

Aus dem Bereich für Pneumologie und Infektiologie
(Leiter: Univ.- Prof. Dr. med. Ralf Ewert)
der Klinik für Innere Medizin B
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Stephan Felix)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Thema: Prognostische Bedeutung der Spiroergometrie bei Patienten mit COPD

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2021

vorgelegt von: Alexander Maiwald

geb. am: 21.06.1995

in: Pasewalk

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutacher: Prof. Dr. med. Ralf Ewert

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Frederik Trinkmann

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum der Klinik für Innere Medizin B, Raum 6.0.8

Tag der Disputation: 01.03.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	4
2	Einleitung	6
3	Methodik	12
3.1	Patienten	12
3.2	Vorgehen bei der Datenerfassung	13
3.2.1	Lungenfunktion	13
3.2.2	Spiroergometrie	13
3.3	Statistische Methoden	14
3.4	Ethik	14
3.5	Methodenkritik	15
4	Zielstellung der Arbeit	16
5	Ergebnisse	17
5.1	Deskription des Patientenkollektivs	17
5.2	Verlaufsbeobachtung über einen Zeitraum von insgesamt 10 Jahren	27
5.2.1	Vergleich der Patienten lebend vs. verstorben nach 3 Jahren	27
5.2.2	Vergleich der Patienten lebend vs. verstorben nach 5 Jahren	30
5.2.3	Vergleich der Patienten lebend vs. verstorben nach 10 Jahren	33
5.3	Prognoserelevante Faktoren und Überlebensrate	36
5.3.1	Univariate Analyse	36
5.3.2	Multivariate Analyse	41
5.3.3	ROC-Analyse	42
5.3.4	Überlebensrate	43
6	Diskussion	51
6.1	Deskription des Patientenkollektivs	51
6.2	Verlaufsbeobachtung und prognoserelevanten Faktoren	53
7	Zusammenfassung	57
8	Anlage	67
9	Abbildungsverzeichnis	68
10	Tabellenverzeichnis	69
11	Formelverzeichnis	70
12	Anhang	71

1 Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz
ADO-Index	Alter, Dyspnoe, Obstruktions-Index
AT	Anaerobic threshold
AUC	Area under the curve
BF	Breathing frequency
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BODE-Index	Body-Mass-Index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index
BOLD	Burden of Obstructive Lung Diseases
CAT	COPD-Assessment-Test
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPET	Cardiopulmonary Exercise Testing
CPX	Cardiopulmonary Exercise
DLCO	Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide
DOSE-Index	Dyspnoea, obstruction, smoking, exacerbation index
EELV	Endexpiratorisches Lungenvolumen
EqCO ₂	Atemäquivalent für CO ₂
EqO ₂	Atemäquivalent für O ₂
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FEV ₁ /FVC	Tiffeneau Index
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
Hb	Hämoglobin
HR	Heart Rate
IC	Inspiratorische Kapazität

ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
KCO	Krogh-Faktor Transferfaktor für Kohlenstoffmonoxid
MEF 25, 50, 75	Mittlerer expiratorischer Fluss nach 25 %, 50 %, 75 % der Vitalkapazität
mMRC	modified Medical Research Council
MVV	Maximal ventilierbares Volumen
MW	Mittelwert
pCO ₂	CO ₂ Partialdruck
PEF	Peak expiratory flow
pETCO ₂ @ AT	Endtidaler CO ₂ Partialdruck an der anaeroben Schwelle
pETO ₂	Endtidaler O ₂ Partialdruck
pO ₂	O ₂ Partialdruck
pred	predicted
ROC	Receiver operating characteristic
RRdiast	Diastolischer Blutdruck
RRsyst	Systolischer Blutdruck
Rtot	Atemwegswiderstand
RV	Residualvolumen
SD	Standardabweichung
SHIP	Study of Health in Pomerania
TLC	Totale Lungenskapazität
VC	Vitalkapazität
VÉ	Atemminutenvolumen
VÉ/VCO ₂ @ AT	Atemeffizienz für CO ₂ (Slope) an der anaeroben Schwelle
VÉ/VCO ₂	Atemeffizienz für CO ₂ (Slope)
VO ₂ @ AT	Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle
VO ₂ /HRmax	Sauerstoffpuls
VO ₂ peak	Spitzensauerstoffaufnahme
Vtex max	Expiratorisch maximales Tidalvolumen

2 Einleitung

Der Terminus „Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung“ steht für ein klinisch heterogenes Krankheitsbild, welches in der Vergangenheit zwar unterschiedlich definiert wurde, für das es jedoch seit längerem eine international anerkannte Definition gibt, die von der Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) herausgearbeitet wird und die Heterogenität der Erkrankung berücksichtigt: „Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease that is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is due to airway and/or alveolar abnormalities usually caused by significant exposure to noxious particles or gases and influenced by host factors including abnormal lung development. Significant comorbidities may have an impact on morbidity and mortality“ [1].

Im Rahmen einer chronischen Exposition gegenüber inhalativen Noxen kommt es zu einer abnormen und anhaltenden Entzündung der Atemwege mit teils irreversibler Schädigung des Lungenparenchyms und konsekutiver Obstruktion und Überblähung des Bronchialsystems [2, 3, 4]. Dabei wird neben der arbeitsplatzbezogenen und umweltbedingten Feinstaubbelastung insbesondere das inhalative Rauchen als wesentlicher Risikofaktor für Entzündungsreaktionen angesehen [5, 6]. Hat sich erst einmal ein chronischer Entzündungsprozess in der Lunge etabliert, scheint dieser aus unbekanntem Gründen auch nach Beendigung der Exposition (z.B. durch Rauchverzicht) weiterzulaufen. Durch die Vielzahl an akkumulierten Entzündungszellen innerhalb des Lungenparenchyms (v.a. Neutrophile Granulozyten, Eosinophile Granulozyten, Alveolarmakrophagen, T- und B-Lymphozyten) kommt es zu einer Ausschüttung und Aktivierung proteolytischer Enzyme, die zu einer Destruktion des Gewebes führen [7]. Die ortsständigen Fibroblasten, Gewebsmakrophagen und Epithelzellen induzieren unter Einfluss der ausgeschütteten Entzündungsmediatoren fibrosierende Prozesse.

Aus diesem Wechselspiel von Entzündung und fibrosierender Reparatur kommt es zu einem grundlegend strukturellen Umbau der Lunge mit peribronchialer Fibrose, elastischem Faserabbau, Hyperplasie der glatten Muskulatur sowie Destruktion des Alveolarepithels mit Ausbildung eines Emphysems [7]. Die Gasaustauschfläche ist folglich reduziert und die Atemmechanik wird ebenfalls negativ beeinflusst. Nicht alle Patienten müssen von diesen charakteristischen Veränderungen gleichermaßen betroffen sein. So können Patienten ohne eine messbare Atemwegsobstruktion dennoch von anderen typischen respiratorischen Symptomen betroffen sein und bereits Lungengerüstveränderungen haben [8, 9]. Auch können Patienten, die nie in ihrem Leben geraucht haben, eine symptomatische Atemwegsobstruktion haben [10].

Für das Zustandekommen und den Verlauf einer COPD gibt es also zahlreiche weitere Einflussfaktoren, auf die hier nicht im Einzelnen eingegangen wird. Zu erwähnen sind jedoch genetische Prädispositionen (z.B. ein Alpha-1-Antitrypsinmangel mit dadurch vermehrter Proteolyse), wiederholt schwere pulmonale Infekte im Kindesalter, zunächst reversible Obstruktionserkrankungen (Asthma bronchiale) und besonders in den Entwicklungsländern relevant, Mangelernährung sowie niedriger sozioökonomischer Status [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. Bedingt durch diese Komplexität kann man auch nicht von „dem COPD Patienten“ reden, vielmehr präsentiert sich die Erkrankung beim Einzelnen ganz individuell. Dafür gibt es ein Konzept, welches die COPD Patienten anhand ihrer vorherrschenden Klinik bzw. Merkmale bestimmten Phänotypen zuordnet. Dazu gehören z.B.: COPD mit Vorwiegen der chronischen Bronchitis, COPD mit ausgeprägtem Lungenemphysem, COPD mit gleichzeitigem Vorliegen eines Asthma bronchiale, COPD mit hoher Exazerbationsfrequenz, COPD mit sehr schnellem Abfall des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV_1), COPD mit vielen Begleiterkrankungen, COPD mit systemischer Entzündung [18, 19].

Die Erkrankung schreitet im Verlauf fort und es können akut überschießende Entzündungsreaktionen (sog. Exazerbationen) auftreten, die im Zusammenhang mit rezidivierenden Infekten und Umweltschadstoffen stehen und den klinischen Zustand des Patienten wesentlich beeinträchtigen können, der dann durch eine vermehrte Luftnot und produktiven Husten gekennzeichnet ist [20]. Exazerbationen spielen eine wesentliche Rolle im klinischen Management von COPD Patienten, da sie zur Verschlechterung der Lungenfunktion beitragen und so zu einer höheren Morbidität und Mortalität führen können. Nicht zuletzt leidet auch die Lebensqualität der Patienten unter der akut verstärkten Symptomatik mit zunehmender Dyspnoe [20, 21]. Hier gilt es, die Exazerbationsfrequenz zu reduzieren und rechtzeitig eine entsprechende Therapie einzuleiten.

Führendes Symptom der COPD ist die Luftnot, die anfangs nur unter Belastung auftreten kann, aber bei Fortschreiten der Erkrankung bereits bei Alltagstätigkeiten wie dem Anziehen der Kleidung vorhanden sein kann. Oft schränken Patienten daher ihre Aktivitäten sukzessiv ein, um die Luftnotsymptomatik zu vermeiden. Durch diese körperliche Schonung kommt es allerdings zur weiteren kardiopulmonalen Dekonditionierung, die wiederum die Luftnotsymptomatik verschlimmert und die Patienten sich so unbewusst in einen Circulus vitiosus begeben [22, 23, 24]. Hierbei ist eine Abnahme der täglichen körperlichen Aktivität mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert [25]. Wie es letztendlich zur Dyspnoe kommt, hängt individuell vom Patienten ab, da es sich hierbei um ein komplexes Zusammenwirken von Ventilationsstörungen, Gasaustauschstörungen, kardialen Trainingszustand, peripherer Muskeldysfunktion und Ernährungszustand handelt [26]. Daher liegt es nahe, bei der klinischen Evaluation des Patienten diese verschiedenen Aspekte zu berücksichtigen. Idealerweise sollte dieses Zusammenspiel zum einen unter Ruhebedingun-

gen und zum anderen während einer körperlichen Belastungssituation untersucht werden, da hierbei eventuell pathologische Atemmuster zum Ausdruck kommen [27]. COPD Patienten klagen zudem oft über einen chronischen Husten mit begleitendem Auswurf. Dies kann als Merkmal der chronischen Entzündungsreaktion des Bronchialsystems verstanden werden und muss nicht zwingend mit einer Atemwegsobstruktion einhergehen. Große Mengen Auswurfs sind hierbei auf eine Hyperplasie der schleimbildenden Becherzellen in den Atemwegen zurückzuführen. Durch zusätzliche Beeinträchtigung der mukoziliären Clearance ist so eine Mukostase möglich. Diese Schleimretention kann dann unter Umständen Bakterien als Nährmedium dienen, wodurch das Risiko für Exazerbationen erhöht sein kann [1].

Die Diagnose einer Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung ist bei allen Patienten in Betracht zu ziehen, die über einen chronischen, gegebenenfalls auch produktiven Husten über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten klagen, von Luftnot berichten und sich eine Risikoanamnese hinsichtlich exogener oder auch endogener Faktoren erheben lässt. Um die Diagnose anschließend zu sichern, bedarf es einer spirometrischen Quantifizierung der Atemwegsobstruktion. Im Gegensatz zum Asthma bronchiale ist diese auch nach Verabreichen eines Bronchodilatators nicht vollständig reversibel [28]. Nach der GOLD Leitlinie wird ein fixes Verhältnis der forcierten Einsekundenkapazität zur forcierten Vitalkapazität (FEV_1/FVC) < 70 % als Obstruktion definiert [1]. Wichtig ist jedoch, dass es sich hierbei lediglich um die Bestätigung einer Verdachtsdiagnose handelt und die Spirometrie nicht zum Ausschluss einer COPD geeignet ist. Besonders die Patienten, die ein ausgeprägtes Lungenemphysem haben, mit daraus resultierender Überblähung und Erhöhung des Residualvolumens sowie der Totalkapazität bei verringerter forcierter Vitalkapazität, können ein scheinbar normales Verhältnis des Tiffeneau-Index (FEV_{1_1}/FVC) haben. Anhand des Ausmaßes der Atemwegsobstruktion werden vier Schweregrade nach GOLD unterschieden (I-IV). Dabei gilt ein Tiffeneau-Index ($FEV_1/FVC < 70$ %) mit einer Atemwegsobstruktion $FEV_1 \geq 80$ % als leichte Form der COPD (GOLD I), eine mittelschwere Form (GOLD II) liegt im Bereich ≤ 50 % $FEV_1 < 80$ %, eine schwere Form (GOLD III) liegt im Bereich ≤ 30 % $FEV_1 < 50$ % und eine sehr schwere Form (GOLD IV) liegt vor, wenn der FEV_1 -Wert < 30 % beträgt. Dabei wird die gemessene Einsekundenkapazität ins Verhältnis zu dem erwarteten Wert aus einer gesunden Referenzpopulation gesetzt [1]. Allerdings kann es sein, dass die Fixierung auf den Tiffeneau-Index als Grundvoraussetzung für die Diagnose einerseits bei älteren Patienten zu einer Überdiagnose und andererseits bei jüngeren Patienten (< 45 Jahre) zu einer Unterdiagnose führen kann [29, 30]. Außerdem spiegelt die Einteilung der COPD anhand der Einsekundenkapazität nicht die Komplexität der Erkrankung wider und ist für die Beurteilung des individuellen Krankheitsverlaufs nicht wirklich geeignet [31, 32]. Um das individuelle Krankheitsbild eines Patienten besser zu erfassen und damit auch therapeutische Entscheidungen zu treffen, werden mittlerweile weitere Faktoren bei der Beurtei-

lung berücksichtigt. Dazu gehören bereits stattgehabte Exazerbationen, das Vorliegen von Begleiterkrankungen sowie das Erfragen der Symptomlast bzw. die daraus resultierende Einschränkung der körperlichen Aktivität. Eine schnell durchführbare Einstufung der Luftnot und damit eines der führenden Symptome ist über die Modified British Medical Research Council (mMRC) möglich [33, 34]. Etwas umfangreicher zu bestimmen ist der COPD Assessment Test (CAT), der die Symptomlast jedoch über die Luftnot hinaus erfassen kann [35]. Mithilfe der Exazerbationshäufigkeit und der Symptomlast ergibt sich dann folgende Stadieneinteilung nach GOLD:

GOLD-Stadien	IV	<i>Hohes Risiko</i> <i>Wenig Symptome</i> C	<i>Hohes Risiko</i> <i>Viele Symptome</i> D	≥ 2	Exazerbationen pro Jahr bzw. Exazerbationsrisiko	
	III					
	II	<i>Niedriges Risiko</i> <i>Wenig Symptome</i> A	<i>Niedriges Risiko</i> <i>Viele Symptome</i> B	1		
	I					0
	Ergebnis des Fragebogentests					
	CAT < 10 oder mMRC 0 - 1	CAT \geq 10 oder mMRC \geq 2				

Abbildung 1: Gruppeneinteilung nach GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2021)

Diese Einteilung stellt eine bessere Grundlage für die Auswahl der therapeutischen Optionen dar, als die Beurteilung allein von der Einsekundenkapazität abhängig zu machen. Allerdings weist die GOLD Arbeitsgruppe daraufhin, dass es auch Patienten gibt, bei denen eine erhebliche Abweichung zwischen den wahrgenommenen Symptomen und der Luftstromeinschränkung bestehen kann und dass hier eine ausführliche Evaluation der Lungenmechanik unter Belastung und der Einfluss von Komorbiditäten notwendig sein kann [1].

