchschnittlichen Woche in den letzten 4 Wochen?

Bitte kreuzen Sie ein Kästchen an:

Kein Tag war gut

1 oder 2 gute Tage

3 oder 4 gute Tage

Fast jeder Tag war gut

Jeder Tag war gut

8. Wenn Sie pfeifend atmen oder keuchen, ist es morgens, nach dem Aufstehen schlimmer?

Bitte kreuzen Sie ein Kästchen an:

Nein

Ja

TEIL 2

Abschnitt 1

Wie würden Sie Ihr Atembeschwerden beschreiben?

Bitte kreuzen Sie ein Kästchen an:

Das wichtigste Problem, das ich habe

Bereitet mir ziemlich viele Probleme

Bereitet mir ein paar Probleme

Bereitet mir keine Probleme

Wenn Sie berufstätig sind oder waren:

Bitte kreuzen Sie ein Kästchen an:

Ich habe wegen meiner Atembeschwerden ganz aufgehört zu arbeiten

Meine Atembeschwerden beeinträchtigen mich bei der Arbeit oder haben
mich veranlasst, meinen Beruf/meine Stelle zu wechseln

Meine Atembeschwerden wirken sich nicht auf meine Arbeit aus

Abschnitt 2

Diese Fragen beziehen sich darauf, bei welchen Tätigkeiten Sie derzeit für gewöhnlich in Atemnot geraten.

Bitte kreuzen Sie jeweils die Antwort an, die zur Zeit auf Sie zutrifft:

	Ja	Nein
Still sitzen oder ruhig liegen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sich waschen oder anziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im Haus herumgehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Draußen auf ebenen Wegen gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ein Stockwerk hoch Treppen steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bergauf gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sport treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abschnitt 3

Nun folgen weitere Fragen zu Ihrem derzeitigen Husten und Ihrer derzeitigen Kurzatmigkeit.

Bitte kreuzen Sie jeweils die Antwort an, die zur Zeit auf Sie zutrifft:

	Ja	Nein
Mein Husten tut weh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- | | | |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Mein Husten macht mich müde | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ich gerate außer Atem, wenn ich rede | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ich gerate außer Atem, wenn ich mich beuge. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mein Husten oder meine Atembeschwerden stören meinen Schlaf | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ich bin schnell erschöpft | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Abschnitt 4

Bei diesen Fragen geht es um weitere Auswirkungen, die Ihre Atemwegsbeschwerden derzeit möglicherweise auf Sie haben.

Bitte kreuzen Sie jeweils die Antwort an, die zur Zeit auf Sie zutrifft:

- | | Stimmt | Stimmt nicht |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Mein Husten oder meine Atembeschwerden ist mir in der Öffentlichkeit peinlich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Meine Atembeschwerden sind lästig für meine Familie, meine Freunde oder Nachbarn | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wenn ich keine Luft kriege, bekomme ich Angst oder gerate in Panik | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe das Gefühl, meine Atembeschwerden nicht im Griff zu haben | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Ich rechne nicht damit, daß meine Atembeschwerden
sich noch bessern

Durch meine Atembeschwerden bin ich gebrechlich
oder zu einem/einer Behinderten geworden

Es ist für mich riskant, mich sportlich zu betätigen

Alles erscheint mir zu mühsam

Abschnitt 5

Diese Fragen betreffen Ihre Medikamente. Wenn Sie keine Medikamente einnehmen, gehen Sie bitte gleich zu Abschnitt 6 weiter.

Bitte kreuzen Sie jeweils die Antwort an, die zur Zeit auf Sie zutrifft:

	Stimmt	Nicht stimmt
Meine Medikamente helfen mir nicht sehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es ist mir peinlich, meine Medikamente in der Öffentlichkeit zu benutzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Medikamente verursachen mir unangenehme Nebenwirkungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Meine Medikamente beeinträchtigen mein Leben erheblich

Abschnitt 6

Bei diesen Fragen geht es darum, wie sich Ihre Atembeschwerden möglicherweise auf Ihre Aktivitäten auswirkt.

Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage die Antwort an, die wegen Ihrer Atembeschwerden auf Sie zutrifft:

	Stimmt	Nicht stimmt
Ich brauche lange, um mich zu waschen oder anzuziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann kein Bad bzw. keine Dusche nehmen, oder ich brauche lange dazu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich gehe langsamer als andere, oder ich halte an, um mich auszuruhen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aufgaben wie Hausarbeit dauern sehr lange, oder ich muß mich zwischendurch ausruhen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich ein Stockwerk hoch Treppen steige, muß ich langsam gehen oder zwischendurch anhalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich mich beeile oder schnell gehe, muß ich danach anhalten oder langsamer gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meiner Atembeschwerden fällt es mit schwer,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

bergauf zu gehen, etwas die Treppen hochzutragen,
leichte Gartenarbeit zu verrichten wie Unkraut jäten,
zu tanzen, Bowling zu spielen oder zu wandern