Die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung ist weltweit eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität. Schätzungsweise sterben weltweit jährlich ca. 3 Millionen Menschen an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung bzw. durch deren Folgen [36]. Man geht davon aus, dass die Prävalenz und die damit verbundene sozioökonomische Belastung für die Gesamtheit in Zukunft weiter zunehmen wird. Ein relevanter Grund dafür sei eine höhere Lebenserwartung, die jedoch auch dazu führe, dass die Expositionszeit gegenüber inhalativen Schadstoffen ebenfalls zunehme und die chronisch inflammatorischen Prozesse so öfter zum Ausdruck kommen würden [37]. Verlässliche Daten

über die weltweite, tatsächliche Prävalenz von COPD gibt es jedoch nicht, da das klinische Krankheitsbild sehr individuell ausfallen kann und das harte Diagnosekriterium der spirometrisch messbaren Atemwegsobstruktion nicht alle Patienten korrekt erfasst. Nichtsdestotrotz gibt es einige Schätzungen zur Häufigkeit. In der PLATINO Studie (The Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease) untersuchte man in mehreren Großstädten Lateinamerikas die Prävalenz der COPD an über 40 Jährigen, wobei die Diagnose anhand des $FEV_1/FVC < 70\%$ Kriteriums und mithilfe eines Fragebogens gestellt wurde [38]. Die Spannweite der Prävalenz reichte von 7-8 % in Mexiko-Stadt, Mexiko, bis zu fast 20 % in Montevideo, Uruguay. Das BOLD-Programm (Burden of Obstructive Lung Diseases) untersuchte ebenfalls mithilfe eines Fragebogens und der Spirometrie die Prävalenz von chronischer Atemwegsobstruktion bei über 40 jährigen Patienten und sammelte dabei Daten in über 29 Ländern [39]. In einer im Jahr 2020 publizierten Studie der BOLD-Gruppe ergab sich unter den Männern eine Prävalenz von 11,2 % und unter den Frauen eine Prävalenz von 8,6 %, wobei auch hier zwischen den Ländern eine erhebliche Spannweite liegen kann, zum Beispiel 3,5 % in Saudi-Arabien und 23,2 % in Südafrika für Männer von 40 Jahren oder älter [17]. Für Deutschland findet sich in dieser Studie eine Prävalenz von 10,0 % für Männer und 7,8 % für Frauen. Zur Berechnung diente in diesem Fall eine repräsentative Stichprobe aus dem Raum Hannover.

Wie in den Abschnitten zuvor erläutert, reicht es für Diagnosestellung und Schweregradeinteilung der COPD nach aktuellen Leitlinien aus, wenn eine für die Erkrankung typische Anamnese erhoben werden kann und die pathologische Luftstromeinschränkung in Ruhe spirometrisch nachgewiesen wurde [1]. Zwar stellt sich die Einsekundenkapazität in zahlreichen Studien als guter und leicht zu erhebender Prognoseparameter für das Überleben heraus, jedoch lässt sich anhand dieses Kriteriums keine valide Aussage über die individuelle Belastbarkeit und das subjektive Luftnotempfinden in Ruhe und unter Belastung treffen, da die Belastungstoleranz auf ein komplexes Zusammenwirken kardiologischer (z.B. Herzinsuffizienz, Trainingsmangel) und respiratorischer Aspekte (Atemmechanik, -regulation, Gasaustausch) sowie des eigentlichen Gastransports (z.B. Hämoglobin-Mangel) beruht. Zudem sind COPD Patienten häufig von weiteren Komorbiditäten betroffen, die zum einen die Symptomatik modifizieren können und zum anderen einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose bzw. das Überleben haben können [40, 41, 42, 43]. Vorherige Studien konnten zeigen, dass auch das Fortschreiten der Erkrankung durch die Messung der Einsekundenkapazität nicht sicher erfasst werden kann und bei bestimmten Patienten zwar kein weiterer Abfall von FEV_1 zu verzeichnen ist, sehr wohl aber ein Abfall der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit gemessen an der Spitzensauerstoffaufnahme ($VO_2\text{peak}$) [44, 45]. Es liegt daher nahe das klinische Management des einzelnen Patienten nicht allein von dessen Atemwegsobstruktion abhängig zu machen, sondern Belastungsuntersuchungen als einen festen Bestandteil in die Beurteilung und Klassifizierung der COPD miteinzubeziehen. In dem aktuellen Klassifikationsschema

nach GOLD wird zwar noch kein Belastungsparameter berücksichtigt, jedoch wird auf die bereits etablierten multidimensionalen Prognoseindizes (ADO-Index, BODE-Index bzw. mBODE, DOSE-Index) sowie den 6-Minuten-Gehtest als aussagekräftige Indikatoren für einen beeinträchtigten Gesundheitszustand und eine reduzierte Prognose verwiesen [1]. Die spiroergometrische Belastungsuntersuchung wird lediglich als Werkzeug zur Identifizierung möglicher Komorbiditäten erwähnt.

Durch das Wissen über die pathophysiologische Heterogenität der COPD und den damit verbundenen unterschiedlichen Phänotypen stellt sich somit die Frage, wie man trotz dieser Variabilität eine valide Aussage zur Prognose der Erkrankung treffen kann. Denn über eine genauere prognostische Einordnung könnten sich präzisere Therapieansätze ergeben, die gegebenenfalls dann auch eher eingeleitet werden können, um die langfristige Lebensqualität der Patienten zu verbessern, Krankenhausaufenthalte zu reduzieren und die Lebenserwartung zu erhöhen. Mit der Spiroergometrie steht ein Untersuchungsverfahren zur Verfügung, welches zwar komplexer und aufwändiger als der 6-Minuten-Gehtest ist, aber über die kontinuierliche Echtzeiterfassung der Atemgaskonzentrationen, der Atemmechanik und unter Berücksichtigung von Blutgasanalysen sowie einer kardiologischen Überwachung eine umfassende Objektivierung der Leistungsfähigkeit des Patienten ermöglicht. In der 2003 publizierte Studie von Oga et al. untersuchte man mithilfe der Spiroergometrie in einem 5 Jahres-Follow-Up mortalitätsassoziierte Parameter und fand für die Spitzensauerstoffaufnahme eine Überlegenheit hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft gegenüber der Einsekundekapazität [46]. Die Autoren um Hiraga et al. veröffentlichten 2003 ebenfalls eine Follow-Up Untersuchung und konnten mithilfe der Spiroergometrie die belastungsinduzierte Hypoxämie als prognoserelevanten Faktor herausarbeiten, was 2005 in einer Studie um Tojo et al. bestätigt werden konnte [47, 48]. Die Gruppe von Neder et al. konnte 2016 die Ventilationsineffizienz (VE/VCO_2) als prognoseassoziierten Belastungsparameter identifizieren [49]. Allerdings finden sich in den aktuellen Leitlinien immer noch keine spiroergometrischen Parameter zur Schweregradbeurteilung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung wider [1, 28, 50].

3 Methodik

3.1 Patienten

Für diese retrospektive Datenanalyse wurden Patientendaten aus mehreren Projekten in einer Microsoft Excel Tabelle zusammengeführt. Die Patienten erhielten hierfür zuvor ein Aufklärungsschreiben und konnten daraufhin ihre freiwillige Einverständniserklärung abgeben. Der Beobachtungszeitraum umfasste die Jahre 2004 bis 2017. Patienten mit anderen koninzenten Atemwegserkrankungen, einer chronisch hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg in Ruhe), einer akuten Exazerbation der COPD, einer Änderung der Dauermedikation in den letzten 6 Wochen vor Einschluss, einer instabilen Koronarerkrankung in den letzten 6 Monaten, einer relevanten Linksherzinsuffizienz ($\text{LVEF} < 50$ %) sowie anderen, unkontrollierten Komorbiditäten wurden von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt konnten initial 330 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, bei denen gemäß der Leitlinien eine COPD diagnostiziert wurde [28]. Von ihnen weisen 18 Patienten einen Beobachtungszeitraum von < 6 Monaten auf. Dementsprechend wurden 312 Patienten in die endgültige Auswertung eingeschlossen. Während der Beobachtungszeit sind 43 Patienten verzogen bzw. nicht kontaktierbar gewesen. Zur genaueren Charakterisierung des Kollektivs wurden das Alter, der BMI, das Geschlecht, das Rauchverhalten, die Exazerbationsanzahl, der Grad der Dyspnoe, Lungenfunktionsuntersuchungen und spiroergomtrischen Befunde betrachtet. Prognoserelevante Begleiterkrankungen wurden anhand des Charlson-Komorbiditäts-Index erfasst.

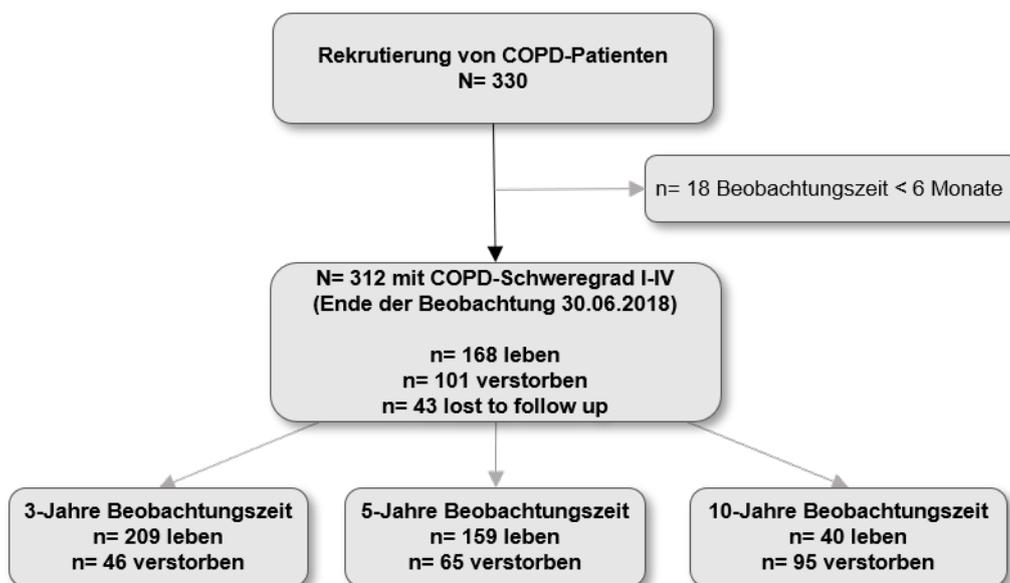


Abbildung 2: Übersicht über die Gewinnung der COPD Patienten

3.2 Vorgehen bei der Datenerfassung

3.2.1 Lungenfunktion

Zur Beurteilung der Lungenfunktion unterzogen sich die Patienten einer spirometrischen und bodyplethysmografischen Messung sowie einer Diffusionsmessung. Dafür wurde ein volumenkonstanter Ganzkörperplethysmograf mit Pneumatograf verwendet, in welchen sich der Patient zur Messung hinsetzte und unter Anleitung standardisierte Atemmanöver durchführte [51]. Die Messwerte wurden auf BTPS-Bedingungen (37 °C, 100 % Luftfeuchtigkeit und tatsächlichem Luftdruck) normiert [51]. Für die Bestimmung der Diffusionskapazität sitzt der Patient im Ganzkörperplethysmographen und wird gebeten, maximal auszuatmen. Direkt im Anschluss folgt eine Inspiration des Testgasgemischs bis zum Erreichen der TLC. Das Kohlenmonoxid-Helium-Gasgemisch setzt sich aus 0,3 % CO, 5 % Helium, 20,9 % O₂ und N₂ zusammen. Nach der maximalen Inspiration hält der Patient die Luft optimalerweise für zehn Sekunden an und atmet anschließend aus. Die Gaskonzentrationen werden automatisch von dem Gerät ermittelt. Zu beachten ist, dass das Kohlenmonoxid, dessen Konzentration vor Einatmung bekannt ist, sich mit dem Residualvolumen vermischt und so verdünnt wird. Um diesen Verdünnungsfaktor zu bestimmen, wird dem Testgas Helium beigemischt. Anders als Kohlenstoffmonooxid diffundiert Helium nicht durch die alveolo-kapilläre-Membran, sondern wird bei Inspiration ebenfalls mit dem Residualvolumen verdünnt [52, 53]. Die Auswertung der Parameter erfolgte unter Berücksichtigung der absoluten und relativen Messwerte. Für die Berechnung der relativen Werte wurden international anerkannte Referenzwerte herangezogen [54, 55, 56].

3.2.2 Spiroergometrie

Zur Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit führten die Patienten auf einem Fahrradergometer ein standardisiertes Belastungsprotokoll durch. Dafür wurde das modifizierte Jones Protokoll genutzt [57]. Hierbei nimmt der Patient auf dem Fahrradergometer Platz und kommt zur Ruhe. Danach folgt die Belastungsphase mit initial 20 Watt und weiterer Steigerung der Leistung um 16 Watt nach jeder Minute. Der Patient wird maximal ausbelastet, bis er aufgrund von Luftnot oder muskulärer Erschöpfung eigenständig abbricht. Mittels Maske erfolgte eine kontinuierliche Erfassung der Atemgaskonzentrationen (VO₂, VCO₂) und der Ventilation. Es wurde zudem regelmäßig der Blutdruck bestimmt, ein 12-Kanal EKG abgeleitet und eine Blutgasanalyse anhand von Kapillarblut durchgeführt. Die anaerobe Schwelle wurde durch die V-Slope-Methode nach Beaver und Wasserman bestimmt [58]. Dabei wird die Sauerstoffaufnahme (VO₂) auf der x-Achse und die Kohlendioxidabgabe (VCO₂) auf der y-Achse aufgetragen. Auf einen flachen Anstieg im Diagramm folgt ein steilerer Anstieg. Zieht man bei beiden jeweils eine Tangente, erhält man einen Schnittpunkt, der der anaeroben Schwelle entspricht. Durch die stufenweise Belastungserhöhung kommt es zu einem vermehrten Säureanfall, so dass kompensatorisch vermehrt Kohlenstoffdioxid abgegeben wird im Verhältnis zur Sauerstoffaufnahme

[59, 60]. Falls diese Methode kein eindeutiges Ergebnis lieferte, erfolgte die Bestimmung über das Verhältnis der Atemäquivalente von Sauerstoff zu Kohlenstoffdioxid (EqO_2 zu EqCO_2). Der Parameter Spitzensauerstoffaufnahme (VO_2peak) ist als gemittelter Wert der letzten Minute der Belastung in die Berechnungen eingeflossen. Voraussetzung dafür war, dass der Patient die anaerobe Schwelle überschritten und sich maximal belastet hat. Weiterhin wurde die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ($\text{VO}_2 @ \text{AT}$) erfasst. Um die maximal mögliche Ventilation (MVV) zu bestimmen, wurde das anfangs gemessene FEV_1 mit dem Faktor 41 multipliziert. Die Auswertung der Parameter erfolgte unter Berücksichtigung der absoluten und relativen Messwerte. Für die Berechnung der relativen Normwerte wurden die Daten einer gesunden Referenzpopulation aus der „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) herangezogen [61].

3.3 Statistische Methoden

Die Daten wurden in einer Microsoft Excel Tabelle erfasst. Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) ausgedrückt und Nominalwerte werden in Prozent angegeben. Für bivariate Analysen wurden der Mann-Whitney-U-Test (kontinuierliche Daten) verwendet.

Zur Darstellung der Überlebenskurven wurde die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan und Meier verwendet. Patienten, die aus der Beobachtungsgruppe ausscheiden, werden zensiert. Für die Bestimmung der Prognoseparameter wurde sowohl eine univariate als auch eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die in der univariaten Cox-Regression ermittelten Hazard Ratios, χ^2 -Werte und 95 %-Konfidenzintervalle wurden tabellarisch aufgeführt. Die hierbei signifikanten und für uns klinisch relevanten Parameter wurden mittels Korrelationsanalyse nach Spearman auf Multikollinearität geprüft. Für die endgültigen Modelle haben wir die Parameter durch Selektionsverfahren schrittweise eliminiert. Weiterhin wurden für ausgewählte Parameter ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic) erstellt und die AUC bestimmt. Es erfolgte die Bestimmung (mit Hilfe des Youden-Index) von Cutoff Werten als prognostisch relevante Grenzwerte. Unter Einbezug der Grenzwerte wurden weitere Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Kurven durchgeführt.

Ein Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die statistischen Analysen wurden mit SAS 9.4 (SAS Institute Inc.) und Unterstützung von Frau Dr. Anne Obst durchgeführt.

3.4 Ethik

Für diese Datenanalyse wurde ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission eingeholt. (Aktenzeichen BB 051/2018 vom 01.04.2018)

3.5 Methodenkritik

Bei der Zusammenführung der Befunde konnten nicht immer sämtliche Messwerte vollständig ermittelt werden. Dies kann zum einen daran liegen, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Belastungsuntersuchung gesundheitlich nicht immer in der Lage waren, das Belastungsprotokoll bis zum Ende durchzuführen und zum anderen kann ein unvollständiger Datensatz auch vom jeweiligen Zentrum übermittelt worden sein. Weiterhin konnten durch den retrospektiven Ansatz nicht alle Patienten nachverfolgt werden. Die Patienten wurden von qualifiziertem Personal untersucht und befragt. Die Funktionsuntersuchungen wurden von speziell geschultem Personal durchgeführt. Die spiroergometrische Belastungsuntersuchung erfolgte bei allen Patienten einheitlich nach dem modifiziertem JONES-Protokoll. Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu anderen Belastungsprotokollen wird dadurch nicht signifikant beeinflusst [62, 63]. Für die Auswertung der Daten wurden Referenzwerte aus einer gesunden Referenzpopulation aus der „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) herangezogen [61]. Die spiroergometrischen Messwerte wurden manuell ermittelt und von einer weiteren Person gegenkontrolliert. Die Auswahl des Stichtags erfolgte vor dem Hintergrund, dass möglichst jeder Patient mindestens ein halbes Jahr nachbeobachtet werden konnte.

4 Zielstellung der Arbeit

Mithilfe erhobener Daten aus der Bodyplethysmografie und der Spiroergometrie von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung der Schweregrade GOLD I-IV, die aus mehreren ambulanten Schwerpunktpraxen rekrutiert wurden, sollen in dieser retrospektiven Kohortenstudie mortalitätsassoziierte Faktoren untersucht werden.

Dabei lag der Fokus auf der Identifizierung geeigneter spiroergometrischer Parameter zur langfristigen Prognosebewertung und dem anschließenden Vergleich der Aussagekraft zu den bereits etablierten Prognosemodellen. Dadurch soll die Frage beantwortet werden, welche spiroergometrisch erfasste Belastungsparameter das Potenzial haben, fester Bestandteil in der klinischen Schweregradeinteilung der COPD zu werden.

5 Ergebnisse

5.1 Deskription des Patientenkollektivs

Für die Datenanalyse wurden 312 Patienten nach den GOLD-Kriterien erfasst und entsprechend der Schweregrade eingeteilt [1]. Der Nachbeobachtungszeitraum reichte von 6 bis 170 Monaten.

Dabei setzte sich das Patientenkollektiv aus 231 Männern (74 %) und 81 Frauen (26 %) zusammen (Tabelle 1). Das Durchschnittsalter bei Einschluss lag bei 65 ± 9 Jahren und wies eine Spannweite von 42 bis 84 Jahren. Der Body-Mass-Index (BMI) betrug durchschnittlich $26,9 \pm 5,2$ und wies eine Spannweite von 14,2 bis 44,1 auf.

Bei 171 Patienten war die COPD im Mittel bereits seit 9 ± 7 Jahren bekannt. Bei einigen Patienten wurde die Diagnose erstmalig zum Einschlusszeitpunkt gestellt und der längste bekannte Zeitraum betrug 36 Jahre.

Dem Schweregrad GOLD I wurden 9 Patienten (2,9 %), dem Schweregrad GOLD II 86 Patienten (27,6 %), dem Schweregrad III 170 (54,5 %) und dem Schweregrad GOLD IV 47 Patienten (15,1 %) zugeordnet. Zudem wurden 242 Patienten weiter in die GOLD Risikogruppen A bis D eingeordnet. Dabei werden das Ausmaß der Dyspnoe mittels mMRC-Skala und die Häufigkeit von Exazerbationen in den letzten 12 Monaten berücksichtigt. So wurden 15 Patienten (6,2 %) der Niedrigrisiko Gruppe A mit wenigen Symptomen, 49 Patienten (20,2 %) der Niedrigrisiko Gruppe B mit vermehrten Symptomen, 16 Patienten (6,6 %) der Hochrisiko Gruppe C mit wenigen Symptomen und 162 Patienten (66,9 %) der Hochrisikogruppe D mit vermehrten Symptomen zugewiesen.

Von 312 Patienten konnte bei 299 der Rauchstatus erfasst werden (Tabelle 2). Dabei gaben 36 (12,0 %) Patienten an, nie geraucht zu haben, 112 (37,5 %) Patienten gaben einen aktiven Rauchstatus an und 151 (50,5 %) Patienten gaben an, mit dem Rauchen aufgehört zu haben. Unter den noch aktiven Rauchern konnten bei 84 Patienten die Packungsjahre ermittelt werden. Sie lagen im Durchschnitt bei 38 ± 14 Packungsjahren. Unter den Ex-Rauchern konnten bei 150 Patienten die Packungsjahre ermittelt werden. Hier lag der Durchschnittswert bei 38 ± 21 Packungsjahren.

Die Häufigkeit von Exazerbationen im Vorjahr konnten wir anamnestisch bei 223 Patienten festhalten. Als Exazerbation wurde eine akute Verschlechterung des Allgemeinzustands mit Zunahme der Dyspnoe sowie Zunahme des Sputums gewertet, die eine zusätzliche medikamentöse Intervention erforderlich machte [1]. Von 153 (68,6 %) Patienten erfuhren wir, dass sie in den letzten 12 Monaten vor Erhebung der Daten entweder gar keine oder maximal eine Exazerbation der COPD erlitten hatten. Mehr als eine Exazerbation hatten 70 (31,4 %) Patienten durchgemacht.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Charakteristika	n	Prozent	Min	Max	MW (\pm SD)
Frauen	81	(26 %)			
Alter*	312		42	84	65 \pm 9
BMI	312		14,2	44,1	26,9 \pm 5,2
COPD bekannt seit (Jahre)	171		0	36	9 \pm 7
Schweregrad nach GOLD	312				
I	9	(2,9 %)			
II	86	(27,6 %)			
III	170	(54,5 %)			
IV	47	(15,1 %)			
Risikogruppe nach GOLD	242				
A	15	(6,2 %)			
B	49	(20,2 %)			
C	16	(6,6 %)			
D	162	(66,9 %)			
Anzahl der Exazerbatio- nen im Vorjahr	223				
0 - 1	153	(68,6 %)			
> 1	70	(31,4 %)			

*Alter zur CPET Untersuchung

BMI, Body-Mass-Index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases

Tabelle 2: Rauchverhalten

	n	Min	Max	MW (\pm SD)
Raucher	112 (37,5 %)			
Ex-Raucher	151 (50,5 %)			
Nie-Raucher	36 (12,0 %)			
Pack years - aktiven Raucher	84	5	80	38 \pm 14
Pack years - Ex-Raucher	150	5	125	38 \pm 21

Das Ausmaß der Dyspnoe wurde bei 275 Patienten anhand der modified Medical Research Council-Skala erfragt (Tabelle 3) [33, 34]. So gaben 33 (12,0 %) von ihnen an, bei schnellem Gehen oder bei leichtem Anstieg Dyspnoe zu haben. Dies entspricht auf der mMRC-Skala dem Wert 1. Aufgrund der Dyspnoe mussten 98 (35,6 %) Patienten entweder langsamer gehen als Personen gleichen Alters oder eine kurze Pausen einlegen bei normalem Schritttempo. Sie erhielten auf der mMRC-Skala den Wert 2. Bereits eine Gehstrecke von 100 Metern führte bei 128 (46,5 %) Patienten zu Luftnot. Somit erhielten sie den Wert 3. Insgesamt 16 (5,8 %) Patienten sahen sich nicht mehr in der Lage, das Haus zu verlassen, da Dyspnoe bereits beim An- und Ausziehen der Kleidung auftrat. Dies entspricht dem Wert 4.

Tabelle 3: Modified Medical Research Council Dyspnoeskala

mMRC-Skala	n	Definition
0	-	Luftnot nur bei sehr starker Belastung
1	33 (12,0 %)	Luftnot bei schnellem Gehen oder leichtem Anstieg
2	98 (35,6 %)	Patient muss langsamer gehen als Personen gleichen Alters oder muss Pausen einlegen bei normalem Schritttempo
3	128 (46,5 %)	Luftnot bei einer Gehstrecke von weniger als 100m
4	16 (5,8 %)	Luftnot bereits beim Ankleiden

mMRC, modified Medical Research Council

Der Charlson-Komorbiditätsindex erfasst die für die Prognose relevanten Begleiterkrankungen und wurde bei 155 Patienten bestimmt (Tabelle 4) [64]. Von 105 (67,7 %) Patienten war außer der COPD keine weitere prognostisch relevante Erkrankung bekannt. Sie erhielten somit den Punktwert 1. Bei 49 (31,6 %) Patienten war mindestens eine weitere Begleiterkrankung mit prognostischer Bedeutung vorhanden, wobei dieser je nach Schwere ein unterschiedlicher Punktwert zugeordnet wurde. Ein Patient (0,6 %) erhielt den Punktwert 0.

Tabelle 4: Charlson-Komorbiditätsindex

Charlson-Index	n
0	1 (0,6 %)
1	105 (67,7 %)
2	26 (16,8 %)
3	14 (9,0 %)
4	6 (3,9 %)
5	2 (1,3 %)
6	1 (0,6 %)

Ergänzend zu dem Charlson-Komorbiditätsindex bestimmten wir den mBODE-Index, der eine Abwandlung des 2004 publizierten BODE-Index von Celli et al. darstellt (Tabelle 5) [65, 66]. Es wurde bereits gezeigt, dass der mBODE-Index in Hinblick auf die Prognosebeurteilung ebenso aussagekräftig ist [67, 66]. Statt der 6-Minuten-Gehstrecke wird bei dem modifizierten BODE-Index der spiroergometrisch erfasste VO_2 peak Prozentwert vom erwarteten Sollwert einbezogen. Die anderen Parameter sind der BMI, der FEV_1 -Wert und das subjektive Dyspnoeempfinden (mMRC). Jeder Parameter erhält je nach Ausmaß einen bestimmten Punktwert, wobei der Index in der Summe einen Punktwert von 0 bis 10 erreichen kann. Anhand des Summenwerts werden dann 4 Prognosegruppen unterschieden: Gruppe 1 reicht von 0 bis 2 Punkten, Gruppe 2 von 3 bis 4 Punkten, Gruppe 3 reicht von 5 bis 6 Punkten und Gruppe 4 von 7 bis 10 Punkten [65]. Bei 275 Patienten war eine Einteilung möglich. In diesem Kollektiv waren alle Prognosegruppen vertreten. Gruppe 1 umfasste 51 (18,5 %) Patienten, Gruppe 2 67 (24,4 %) Patienten, Gruppe 3 90 (32,7 %) Patienten und Gruppe 4 umfasste 67 (24,4 %) Patienten (Tabelle 6).

Tabelle 5: mBODE-Index Schema

	0	1	2	3
BMI	> 21	≤ 21		
Dyspnoe (mMRC)	0 - 1	2	3	4
FEV ₁ %	≥ 65	50 - 64	36 - 49	≤ 35
VO ₂ peak %	≥ 70	60 - 69	40 - 59	< 40

nach COTE et al. 2008

BODE, body-mass-index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index; BMI, body-mass-index; FEV₁, forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; mMRC, modified Medical Research Council

Tabelle 6: mBODE-Index Punkteverteilung

mBode Index	n
0	5 (1,8 %)
1	22 (8,0 %)
2	24 (8,7 %)
3	28 (10,2 %)
4	39 (14,2 %)
5	42 (15,3 %)
6	48 (17,5 %)
7	41 (14,9 %)
8	14 (5,1 %)
9	8 (2,9 %)
10	4 (1,5 %)

Bestimmt nach COTE et al. 2008

BODE, body-mass-index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index; BMI, body-mass-index; FEV₁, forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; mMRC, modified Medical Research Council

Neben dem mBODE-Index hat sich auch der ADO-Index zur Prognoseeinteilung von COPD Patienten etablieren können [68]. Dieser hat den Vorteil, dass er sich in der klinischen Routine einfacher bestimmen lässt, da auf eine Belastungsuntersuchung verzichtet wird und lediglich das Alter, der Dyspnoegrad und das Ausmaß der Atemwegsobstruktion zur Beurteilung herangezogen werden (Tabelle 7). Eine höhere Punktzahl geht hierbei mit einer höheren Mortalität einher [69]. Die Punkteverteilung unserer untersuchten Patienten ist der Tabelle 9 zu entnehmen.

Ein weiterer Prognosindikator ist der DOSE-Index [70]. Auch er lässt sich in der klinischen Routine leichter bestimmen, da hierfür ebenfalls keine Belastungsuntersuchung notwendig ist. Es werden der Dyspnoegrad, das Ausmaß der Atemwegsobstruktion, der Rauchstatus und die Anzahl der Exazerbationen betrachtet (Tabelle 8). Auch hier geht eine höhere Punktzahl mit einer höheren Mortalität einher [71]. Die Punkteverteilung unserer Patienten ist der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 7: ADO-Index Schema

	0	1	2	3	4	5
Alter	≤ 50	50-59	60-69	70-79	80-89	≥ 90
Dyspnoe (mMRC)	0 - 1	2	3	4		
FEV ₁ %	≥ 65	50 - 64	36 - 49	≤ 35		

ADO, Alter, Dyspnoe und Atemwegsobstruktion

Tabelle 8: DOSE-Index Schema

	0	1	2	3
Dyspnoe	0 - 1	2	3	4
FEV ₁ %	≥ 50	≥ 30 –49	< 30	
Rauchstatus	Nichtraucher (Nie/Ex)	Raucher		
Anzahl Exazerbationen in den letzten 12 Mona- ten	0-1	2-3	> 3	

DOSE, Dyspnoe, Atemwegsobstruktion, Rauchstatus und Exazerbationsanzahl

Die Patienten unterzogen sich einer lungenfunktionellen Untersuchung mittels Spirometrie und Bodyplethysmografie (Tabelle 10). Die gemessenen Werte wurden dann in Relation zu den Normwerten gesetzt [54, 55, 56]. So lag der Quotient FEV₁/FVC in % bei 308 Patienten durchschnittlich bei 55,2 % und wies eine Spannweite von 22,5 % bis 94 % auf. Gemäß den GOLD-Kriterien liegt eine Atemwegsobstruktion bei einem Tiffeneau-Index (FEV₁/FVC) < 70 % vor [1]. Dass in dem untersuchten Kollektiv Werte oberhalb dieser Grenze gemessen wurden, ist darauf zurückzuführen, dass eine gewisse Anzahl von Patienten bereits eine entsprechende Therapie erhielten. Der postbronchodilatatorische FEV₁-Wert lag im Durchschnitt bei 45,6 % \pm 16,4 % und die Vitalkapazität bei 68,4 % \pm 17,2 % vom Sollwert. Das Residualvolumen hängt von vielen individuellen Faktoren (u.a. Alter, Geschlecht, BMI, Trainingszustand) ab und weist daher in dem untersuchten Patientenkollektiv eine Spannweite von 21,5 % bis 428 % vom Sollwert auf. Durchschnittlich lag es bei 206,8 % \pm 66,0 %. Setzt man das Residualvolumen ins Verhältnis zur totalen Lungenkapazität RV/TLC ergibt sich ein Maß für die Überblähung der Lunge. Der Quotient lag im Mittel bei 162,7 % \pm 29,2 % vom Sollwert. Es wurden ebenfalls die Diffusionskapazität (DLCO) und der Transferfaktor bzw. Krogh-Faktor (KCO) gemessen.