Wegen meiner Atembeschwerden fällt es mir schwer,
schwere Lasten zu tragen, den Garten umzugraben
oder Schnee zu schippen, zu joggen oder schnell zu
gehen (8 km/Stunde), Tennis zu spielen oder zu
schwimmen

Wegen meiner Atembeschwerden fällt es mir schwer,
sehr schwere körperliche Arbeit zu verrichten, zu laufen,
Rad zu fahren, schnell zu schwimmen oder anstrengenden
Sport zu treiben

Abschnitt 7

Wir wüssten gerne, wie Ihre Atembeschwerden normalerweise Ihr tägliches Leben beeinflussen.

Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage die Antwort an, die wegen Ihrer Atembeschwerden auf Sie zutrifft:

	Stimmt	Nicht stimmt
Ich kann keinen Sport treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann nicht ausgehen, um mich zu vergnügen oder zu erholen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wir möchten Sie nun bitten, die Feststellung (nur eine) anzukreuzen, die am besten beschreibt, wie sich Ihre Atembeschwerden auf Sie auswirken:

Sie hindern mich überhaupt nicht daran, das zu tun, was ich gerne tun möchte

Sie hindern mich an ein oder zwei Dingen, die ich gerne tun möchte

Sie hindern mich an den meisten Dingen, die ich gerne tun möchte

Sie hindern mich an allem, was ich gerne tun möchte

9. DANKSAGUNG

Diese Dissertation entstand während meiner ärztlichen Tätigkeit in der Asklepios Fachklinik, München-Gauting. Durch die unermüdliche Unterstützung vieler, liebevoller Menschen konnte ich innerhalb vier Jahren meine Doktorarbeit fertig stellen.

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei Herrn PD Dr. Markus Henke bedanken für seine Hilfe bei der Suche nach einem geeigneten Thema. Seine ermutigenden Worte haben mich auf meinem Weg begleitet, und so konnte ich mein Ziel erreichen.

Ich möchte mich besonders an Herrn PD Dr. Rudolf Jörres für die intensive Betreuung und unendliche Geduld und Hilfsbereitschaft bedanken. Er hat mich bei der Konzeption und Verwirklichung dieser Arbeit sehr unterstützt. Seine motivierenden Worte haben mich immer begleitet, und trotz dieser schwierigen und beanspruchenden Zeit konnte ich mein Ziel konsequent weiter verfolgen. Durch seine großartige Erfahrung im Bereich der Statistik war es für mich die beste Gelegenheit, Statistik zu lernen und verstehen. Noch einmal vielen herzlichen Dank für die sehr gute Betreuung.

Des Weiteren möchte ich mich an meinem Chef Herr Prof. Dr. Jürgen Behr für die Unterstützung bedanken. Ebenfalls ein ganz besonderer Dank geht an Frau PD Dr. Kathrin Kahnert, die durch das Korrekturlesen zur Fertigstellung dieser Doktorarbeit beigetragen hat.

Dem gesamten COSYCONET-Team möchte ich ganz herzlich für die wertvolle Arbeit danken, durch die die Daten bereitgestellt wurden, auf denen diese Arbeit beruht.

Nicht zuletzt möchte ich mich an meinem 5-monatigen Sohn Paul für seine Ruhe und Geduld bedanken. Er hat mir ermöglicht, in den letzten 5 Monaten, zusammen mit Dr. Jörres, die statistischen Analysen bei jedem unserer Treffen fast unterbrechungsfrei durchzuführen.

Außerdem möchte ich mich bei meinem lieben Mann, Mircea-Gabriel, bedanken. Während dieser Zeit war er für mich immer da, hat mir jedes Mal wertvolle Ratschläge gegeben und hat mich immer wieder motiviert, trotz anspruchsvoller Zeit mit Kinder, Beruf und Haushalt, mein Ziel zu verfolgen. Durch seine Geduld und wertvolle Hilfe hat er mir noch einmal gezeigt, wie sehr er mich liebt. Vielen Dank!

Ich möchte mich ganz herzlich auch bei meinen Eltern für die moralische und seelische Unterstützung bedanken, für das Vertrauen, die Geduld und viele positive Gedanken.

Und zum Schluss sage ich ein großes Danke Schön an den Lieben Gott, dass Er mir die Kraft und Energie gegeben hat, diese schöne Doktorarbeit fertigzustellen, sowie für die Gelegenheit, mit netten und liebevollen Menschen zusammen zu arbeiten.

10. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Beziehung zwischen Rauchverhalten und Charakteristika der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD): Ergebnisse aus der COSYCONET-Kohorte“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 01.08.2022

Cosmina Stoleriu