Sie lassen einen indirekten Rückschluss auf den Sauerstofftransport aus der Atemluft in das Hämoglobin zu. Da die Patienten für diese Messung etwas länger die Luft anhalten mussten und das nicht alle Patienten tolerieren konnten, wurden die Messungen nur bei 149 (KCO) bzw. 152 (DLCO) Patienten erfolgreich durchgeführt. So lag der Durchschnitt der Diffusionskapazität bei $39,4 \% \pm 15,9 \%$ und für den Transferfaktor bei $53,1 \% \pm 20,4 \%$.

Tabelle 9: ADO und DOSE Verteilung

ADO	n = 275	Prozent	
0	1	0,4	
1	9	3,3	
2	14	5,1	
3	35	12,7	
4	52	18,9	
5	78	28,4	
6	61	22,2	
7	23	8,4	
8	2	0,7	
DOSE	n = 196		
0	6	3,1	
1	29	14,8	
2	27	13,8	
3	55	28,1	
4	47	24,0	
5	47	24,0	
6	6	3,1	
7	2	1,0	

ADO, Alter, Dyspnoe, Obstruktion, DOSE, Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation

Tabelle 10: Ausgewählte Lungenfunktionsparameter unter Ruhebedingungen

Parameter	n	Min	Max	MW (\pm SD)
FEV ₁ /FVC in %	308	22,5	94	55,2 (\pm 14,0)
FEV ₁ in % pred.	312	14,1	129,3	45,6 (\pm 16,4)
VC in % pred.	308	15,7	119,8	68,4 (\pm 17,2)
RV in % pred.	264	21,5	428,0	206,8 (\pm 66,0)
RV/TLC in %	262	61,8	284,1	162,7 (\pm 29,2)
TLC in % pred.	264	32,9	185,3	117,9 (\pm 23,0)
DLCO in % pred.	149	10,6	99,2	39,4 (\pm 15,9)
KCO in % pred.	152	16,6	108,6	53,1 (\pm 20,4)

FEV₁, forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FVC, Forcierte Vitalkapazität; VC, Vitalkapazität; RV, Residualvolumen; TLC, Totale Lungenkapazität; DLCO, Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid; KCO, Krogh-Faktor DLCO auf das Alveolarvolumen bezogen

Die Belastungsuntersuchung wurde bei den 312 Patienten mittels Spiroergometrie durchgeführt (Tabelle 11). Die von den Patienten erreichten Messwerte wurden dann in Relation zum erwarteten Sollwert gesetzt [61]. Die maximale Wattleistung lag so durchschnittlich bei 53,0 % \pm 16,9 vom Sollwert und die Spitzensauerstoffaufnahme (VO₂peak) bei 58,3 % \pm 17,0. An der anaeroben Schwelle lag die Sauerstoffaufnahme im Mittel bei 71,4 % \pm 18,0 und bezieht man die Sauerstoffaufnahme auf die maximale Herzfrequenz (VO₂/HR max.) ergab sich ein Mittelwert von 72,0 % \pm 18,9.

Zur Beurteilung von Atemmechanik und Ventilation betrachteten wir das maximale Atemminutenvolumen (VÉ max) und setzten es zudem ins Verhältnis zum maximal ventilierbarem Volumen (MVV). So erhält man einen Eindruck der Atemreserve. Patienten, die unter Belastung einen VÉ/MVV Quotienten > 80 % erreichen, sind primär lungenfunktionell in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt. In dem untersuchten Kollektiv war dies bei 149 (48,4 %) von 308 Patienten der Fall. Der Durchschnittswert lag bei 79,9 % \pm 19,4. Das maximale Atemminutenvolumen lag im Durchschnitt bei 64,1 % \pm 17,9. Die Patienten hatten eine durchschnittliche Atemfrequenz (BF) von 32 \pm 7. Um die Atemeffizienz der Patienten einzuschätzen, wurde das Ventilationsäquivalent für CO₂ bestimmt (VÉ/VCO₂). Es gibt an, wie viel Liter Volumen ventilert werden müssen, um 1 Liter CO₂ abzuatmen. Gesunde Probanden müssen dafür 25-30 Liter ventilieren. Ab einer benötigten Ventilation von > 34 Liter spricht man von einer Atemeffizienzstörung. Dies war bei 135 (45,0 %) von 300 Patienten der Fall. Im Gesamtkollektiv lag der Mittelwert bei 35 \pm 10,00 und wies eine Spannweite von 15,0 bis 84,0 auf. An der anaeroben Schwelle lag der Slope Wert bei durchschnittlich 36,7 \pm 7,7 und insgesamt 157 (58,1 %) von 270 Patienten

wiesen dabei einen Wert > 34 auf, wobei die Spannweite von 21,0 bis 72,7 reichte. Neben dem Slope Wert wurde der endexpiratorische CO_2 Partialdruck gemessen, der als Surrogatparameter für den CO_2 Partialdruck in den Alveolen dient. Bei gesunden Probanden erwartet man unter Ruhebedingungen Werte von 35-40 mmHg. Mit zunehmender Belastung bleibt dieser Wert nahe dem Ausgangsniveau, um dann an der anaeroben Schwelle abzunehmen, da die Atemökonomie gesteigert wird. Bleibt dies aus oder steigt der Partialdruck sogar, liegt eine Störung der Atemeffizienz vor. Als sicher pathologisch gelten Messwerte > 33 mmHg, was bei 134 (51,4 %) von 260 Patienten zutraf. Insgesamt lag der Durchschnittswert bei $34,0 \pm 6,1$.

Tabelle 11: Ausgewählte spiroergometrische Parameter

Parameter	n	Min	Max	MW (\pm SD)
Leistung (Watt) in % pred.*	311	8,9	99,6	53,0 (\pm 16,9)
VO ₂ peak in % pred.*	312	20,8	109,3	58,3 (\pm 17,0)
VO ₂ @AT in % pred.*	265	9,7	135,4	71,4 (\pm 18,0)
VO ₂ /HR max in % pred.*	309	27,2	132,8	72,0 (\pm 18,9)
VÉ max in % pred.*	310	24,83	136,91	64,19 (\pm 18,18)
VÉ/MVV in % davon > 80 %	308 149 (48,4 %)	26,02	164,56	79,98 (\pm 19,30)
BF max in	310	16	60	32 (\pm 7)
VÉ/VCO ₂ Slope davon > 34	300 135 (45,0 %)	15,0	84,0	35 (\pm 10,00)
pETCO ₂ @ AT in davon > 33	260 134 (51,5 %)	17,5	52,0	34,0 (\pm 6,1)
VÉ/VCO ₂ @ AT davon > 34	270 157 (58,1 %)	21,0	72,7	36,7 (\pm 7,7)

VO₂peak, Spitzensauerstoffaufnahme; VO₂@AT, Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle; VO₂/HR, Sauerstoffpuls; VÉ max, maximal ventiliertes Volumen; VÉ/MVV, Verhältnis von Ventilation zu maximal ventilatorischem Volumen (Dyspnoe-Index); BF max, maximale Atemfrequenz; VÉ/VCO₂ Slope, 'Slope' als Verhältnis der Ventilation zur CO₂ Abgabe; pETCO₂, endtidaler CO₂ Partialdruck; VÉ/VCO₂@AT, Verhältnis von Ventilation zu CO₂ Abgabe an der anaeroben Schwelle; *Berechnet nach Glaser S, Ittermann T, Schaper C, et al. [The Study of Health in Pomerania (SHIP) reference values for cardiopulmonary exercise testing]. Pneumologie 2013; 67: 58-63. (siehe Formelverzeichnis)

5.2 Verlaufsbeobachtung über einen Zeitraum von insgesamt 10 Jahren

5.2.1 Vergleich der Patienten lebend vs. verstorben nach 3 Jahren

Nach drei Jahren Beobachtungszeit verglichen wir die lebenden Patienten ($n = 209$) mit den bereits verstorbenen Patienten ($n = 46$) in Hinblick auf signifikante Unterschiede in den Funktionswerten und der Patientencharakteristika (Tabelle 12, 13). Die verstorbenen Patienten waren signifikant älter ($p = 0,019$) und hatten in den Funktionswerten eine geringere Diffusionskapazität. Bei der Spiroergometrie erreichten die verstorbenen Patienten eine geringere Wattleistung ($p = 0,022$), eine geringere Spitzensauerstoffaufnahme ($p < 0,001$), eine geringere Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ($p < 0,001$), einen geringeren Sauerstoffpuls ($p < 0,001$) und ein geringeres maximales Atemminutenvolumen ($p = 0,011$). Außerdem war die Atemeffizienz gemessen am $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ Slope bei den Verstorbenen signifikant niedriger ($p = 0,003$). An der anaeroben Schwelle mussten die verstorbenen Patienten für die Abgabe von CO_2 ein signifikant höheres Volumen ventilieren, als die Patienten, die nach 3 Jahren noch lebten. Der endtidale CO_2 -Partialdruck an der anaeroben Schwelle lag bei den verstorbenen Patienten signifikant niedriger als bei den noch lebenden Patienten. Dies ist auf eine erhöhte Totraumventilation zurückzuführen. Der Vergleich sämtlicher Parameter ist den Tabellen 12 und 13 zu entnehmen.

Tabelle 12: Vergleich der Patienten nach 3 Jahren (lebend vs. verstorben) ohne lost of follow-up

	leben (n = 209)		verstorben (n = 46)	
	n	Prozentwert (%)		Prozentwert (%)
weiblich	54	25,8	8	17,4
Rauchstatus	200		42	
Nie-Raucher	30	15,0	1	2,4
Raucher	75	37,5	18	42,9
Ex-Raucher	95	47,5	23	54,8
COPD GRAD	209		46	
1	5	2,4	-	-
2	59	28,2	16	34,8
3	121	57,9	20	43,5
4	24	11,5	10	21,7
COPD (A/B/C/D)	168		33	
A	12	7,1	1	3,0
B	37	22,0	8	24,2
C	13	7,7	2	6,1
D	106	63,1	22	66,7
Dyspnoe (mMRC)	185		37	
1	28	15,1	1	2,7
2	71	38,4	11	29,7
3	75	40,5	21	56,8
4	11	6,0	4	10,8
Anzahl Exazerbationen	148		34	
0 oder 1	105	70,9	24	70,6
≥ 2	43	29,1	10	29,4
Charlson-Index	121		22	
0	1	0,8	-	-
1	88	72,7	7	35,0
2	18	14,9	8	40,0
3	9	7,4	2	10,0
4	4	3,3	1	5,0
5	1	0,8	1	5,0
6	-	-	1	5,0
\dot{V}_E/\dot{V}_V in %	206		45	
davon > 80 %	105	50,6	20	44,4
\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} Slope	201		43	
davon > 34	79	39,3	24	55,8
pETCO ₂ @ AT	176		35	
davon > 33	104	59,1	12	34,3
\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} @ AT	184		37	
davon > 34	90	48,9	28	75,7

Tabelle 13: Vergleich der Patienten nach 3 Jahren (lebend vs. verstorben) ohne lost of follow-up

Variable	leben				p	verstorben			
	n	min	max	MW		n	min	max	MW (\pm SD)
Alter bei Ein-schluss	209	42	84	64 (\pm 10)	0,019	46	46	82	68 (\pm 8)
BMI	209	16,00	44,1	27,4 (\pm 4,9)	0,055	46	14,2	39,6	25,7 (\pm 5,7)
COPD bekannt seit (Jahre)	126	0	36	9 (\pm 7)	0,254	25	1	30,00	11 (\pm 8)
Lungenfunktion									
FEV ₁ /FVC in %	205	25,2	91,5	56,5 (\pm 13,4)	0,162	46	25,2	78	53 (\pm 13,7)
FEV ₁ in %pred.	209	14,1	129,3	46,6 (\pm 16,2)	0,113	46	20,20	70,1	42,0 (\pm 14,0)
VC in % pred.	205	15,7	119,8	68,3 (\pm 17,4)	0,504	46	29,7	99,0	65,6 (\pm 16,3)
RV in %pred.	168	48,7	367,8	210,9 (\pm 58,0)	0,166	41	21,5	361,4	195,6 (\pm 79,0)
RV/TLC in %	167	81	284,1	166,0 (\pm 27,1)	0,146	41	61,8	219,7	157,0 (\pm 33,6)
TLC in % pred.	168	54,1	164,6	119,3 (\pm 20,5)	0,102	41	32,9	154,4	111,6 (\pm 27,6)
DLCO % pred.	91	10,6	99,2	40,6 (\pm 16,5)	0,020	23	19,1	64,5	32,6 (\pm 12,1)
KCO % pred.	93	17,8	108,6	54,8 (\pm 20,9)	0,086	23	23,6	82,7	46,5 (\pm 17,1)
CPET									
Leistung in Watt % pred.	208	8,9	99,6	55,2 (\pm 17,0)	0,022	46	20,9	96,7	47,2 (\pm 17,7)
VO ₂ peak in % pred.	209	20,8	109,3	61,9 (\pm 16,5)	< 0,001	46	20,9	95,5	50,3 (\pm 16,5)
VO ₂ @ AT in % pred.	177	32,6	135,4	75,4 (\pm 17,6)	< 0,001	39	38,1	108,6	64,6 (\pm 16,1)
VO ₂ /HR max. in % pred.	207	28,4	132,8	75,8 (\pm 18,4)	< 0,001	45	27,2	105,5	61,4 (\pm 18,9)
VÉ max. in % pred.	208	24,8	136,9	65,9 (\pm 17,4)	0,011	45	26,6	93,6	58,0 (\pm 16,7)
VÉ/MVV in %	206	26,0	164,6	80,5 (\pm 19,3)	0,425	45	40,7	133,8	78,7 (\pm 19,3)
BF max	206	16	49	31 (\pm 6)	0,625	45	20	49	32 (\pm 7)
VÉ/VCO ₂ slope	201	15	84	34 (\pm 9)	0,003	43	25	76	37 (\pm 10)
pETCO ₂ @ AT	176	22,5	52,0	35,1 (\pm 6,2)	0,017	35	17,5	47,5	32,2 (\pm 5,8)
VÉ/VCO ₂ @ AT	184	21,0	58,3	35,1 (\pm 6,8)	0,002	37	25,0	72,7	39,9 (\pm 9,1)

BMI, Body-Mass-Index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁, forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FVC, Forcierte Vitalkapazität; VC, Vitalkapazität; RV, Residualvolumen; TLC, Totale Lungenkapazität; DLCO, Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid; KCO, Krogh-Faktor (DLCO auf das Alveolarvolumen bezogen); CPET, cardiopulmonary exercise testing; VO₂peak, Spitzensauerstoffaufnahme; VO₂@AT, Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle; VO₂/HR, Sauerstoffpuls; VÉ max, maximal ventiliertes Volumen; VÉ/MVV, Verhältnis von Ventilation zu maximal ventilatorischem Volumen (Dyspnoe-Index); BF max, maximale Atemfrequenz; VÉ/VCO₂ Slope, 'Slope' als Verhältnis der Ventilation zur CO₂ Abgabe; pETCO₂, endtidaler CO₂ Partialdruck; VÉ/VCO₂@AT, Verhältnis von Ventilation zu CO₂ Abgabe an der anaeroben Schwelle

5.2.2 Vergleich der Patienten lebend vs. verstorben nach 5 Jahren

Nach fünf Jahren Beobachtungszeit lebten noch 159 Patienten und 65 Patienten waren bereits verstorben. Bei dem Vergleich der beiden Patientengruppen fielen nun teilweise andere Parameter mit einem signifikanten Unterschied auf. Die verstorbenen Patienten waren nach wie vor signifikant älter ($p = 0,001$), hatten nun aber auch einen geringeren BMI ($p = 0,011$), einen geringeren FEV₁-Wert ($p = 0,013$), einen geringeren FEV₁/FVC Quotienten ($p = 0,019$) sowie eine geringere globale und volumenkorrigierte Diffusionskapazität ($p = 0,001$). In der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung erreichten die verstorbenen Patienten wieder eine geringere Wattleistung ($p < 0,001$), eine geringere Spitzensauerstoffaufnahme ($p < 0,001$), eine geringe Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ($p < 0,001$) sowie einen geringeren Sauerstoffpuls ($p < 0,001$). Außerdem konnten die verstorbenen Patienten ein geringeres maximales Volumen ventilieren als die noch lebenden Patienten ($p = 0,004$). Auch die Atemeffizienz gemessen am Slope-Wert war wieder signifikant schlechter ($p = 0,002$). Die verstorbenen Patienten mussten zudem an der anaeroben Schwelle für die CO₂ Abgabe wieder signifikant mehr Volumen ventilieren ($p < 0,001$) und hatten erneut einen niedrigeren endtidalen CO₂ Partialdruck an der anaeroben Schwelle ($p < 0,001$). Der Vergleich sämtlicher Parameter ist den Tabellen 14 und 15 zu entnehmen.

Tabelle 14: Vergleich der Patienten nach 5 Jahren (lebend vs. verstorben) ohne lost of follow-up

	leben (n = 159)			verstorben (n = 65)	
	n	Prozentwert (%)			Prozentwert (%)
weiblich	34	21,4		12	18,5
Rauchstatus	155			60	
Nie-Raucher	25	16,1		4	6,7
Raucher	53	34,2		24	40,0
Ex-Raucher	77	49,7		32	53,3
COPD GRAD	159			65	
1	2	1,3		-	-
2	48	30,2		20	30,8
3	96	60,4		30	46,2
4	13	8,2		15	23,1
COPD (A/B/C/D)	131			46	
A	11	8,4		1	2,2
B	32	24,4		11	23,9
C	12	9,2		2	4,3
D	76	58,0		32	69,6
Dyspnoe (mMRC)	141			51	
1	24	17,0		1	2,0
2	60	42,6		15	29,4
3	53	37,6		28	54,9
4	4	2,8		7	13,7
Anzahl Exazerbation	111			49	
0 oder 1	83	74,8		31	63,3
≥ 2	28	25,2		18	36,7
Charlson-Index	100			34	
0	1	1,0		-	-
1	76	76,0		14	41,2
2	11	11,0		13	38,2
3	8	8,0		3	8,8
4	3	3,0		2	5,9
5	1	1,0		1	2,9
6	-	-		1	2,9
\dot{V}_E/\dot{V}_V in %	157			64	
davon > 80 %	82	52,2		33	51,6
\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} Slope	154			59	
davon > 34	55	35,7		36	61,0
pETCO ₂ @ AT	137			49	
davon > 33	88	64,2		16	32,7
\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} @ AT	144			52	
davon > 34	66	45,8		39	75,0

Tabelle 15: Vergleich der Patienten nach 5 Jahren (lebend vs. verstorben) ohne lost of follow-up

	leben					verstorben				
Variable	n	min	max	MW		n	min	max	MW (\pm SD)	p
Alter bei Einschluss	159	42	84	64 (\pm 10)		65	47	82	69 (\pm 8)	0,001
BMI	159	16,0	44,1	27,6 (\pm 4,7)		65	14,2	39,6	25,8 (\pm 5,2)	0,011
COPD bekannt seit (Jahre)	104	0	36	9 (\pm 7)		39	1	30	11 (\pm 7)	0,273
Lungenfunktion										
FEV ₁ /FVC in %	156	25,2	91,55	57,0 (\pm 13,0)		65	25,2	81,0	52,2 (\pm 13,6)	0,019
FEV ₁ in %pred.	159	14,1	129,3	47,2 (\pm 15,4)		65	16,0	75,0	41,5 (\pm 14,2)	0,013
VC in %pred.	156	15,7	119,8	68,6 (\pm 17,5)		65	29,7	100,0	65,5 (\pm 17,2)	0,251
RV in %pred.	124	48,7	367,8	209,4 (\pm 57,5)		58	21,5	361,4	201,6 (\pm 75,1)	0,524
RV/TLC in %	123	81,0	284,1	165,8 (\pm 26,7)		58	61,8	219,7	160,1 (\pm 33,0)	0,527
TLC in %pred.	124	54,1	164,6	119,2 (\pm 20,9)		58	32,9	154,4	113,6 (\pm 26,2)	0,280
DLCO %pred.	64	13,0	90,2	42,4 (\pm 15,6)		32	10,6	64,5	31,9 (\pm 13,3)	0,001
KCO %pred.	66	22,7	108,6	56,7 (\pm 20,2)		32	17,8	82,7	44,8 (\pm 17,7)	0,006
CPET										
Leistung in Watt % pred.	158	21,2	99,6	57,3 (\pm 16,4)		65	8,9	96,7	47,1 (\pm 17,6)	< 0,001
VO ₂ peak in % pred.	159	28,4	102,9	63,6 (\pm 15,8)		65	20,8	95,5	50,8 (\pm 16,6)	< 0,001
VO ₂ @ AT in % pred.	139	39,8	135,4	76,9 (\pm 16,6)		54	32,6	108,6	64,3 (\pm 17,4)	< 0,001
VO ₂ /HR max. in % pred.	157	38,4	132,8	76,7 (\pm 17,6)		64	27,2	118,6	62,7 (\pm 20,6)	< 0,001
V \dot{E} max. in % pred.	158	24,8	136,9	66,8 (\pm 16,8)		64	26,6	93,6	58,9 (\pm 16,9)	0,004
V \dot{E} /MVV in %	157	32,5	164,6	81,0 (\pm 19,5)		64	26,0	133,8	80,0 (\pm 18,8)	0,963
BF max	158	17	48	31 (\pm 6)		64	20	49	32 (\pm 6)	0,178
V \dot{E} /VCO ₂ slope	154	15	84	34 (\pm 10)		59	25	76	37 (\pm 9)	0,002
pETCO ₂ @ AT	137	22,5	52,0	35,5 (\pm 6,0)		49	17,5	47,5	32,3 (\pm 5,8)	< 0,001
V \dot{E} /VCO ₂ @ AT	144	21,0	58,3	34,6 (\pm 6,8)		52	25,0	72,7	39,6 (\pm 8,3)	< 0,001

5.2.3 Vergleich der Patienten lebend vs. verstorben nach 10 Jahren

Nach insgesamt 10 Jahren Beobachtungszeit lebten noch 40 Patienten und 95 Patienten waren verstorben. Die verstorbenen Patienten waren wieder signifikant älter ($p = 0,006$) und hatten einen geringeren BMI ($p = 0,022$). In den Funktionswerten wiesen sie einen niedrigeren FEV₁-Wert ($p < 0,001$), einen niedrigeren FEV₁/FVC Quotienten ($p < 0,001$), eine geringere Vitalkapazität ($p = 0,034$) und eine geringere globale Diffusionskapazität ($p = 0,022$). Auch in der Belastungsuntersuchung wiesen diese Patienten wieder eine geringere Wattleistung auf ($p < 0,001$), eine geringere Spitzensauerstoffaufnahme ($p < 0,001$) eine geringere Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ($p < 0,001$) und einen geringeren Sauerstoffpuls ($p < 0,001$). Außerdem konnten die verstorbenen Patienten erneut ein geringeres maximales Volumen ventilieren, als die noch lebenden Patienten ($p = 0,001$). Auch die Atemeffizienz gemessen am Slope-Wert war wieder signifikant schlechter ($p < 0,001$). Die verstorbenen Patienten mussten zudem an der anaeroben Schwelle für die CO₂ Abgabe wieder signifikant mehr Volumen ventilieren ($p < 0,001$) und hatten erneut einen niedrigeren endtidalen CO₂ Partialdruck an der anaeroben Schwelle ($p = 0,004$). Der Vergleich sämtlicher Parameter ist den Tabellen 16 und 17 zu entnehmen.

Tabelle 16: Vergleich der Patienten nach 10 Jahren (lebend vs. verstorben) ohne lost of follow-up

	leben (n = 40)			verstorben (n = 95)	
	n	Prozentwert (%)			Prozentwert (%)
weiblich	11	27,5		17	17,9
Rauchstatus	39			89	
Nie-Raucher	17	43,6		6	6,7
Raucher	16	41,0		33	37,1
Ex-Raucher	6	15,4		50	56,2
COPD GRAD	40			95	
1	2	5,0		-	-
2	23	57,5		24	25,3
3	13	32,5		53	55,8
4	2	5,0		18	18,9
COPD (A/B/C/D)	35			68	
A	1	2,9		2	2,9
B	21	60,0		12	17,6
C	1	2,9		3	4,4
D	12	34,3		51	75,0
Dyspnoe (mMRC)	37			77	
1	2	5,4		3	3,9
2	22	59,5		23	29,9
3	12	32,4		42	54,5
4	1	2,7		9	11,7
Anzahl Exazerbation	7			72	
0 oder 1	4	57,1		47	65,3
≥ 2	3	54,9		25	34,7
Charlson-Index	4			53	
0	-	-		-	-
1	4	100,0		26	49,1
2	-	-		16	30,2
3	-	-		5	9,4
4	-	-		3	5,7
5	-	-		2	3,8
6	-	-		1	1,9
\dot{V}_E/\dot{V}_V in %	39			93	
davon > 80 %	10	25,6		50	53,8
\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} Slope	40			89	
davon > 34	10	25,6		51	57,3
pETCO ₂ @ AT	36			73	
davon > 33	26	72,2		30	41,1
\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} @ AT	36			73	
davon > 34	9	25,0		57	78,1

Tabelle 17: Vergleich der Patienten nach 10 Jahren (lebend vs. verstorben) ohne lost of follow-up

Variable	leben				verstorben				p
	n	min	max	MW	n	min	max	MW (\pm SD)	
Alter bei Ein-schluss	40	42	81	63 (\pm 10)	95	47	82	68 (\pm 8)	0,006
BMI	40	20,5	40,4	28,6 (\pm 4,4)	95	14,2	39,6	26,4 (\pm 5)	0,022
COPD bekannt seit (Jahre)	4	5	17	12 (\pm 6)	59	1	30	10 (\pm 7)	0,581
Lungenfunktion									
FEV ₁ /FVC in %	38	41,3	78,7	65,3 (\pm 7,6)	95	25,2	84	52,4 (\pm 13,0)	< 0,001
FEV ₁ in %pred.	40	14,1	129,3	59,4 (\pm 20,3)	95	16,0	75,0	41,3 (\pm 13,0)	< 0,001
VC in % pred.	38	15,7	117,8	71,7 (\pm 20,0)	95	29,0	100,0	64,4 (\pm 16,6)	0,034
RV in %pred.	10	81,4	367,8	189,7 (\pm 98,1)	86	21,5	361,4	204,3 (\pm 71,1)	0,425
RV/TLC in %	10	106,6	284,1	168,0 (\pm 50,1)	86	61,8	219,7	162,0 (\pm 31,6)	0,900
TLC in % pred.	10	62,5	164,6	108,5 (\pm 31,6)	86	32,9	160,5	114,7 (\pm 25,2)	0,381
DLCO % pred.	7	13,0	90,2	52,7 (\pm 24,3)	44	10,6	64,5	33,3 (\pm 12,9)	0,022
KCO % pred.	7	22,7	108,6	64,6 (\pm 26,3)	45	17,8	82,7	48,0 (\pm 18,1)	0,086
CPET									
Leistung in Watt % pred.	39	23,8	99,6	63,5 (\pm 17,3)	95	8,9	96,7	48,4 (\pm 17,1)	< 0,001
VO ₂ peak in % pred.	40	28,4	102,9	72,6 (\pm 15,7)	95	20,9	95,5	51,6 (\pm 15,7)	< 0,001
VO ₂ @ AT in % pred.	36	56,5	135,4	81,9 (\pm 17,9)	79	32,6	108,6	65,4 (\pm 16,6)	< 0,001
VO ₂ /HR max. in % pred.	39	42,2	132,8	85,6 (\pm 16,6)	94	27,2	118,6	63,5 (\pm 19,5)	< 0,001
V \dot{E} max. in % pred.	39	24,8	136,9	71,6 (\pm 20,9)	94	26,6	112,4	59,4 (\pm 16,2)	0,001
V \dot{E} /MVV in %	39	41,1	94,9	68,4 (\pm 15,3)	93	26,0	133,8	79,7 (\pm 18,3)	< 0,001
BF max	39	21	48	30 (\pm 6)	94	18	49	32 (\pm 6)	0,175
V \dot{E} /VCO ₂ slope	40	23	70	33 (\pm 9)	89	15	76	37 (\pm 9)	< 0,001
pETCO ₂ @ AT	36	22,5	52,0	35,8 (\pm 5,8)	73	17,5	47,5	32,8 (\pm 5,8)	0,004
V \dot{E} /VCO ₂ @ AT	36	21	58,3	32,5 (\pm 7,4)	79	25,0	72,7	38,8 (\pm 7,9)	< 0,001

5.3 Prognoserelevante Faktoren und Überlebensrate

Von den 312 Patienten lebten zum Stichtag des 30.06.2018 noch 168 Patienten, 101 Patienten waren verstorben und 43 Patienten konnten nicht bis zum Stichtag beobachtet werden. Um die diversen erhobenen Parameter aus der Patientenanamnese, der Lungenfunktion und der Spiroergometrie auf ihre Wertigkeit in Bezug auf das Überleben zu beurteilen, unterzogen wir diese zunächst einer univariaten Analyse.

5.3.1 Univariate Analyse

Mit Blick auf die Patientenanamnese hatten das Alter, ein vorausgegangener Nikotinabusus, ein COPD Grad 4 nach GOLD, das Ausmaß der Dyspnoe sowie der Komorbiditätsindex nach Charlson einen signifikanten Einfluss auf das Überleben (Tabelle 18). Den davon statistisch stärksten Einfluss auf eine geringere Überlebensrate hatte ein höherer Dyspnoegrad ($X^2 = 23,71$). Eine niedrigere Überlebensrate lässt sich auch auf ein höheres Lebensalter zurückführen ($X^2 = 17,94$). Der vorausgegangene Nikotinabusus war zwar auch mit einer reduzierten Prognose assoziiert, hatte aber im Vergleich zu den anderen Patientencharakteristika statistisch gesehen den geringsten Einfluss ($X^2 = 4,41$).

Tabelle 18: Patientencharakteristika univariate Cox-Regression: Zeitraum zw. Einschluss und Stichtag 30.06.2018

Parameter	HR (95 % KI)	X^2	p-Wert	N	Event
Alter zur CPX	1,05 (1,02;1,07)	17,94	< 0,001	312	101
Geschlecht (Ref. Frauen)	1,32 (0,81;2,15)	1,20	0,272	312	101
Größe	1,01 (0,98;1,03)	0,22	0,640	312	101
Gewicht	0,99 (0,98;1,00)	1,97	0,161	312	101
BMI	0,96 (0,92;1,00)	3,54	0,060	312	101
Rauchstatus (Ref. Nieraucher)				299	95
Raucher	1,73 (0,85;3,53)	2,28	0,131		
Ex-Raucher	2,12 (1,05;4,26)	4,41	0,036		
COPD-Schweregrad (Ref. Grad 2)				303	101
Grad 3	1,20 (0,75;1,92)	0,55	0,458		
Grad 4	2,05 (1,22;3,77)	5,33	0,021		
Anzahl Exazerbationen (Ref. 0-1)	1,35 (0,83;2,19)	1,44	0,230	223	72
COPD bekannt seit Jahren	1,02 (0,99;1,06)	1,54	0,214	171	59
Dyspnoe mMRC baseline	2,07 (1,53;2,80)	23,71	< 0,001	275	83
Charlson Index	1,54 (1,24;1,92)	12,44	< 0,001	155	53

In der Spiroergometrie erwies sich die relative Spitzensauerstoffaufnahme ($\text{VO}_2\text{peak pred.}$) mit dem stärksten Einfluss auf die Überlebensrate ($X^2 = 42,27$). Der daraus abgeleitete Sauerstoffpuls ($\text{VO}_2/\text{HRmax pred.}$) hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($X^2 = 40,77$). Aber auch viele weitere spiroergometrisch erfassten Parameter waren in der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit einem Einfluss auf das Überleben assoziiert. So sind zum Beispiel die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ($\text{VO}_2 @ \text{AT pred.}; X^2 = 29,59$), die erreichte relative Wattleistung (Leistung pred.; $X^2 = 18,80$), das expiratorische maximale Tidalvolumen ($V_{\text{tex max}}; X^2 = 21,99$) bzw. die maximale Ventilation ($\dot{V}_E \text{ max}; X^2 = 21,47$) oder die erreichte relative Wattleistung (Leistung pred.; $X^2 = 18,80$) hervorzuheben. Sämtliche untersuchten spiroergometrischen Parameter sind der Tabelle 19 zu entnehmen.

Tabelle 19: CPET Univariate Cox-Regression: Zeitraum zw. Einschluss und Stichtag 30.06.2018

Parameter	HR (95 % KI)	X ²	p-Wert	N	Event
Zeit sec zur CPX	1,00 (1,00;1,00)	10,12	0,001	311	101
Leistung	0,98 (0,98;0,99)	20,92	< 0,001	311	101
Leistung pred	0,97 (0,96;0,98)	18,80	< 0,001	311	101
Bfmax	1,01 (0,98;1,05)	0,73	0,392	310	100
VÉ VCO ₂ slope	1,02 (1,00;1,04)	4,30	0,038	300	95
pETCO ₂ AT	0,95 (0,91;0,98)	8,32	0,004	260	79
EqCO ₂ AT	1,06 (1,03;1,09)	17,15	< 0,001	270	85
VÉmax	0,96 (0,95;0,98)	21,47	< 0,001	310	100
peakVÉ pred	0,98 (0,96;0,99)	17,13	< 0,001	310	100
MVV	0,98 (0,97;0,99)	11,29	0,001	308	99
VÉ MVV	1,00 (0,99;1,01)	0,42	0,516	308	99
Vtexmax	0,32 (0,19;0,52)	21,99	< 0,001	310	100
AT	1,00 (1,00;1,00)	34,18	< 0,001	265	85
VO ₂ AT pred	0,96 (0,95;0,98)	29,59	< 0,001	265	85
O ₂ HRmax	0,79 (0,73;0,85)	39,50	< 0,001	309	100
VO ₂ HRmax pred	0,96 (0,95;0,98)	40,77	< 0,001	309	100
VO ₂ rest	1,00 (0,99;1,00)	10,10	0,001	312	101
VO ₂ peak (ml/min)	0,998 (0,997;0,999)	49,27	< 0,001	312	101
VO ₂ peak (ml/kg/min)	0,84 (0,80;0,89)	43,51	< 0,001	312	101
VO ₂ peak pred	0,96 (0,95;0,97)	42,27	< 0,001	312	101
HR rest	1,02 (1,00;1,03)	6,05	0,014	311	101
HR max	0,99 (0,98;1,00)	2,39	0,122	308	100
RRsyst rest	0,99 (0,99;1,00)	1,59	0,207	301	96
RRdiast rest	0,98 (0,96;0,1,00)	6,27	0,012	301	96
RRsyst max	0,99 (0,98;0,99)	15,82	< 0,001	302	97
RRdiast max	0,98 (0,97;0,99)	10,72	< 0,001	301	97
EqCO ₂ rest	1,03 (1,01;1,05)	8,42	0,004	312	101
pETCO ₂ rest	0,96 (0,92;1,00)	4,68	0,031	311	100
pETO ₂ rest	1,01 (0,99;1,04)	1,07	0,301	269	88
pETO ₂ max	1,02 (1,00;1,05)	4,43	0,035	269	88
pCO ₂ 1-1 mmHg	1,03 (0,99;1,08)	1,92	0,166	233	75
pO ₂ 1-1 mmHg	0,96 (0,94;0,98)	13,55	< 0,001	241	78
AaDO ₂ 1-1 mmHg	1,04 (1,02;1,06)	12,16	< 0,001	238	76
PaETCO ₂ 1-1 mmHg	1,05 (1,01;1,09)	4,34	0,037	139	48
Watt der 2. BGA	0,98 (0,97;0,99)	11,02	0,001	234	75
pH 1-2	90,7 (0,12;71E3)	1,89	0,169	136	48
pCO ₂ 1-2 mmHg	1,00 (0,97;1,04)	0,02	0,880	231	75
pO ₂ 1-2 mmHg	0,97 (0,96;0,99)	8,29	0,004	231	75
AaDO ₂ 1-2 mmHg	1,04 (1,02;1,05)	14,35	< 0,001	228	73
PaETCO ₂ 1-2 mmHg	1,10 (1,06;1,15)	15,61	< 0,001	136	47
Watt der 3. BGA	1,00 (0,99;1,01)	0,01	0,934	102	25
pH 1-3	2,92 (< 0,001;18E4)	0,04	0,848	76	20
pCO ₂ 1-3 mmHg	1,02 (0,97;1,08)	0,50	0,481	97	24
pO ₂ 1-3 mmHg	0,97 (0,95;1,00)	3,22	0,073	92	23
AaDO ₂ 1-3 mmHg	1,03 (1,00;1,07)	3,9	0,048	92	23
PaETCO ₂ 1-3 mmHg	1,16 (1,04;1,28)	7,27	0,007	72	20
EELV rest	1,29 (1,11;1,51)	9,25	0,002	170	54
Watt bei 2. Wert	0,98 (0,97;0,99)	12,69	< 0,001	190	57
EELV max	1,14 (0,98;1,33)	2,83	0,093	194	59
Überblähung	0,55 (0,33;0,92)	5,66	0,017	131	39

In der Auswertung der Lungenfunktionsparameter zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Überleben vor allem bei dem forcierten expiratorischen Volumen (FEV_1 ; $X^2 = 19,22$), der Diffusionskapazität (DLCO; $X^2 = 18,45$ bzw. KCO $X^2 = 10,00$), dem Tiffeneau-Index (FEV_1/FVC ; $X^2 = 11,10$) sowie der mittlere expiratorische Fluss (MEF 75, MEF 50; $X^2 = 10,21$; $X^2 = 18,80$). Sämtliche untersuchten Lungenfunktionsparameter sind der Tabelle 20 zu entnehmen.

Tabelle 20: LUFU Univariate Cox-Regression: Zeitraum zw. Einschluss und Stichtag 30.06.2018

Parameter	HR (95 % KI)	X ²	p-Wert	N	Event
IC	0,62 (0,36;1,08)	3,14	0,076	84	23
IC pro	0,98 (0,96;1,00)	4,53	0,033	84	23
FRC	1,02 (0,81;1,28)	0,02	0,879	80	21
FRC pro	1,00 (0,99;1,01)	0,08	0,773	80	21
VC	0,74 (0,58;0,95)	6,04	0,014	308	101
VC pro	0,99 (0,98;1,00)	4,92	0,027	308	101
FVC	0,76 (0,59;0,99)	4,29	0,038	302	98
FVC pro	0,99 (0,98;1,00)	5,23	0,022	302	98
FEV ₁	0,36 (0,22;0,59)	19,22	< 0,001	308	101
FEV ₁ pro	0,98 (0,96;0,99)	13,17	< 0,001	312	101
FEV ₁ /FVC	0,97 (0,96;0,99)	11,10	0,001	308	101
FEV ₁ /VC	0,98 (0,96;1,00)	7,42	0,006	292	94
MEF 75	0,58 (0,41;0,84)	10,21	0,001	185	64
MEF 75 pro	0,99 (0,96;1,01)	1,33	0,250	142	51
MEF 50	0,22 (0,11;0,47)	18,80	< 0,001	213	74
MEF 50 pro	0,97 (0,93;0,1,00)	4,91	0,027	169	61
MEF 25	1,05 (0,93;1,18)	0,49	0,484	192	70
MEF 25 pro	0,97 (0,94;0,99)	8,38	0,004	153	58
PEF	0,83 (0,69;0,99)	4,82	0,028	214	74
PEF pro	0,99 (0,97;1,00)	3,26	0,071	172	61
Rtot	1,87 (0,87;4,03)	2,39	0,122	214	74
Rtot pro	1,00 (1,00;1,00)	1,76	0,184	149	53
ITGV	1,11 (0,95;1,31)	1,74	0,187	213	74
ITGV pro	1,00 (1,00;1,01)	0,26	0,613	171	61
RV	0,99 (0,9;1,03)	0,79	0,373	306	100
RV pro	1,00 (1,00;1,00)	0,78	0,377	264	87
TLC	0,95 (0,85;1,07)	0,66	0,417	306	100
TLC pro	0,99 (0,98;1,00)	2,90	0,088	264	87
ITGV TLC	1,02 (0,99;1,05)	2,68	0,102	169	59
ITGV TLC pro	1,02 (1,00;1,04)	5,86	0,016	127	46
RV TLC	1,01 (0,99;1,03)	0,77	0,379	304	100
RV TLC pro	0,99 (0,99;1,00)	1,99	0,158	262	87
Hb	0,89 (0,78;1,02)	2,97	0,085	174	56
DLCO	0,67 (0,56;0,82)	18,45	< 0,001	171	54
DLCO pro	0,97 (0,95;0,99)	9,73	0,002	149	45
KCO	0,24 (0,09;0,59)	10,00	0,002	174	55
KCO pro	0,99 (0,97;1,00)	4,16	0,04	152	46

5.3.2 Multivariate Analyse

In Modell 1 der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurden die unabhängigen Variablen Alter, GOLD-Stadium, Grad der Dyspnoe, absolute Spitzensauerstoffaufnahme (VO_2peak), systolischer maximaler Blutdruck (RRsys max) und der Slope-Wert an der anaeroben Schwelle ($\dot{V}\dot{E}/\dot{V}\text{CO}_2 @ \text{AT}$) auf ihren Einfluss auf das Überleben untersucht. Hier zeigte sich nach schrittweiser Selektion ein signifikanter Einfluss des Alters, des Dyspnoegrads und der absoluten Spitzensauerstoffaufnahme (VO_2peak) auf die Prognose.

Tabelle 21: Modell 1 (n = 275, Event = 83)

Parameter	HR (95 % KI)	X ²	p-Wert
Alter (Jahre)	1,031 (1,003; 1,059)	4,71	0,030
Grad der Dyspnoe	1,640 (1,173; 2,291)	8,39	0,004
VO_2peak (ml/kg/min)	0,886 (0,830; 0,946)	12,96	< 0,001

In dem zweiten Modell wurden in Zusammenschau die unabhängigen Variablen GOLD-Stadium, Grad der Dyspnoe, relative Spitzensauerstoffaufnahme ($\text{VO}_2\text{peak pred.}$) und relatives forciertes expiratorisches Volumen ($\text{FEV}_1 \text{ pred.}$) und Diffusionskapazität (DLCO pred.) auf ihren Einfluss auf das Überleben hin untersucht und so zeigten der Grad der Dyspnoe und die relative Spitzensauerstoffaufnahme ($\text{VO}_2\text{peak pred.}$) einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Tabelle 22: Modell 2 (n = 275, Event = 83)

Parameter	HR (95 % KI)	X ²	p-Wert
Grad der Dyspnoe	1,519 (1,103; 2,093)	6,35	0,012
$\text{VO}_2\text{peak \% pred.}$	0,965 (0,949; 0,981)	18,34	< 0,001

5.3.3 ROC-Analyse

Wir ermittelten außerdem Cut-Off-Werte für die absolute Spitzensauerstoffaufnahme (ml/kg/min) und für die relative Spitzensauerstoffaufnahme (pred.), bei denen die höchste Sensitivität bzw. Spezifität gegeben war und die Patienten gut diskriminiert werden konnten. (Abbildung 2). Dabei zeigte sich, dass der relative Prozentwert in der Diskriminierung dem absoluten Messwert gegenüber überlegen war.

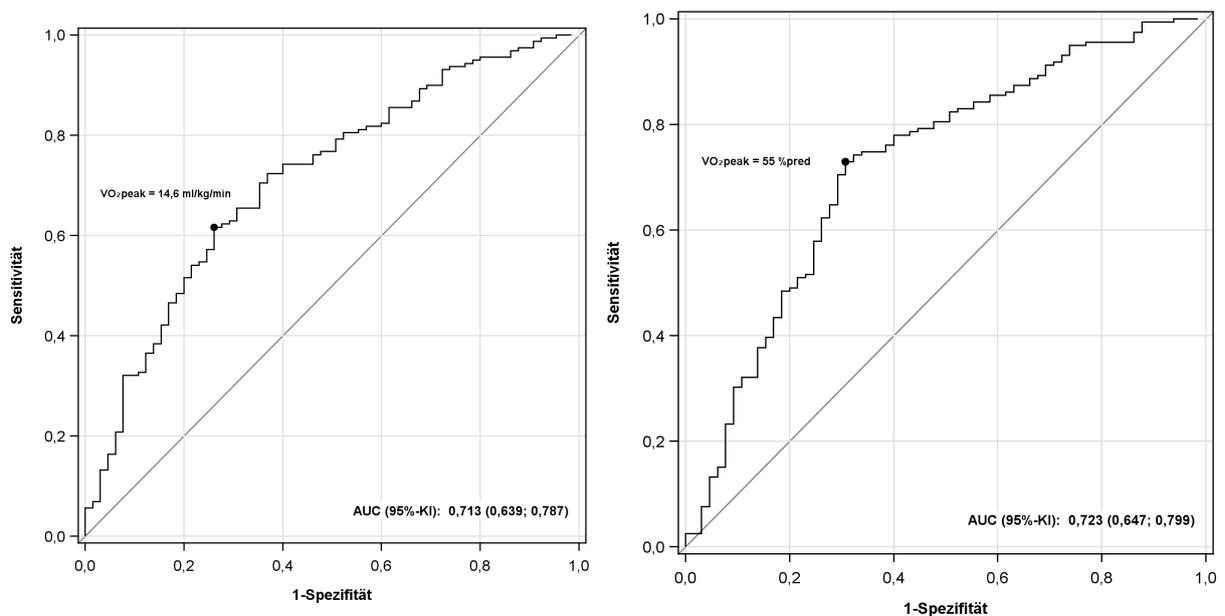


Abbildung 3: ROC-Analyse: VO₂peak ml/kg/min und VO₂peak % pred.

Daraufhin verglichen wir die relative Spitzensauerstoffaufnahme mit dem ADO-, dem mBODE-, und dem DOSE-Index als etablierte Prognoseindizes (Abbildung 3). Für die relative Spitzensauerstoffaufnahme konnte hier der höchste AUC Wert (0,723) ermittelt werden.

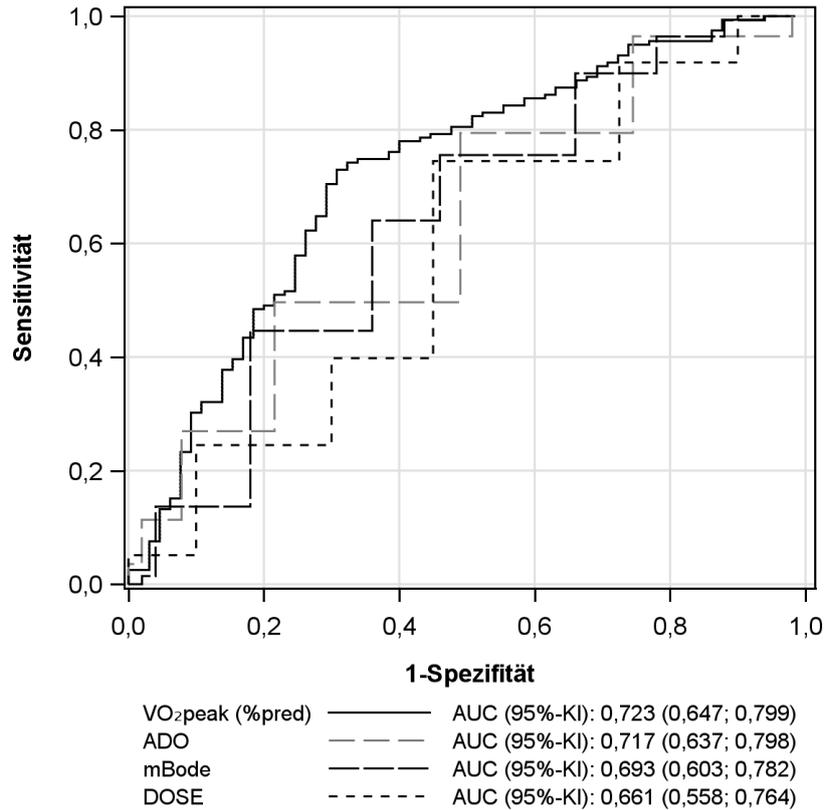


Abbildung 4: ROC-Analyse für VO₂peak % pred., ADO-Index, mBODE-Index, DOSE-Index

5.3.4 Überlebensrate

In Abbildung 4 ist die Überlebensrate der Patienten in Abhängigkeit der GOLD-Stadien über einen Zeitraum von 10 Jahren dargestellt. Für das Stadium GOLD I betrug die 3-, 5- und 10-Jahresüberlebensrate 100 %. In dem Stadium GOLD II betrug sie jeweils 80 %, 74 % und 66 %. Die Überlebensrate für Patienten des GOLD Stadiums III betrug jeweils 86 %, 79 % und 51 % und für Patienten des GOLD Stadiums IV waren es jeweils 74 %, 56 % und 40 %.

In Abbildung 5 ist die Überlebensrate der Patienten in Abhängigkeit der GOLD Risikogruppen A-D über einen Zeitraum von 10 Jahren dargestellt. Für Kategorie A betrug die Überlebensrate im 3-, 5- und 10 Jahresvergleich jeweils 93 %, 93 % und 62 %. Die Überlebensrate in Kategorie B betrug jeweils 83 %, 76 % und 73 %. In Kategorie C betrug die Überlebensrate jeweils 88 %, 88 % und 77 %. Für die Risikokategorie D betrug die Überlebensrate im 3-, 5- und 10 Jahresvergleich jeweils 84 %, 75 % und 48 %.

In Abbildung 6 wird die Überlebensrate in Abhängigkeit von den jeweiligen mBODE-Prognosegruppen I-IV dargestellt.

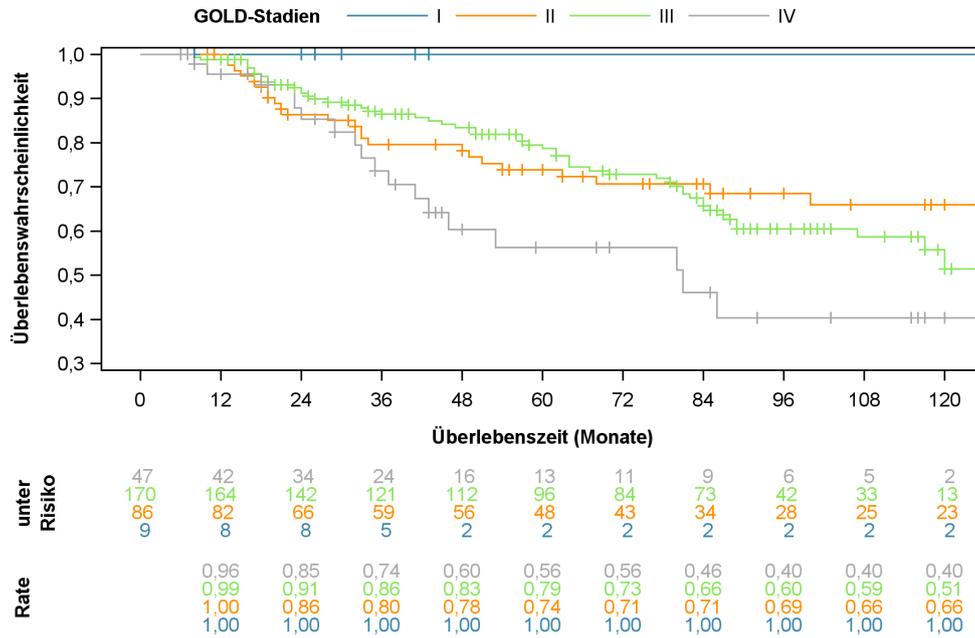


Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse nach GOLD-Stadien

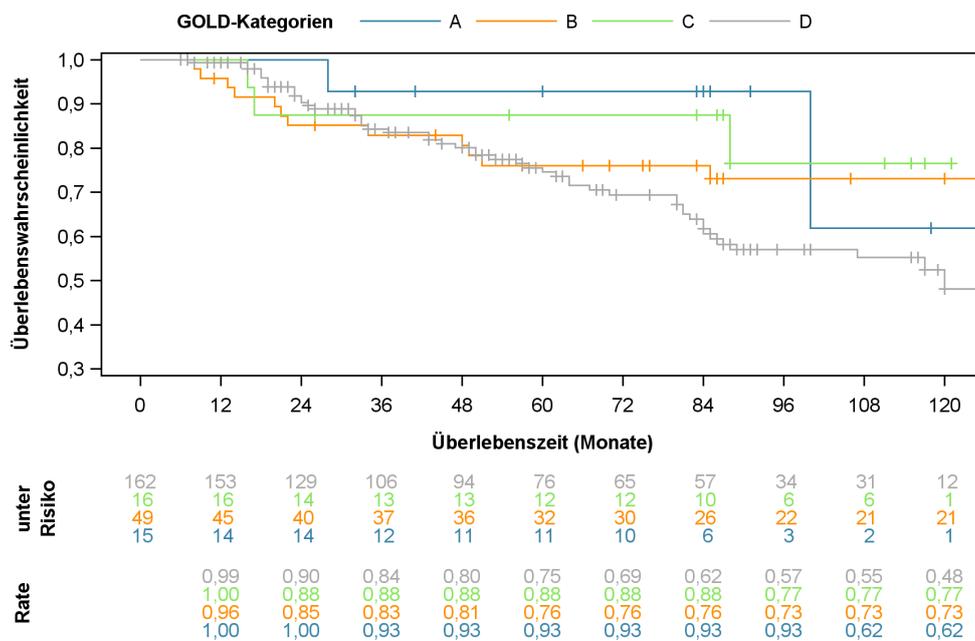


Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse nach GOLD-Kategorien

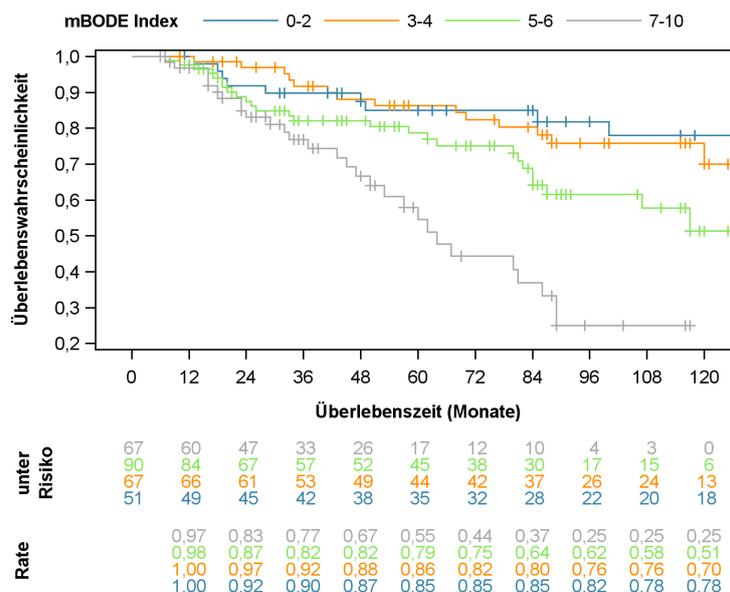


Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse nach mBODE Index (n = 275)

Wir betrachteten dann die einzelnen Komponenten des mBODE Index (Abbildung 7) in Hinblick auf die Überlebensraten über einen Zeitraum von 10 Jahren. Dabei ließen sich durch den Dyspnoegrad (mMRC) und der relativen Spitzensauerstoffaufnahme (VO₂peak % pred.) die Patienten gut diskriminieren.

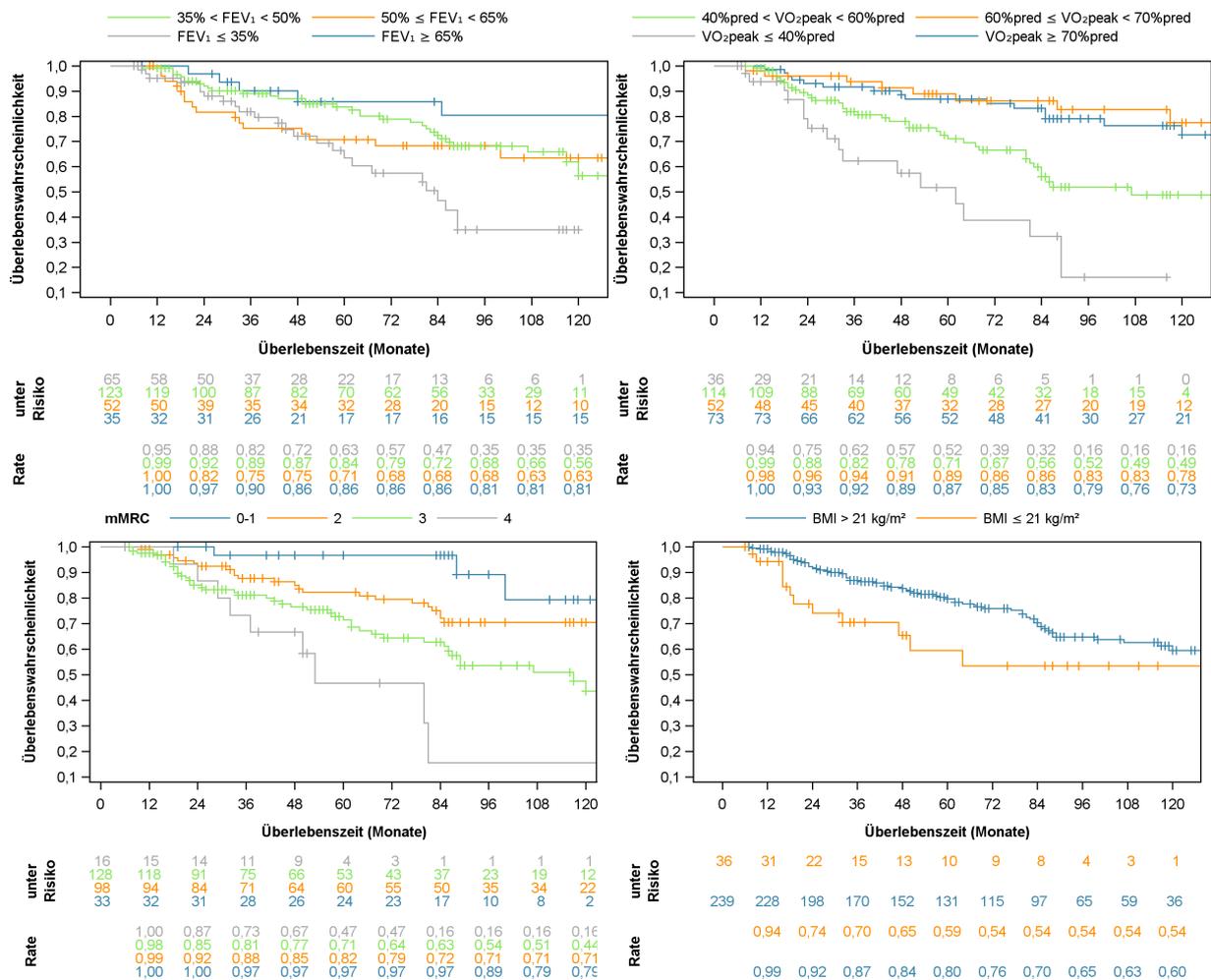


Abbildung 8: Überlebenszeitanalyse nach den einzelnen mBODE-Kriterien (n = 275)

Die zuvor ermittelten Cut-Off-Werte für die absolute und relative Spitzensauerstoffaufnahme stellen wir ebenfalls in einer Kaplan-Meier-Kurve dar (Abbildung 8 bzw. 9). Patienten mit einer Spitzensauerstoffaufnahme < 14,6 ml/kg/min hatten nach 36 Monaten eine Überlebensrate von 75 %, nach 60 Monaten 62 % und nach 120 Monaten 40 %. Die Patienten mit einer Spitzensauerstoffaufnahme ≥ 14,6 ml/min/kg hatten in den gleichen Zeiträumen eine Überlebensrate von 91 %, 87 % und 73 %.

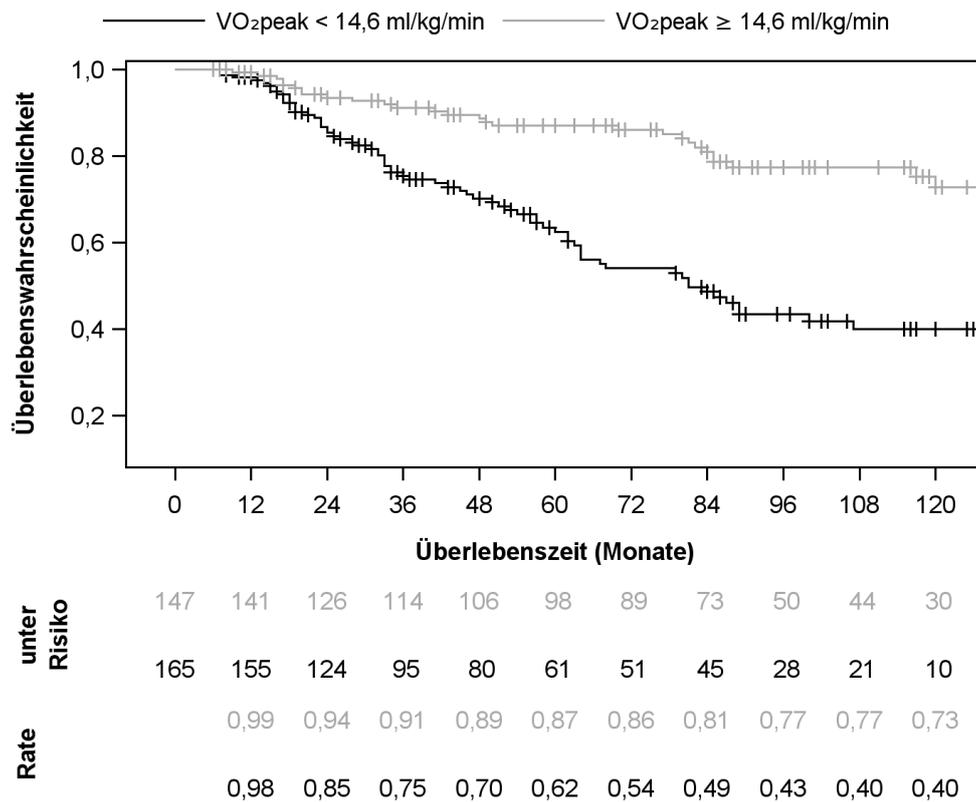


Abbildung 9: Überlebenszeitanalyse nach VO₂peak (ml/kg/min) Cut-Off

Bei einer relativen Spitzensauerstoffaufnahme < 55 % hatten die Patienten nach 36 Monaten eine Überlebensrate von 72 %, nach 60 Monaten 56 % und nach 120 Monaten 32 %. Patienten mit einer relativen Spitzensauerstoffaufnahme ≥ 55 % hatten in den gleichen Zeiträumen eine Überlebensrate von 91 %, 87 % und 72 %.

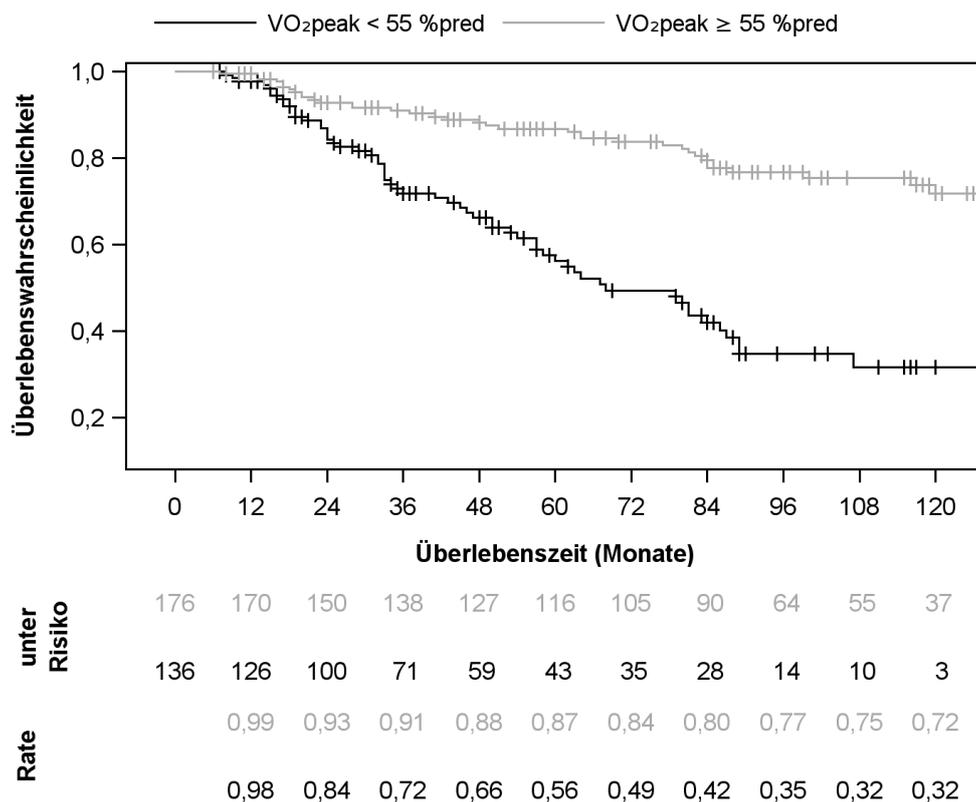


Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse nach VO₂peak % pred. Cut-Off

Zuletzt betrachteten wir dann die Überlebensrate über einen Zeitraum von insgesamt 5 Jahren in Zusammenschau mit den GOLD Risikogruppen A-D in Kombination mit den ermittelten Cut-off-Werten der absoluten oder relativen Spitzensauerstoffaufnahme (Abbildung 10 bzw. 11). Die Patienten, die der GOLD-Kategorie A oder B zugeordnet wurden und eine relative Spitzensauerstoffaufnahme < 55 % hatten, wiesen nach 12 Monaten eine Überlebensrate von 80 % auf und nach 36 Monaten betrug die Überlebensrate 0 %. Wohingegen die Patienten, die der gleichen GOLD-Kategorie A bzw. B zugeordnet wurden, aber eine relative Spitzensauerstoffaufnahme ≥ 55 % hatten, nach 12 Monaten eine Überlebensrate von 98 % hatten, nach 36 Monaten 91 % und nach 60 Monaten 85 %. Die Patienten der Kategorie C und D mit einer relativen Spitzensauerstoffaufnahme < 55 % hatten nach 12 Monaten eine Überlebensrate von 99 %, nach 36 Monaten 77 % und nach 60 Monaten 61 %. Wohingegen die Patienten mit einer Spitzensauerstoffaufnahme ≥ 55 % aber der gleichen Kategorie C oder D eine Überlebensrate von 100 % nach 12 Monaten, 92 % nach 36 Monaten und 90 % nach 60 Monaten.

Für Patienten der GOLD-Kategorie A oder B und einer Spitzensauerstoffaufnahme < 14,6 ml/kg/min zeigte sich nach 12 Monaten eine Überlebensrate von 94 %, nach 36 Monaten 68 % und nach 60 Monaten 60 %. Patienten der gleichen GOLD-Kategorien aber einer Spitzensauerstoffaufnahme ≥ 14,6 ml/kg/min hatten nach 12 Monaten eine Überlebensrate von 98 %, nach 36 Monaten 91 % und nach 60 Monaten 86 %. Patienten der GOLD-Kategorien C oder D und einer Spitzensauerstoffaufnahme < 14,6 ml/kg/min hatten nach 12 Monaten eine Überlebensrate von 99 %, nach 36 Monaten 78 % und nach

60 Monaten 64 %. Die Patienten der gleichen GOLD-Kategorie aber mit einer Spitzensauerstoffaufnahme $\geq 14,6$ ml/kg/min hatten nach 12 Monaten eine Überlebensrate von 100 %, nach 36 Monaten 93 % und nach 60 Monaten 90 %.

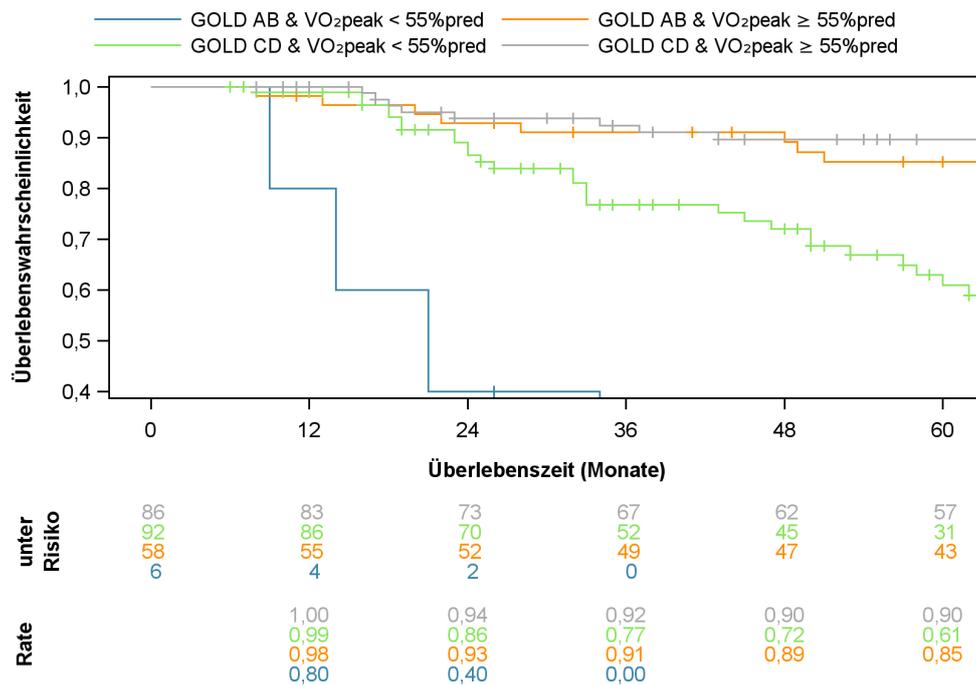


Abbildung 11: Überlebenszeitanalyse nach GOLD Risikogruppen und VO₂peak pred. Cut-Off

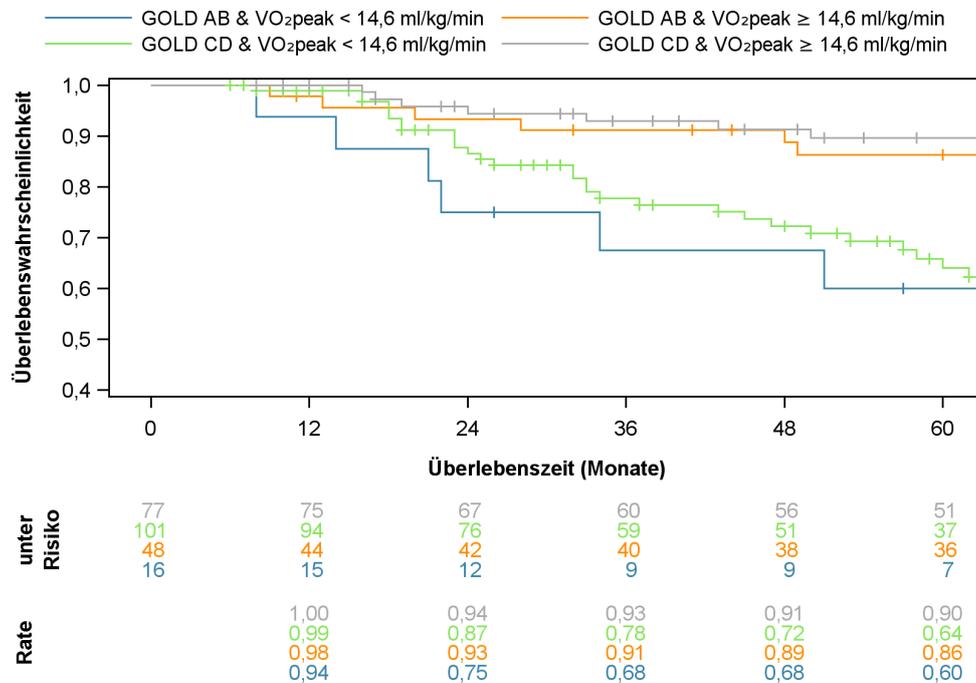


Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse nach GOLD Risikogruppen und VO₂peak (ml/kg/min) Cut-Off

6 Diskussion

Vor dem Hintergrund der pathophysiologischen Komplexität und der damit einhergehenden klinischen Variabilität der Verläufe von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung evaluierten wir in dieser retrospektiven Studie die Wertigkeit der Spiroergometrie zur Prognosebeurteilung und verglichen die dabei gemessene Spitzensauerstoffaufnahme (VO_2peak bzw. $\text{VO}_2\text{peak} \% \text{ pred.}$), die als Surrogatparameter der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit gilt, mit dem mehrdimensionalen, leistungsabhängigen mBODE-Prognoseindex [66] und den beiden mehrdimensionalen, aber leistungsunabhängigen Prognoseindizes ADO und DOSE hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft [68, 70]. Dabei bestätigte sich die Annahme, dass eine deutlich reduzierte Spitzensauerstoffaufnahme mit einer geringeren Überlebensrate assoziiert ist. In einer ROC-Analyse konnte bei unseren Patienten eine Überlegenheit der Spitzensauerstoffaufnahme als Prognosefaktor gegenüber den genannten Indizes gezeigt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bekräftigen die Vermutung, dass die relative Spitzensauerstoffaufnahme ($\text{VO}_2\text{peak} \% \text{ pred.}$) neben den üblichen GOLD-Kriterien (FEV_1 , Dyspnoe, Exazerbationen) eine sinnvolle Ergänzung zur klinischen Beurteilung und Klassifikation von COPD Patienten darstellt.

Für diese Nachbeobachtung über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren wurden die Patienten an mehreren Standorten innerhalb Deutschlands rekrutiert und unterzogen sich ausführlichen Messungen ihrer Lungenfunktion in Ruhe mittels Spirometrie und Bodyplethysmografie sowie einer differenzierten Beurteilung ihrer kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und der Atmung mit den dazugehörigen Teilbereichen Gasaustausch, Stoffwechsel, Ventilation und Zirkulation unter Belastung auf dem Fahrradergometer. Dies erfolgte nach einem modifizierten Jones Protokoll [57, 63].

6.1 Deskription des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 312 Patienten umfassend untersucht. Damit steht eine größere Probandengruppe für die Auswertung der Spiroergometrie Daten zur Verfügung als bei vergleichbaren Studien (Hiraga et al.: $n = 120$; Oga et al.: $n = 150$; Tojo et al.: $n = 58$; Ciftci et al.: $n = 42$), wobei Neder et al. jedoch auch ein großes Kollektiv untersucht haben ($n = 288$) [47, 46, 48, 72, 73]. Es erfolgte eine Nachbeobachtung unserer Patienten über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten und teilweise bis zu 170 Monaten. Der Frauenanteil unserer Probandengruppe beträgt 26 %. In Hinblick auf die Geschlechterverteilung gibt es gewisse Schwankungen zwischen den jeweiligen Studien mit mal niedrigerem Frauenanteil wie bei Tojo et al.: $\varphi = 13,8 \%$ [48] oder Hiraga et al. $\varphi = 13,33 \%$ [47] und mal höherem Frauenanteil in der Studie von Neder et al.: $\varphi = 44,4 \%$ [49]. Die Gruppe um Oga et al. hatte hingegen nur Männer in ihre Studie eingeschlossen [46]. Die schwankende Prävalenz von COPD unter Frauen lässt sich am ehesten auf veränderte Rauchgewohn-

heiten zurückführen [74]. Unsere Patienten waren im Durchschnitt 65 ± 9 Jahre alt und sind diesbezüglich gut vergleichbar mit den Patienten aus anderen Studien [47, 46, 48, 72, 73]. Somit wird deutlich, dass COPD vor allem eine Erkrankung des höheren Alters ist. Das Rauchverhalten (37,5 % aktive Raucher) und der Body-Mass-Index ($26,9 \pm 5,2$) unserer Patienten ähnelten derer von Neder et al. (29,2 % aktive Raucher; BMI = $27,7 \pm 6,1$) [73]. Die Patienten aus den japanischen Studien hatten hingegen einen geringeren BMI als unsere Patienten (Hiraga et al.: BMI = $19,4 \pm 2,7$; Oga et al.: BMI = $21,1 \pm 2,9$; Tojo et al.: BMI = $20,0 \pm 2,8$) [47, 46, 48]. Es ist allgemein bekannt, dass ein höherer BMI bei COPD Patienten mit einer besseren Prognose assoziiert ist [75].

Nach der GOLD Klassifikation, die die Schweregradeinteilung der COPD anhand des Ausmaßes der Atemwegsobstruktion (FEV_1) vornimmt, lassen sich ≈ 30 % unserer Patienten den GOLD Stadien I/II zuordnen und ≈ 70 % den Stadien III/IV und damit eine schwere bis sehr schwere Atemwegsobstruktion vorweisen [1]. Im Mittel lag die in Ruhe gemessene Atemwegsobstruktion unserer Patienten bei $FEV_{1pred.} = 45,6 \text{ \%} \pm 16,4$. Auch die Patienten von Oga et al. oder von Tojo et al. wiesen im Mittel eine Atemwegsobstruktion von $FEV_{1pred.} = 47,4 \text{ \%} \pm 17,4$ bzw. $FEV_{1pred.} = 46,4 \text{ \%} \pm 18,0$ auf [46, 48]. Rund 88 % unserer Patienten gaben eine moderate bis schwere Dyspnoe an (mMRC II-IV). Grundsätzlich wiesen unsere Patienten eine stabile Erkrankung auf, da rund 69 % angaben, in den letzten 12 Monaten nicht mehr als eine Exazerbation gehabt zu haben [1].

6.2 Verlaufsbeobachtung und prognoserelevanten Faktoren

Im Rahmen der Verlaufsbeobachtung verglichen wir in gestaffelten Zeiträumen von 3, 5 und 10 Jahren die Gruppe der lebenden Patienten mit der Gruppe der verstorbenen Patienten hinsichtlich signifikanter Unterschiede in den demografischen Patientencharakteristika, den Lungenfunktionswerten sowie in den spiroergometrischen Belastungsparametern.

Zu allen drei Zeitspannen waren die verstorbenen Patienten signifikant älter im Vergleich zu den noch lebenden Patienten. Einen signifikanten Altersunterschied findet man auch in den vorherigen Studien von Hiraga et al., Oga et al., Tojo et al. und Neder et al. [47, 46, 48, 73]. Das Alter erwies sich in unserer multivariaten Analyse als unabhängiger Einflussfaktor auf das Überleben, was sich mit den Beobachtungen aus den erwähnten Studien bestätigen lässt [47, 46, 48, 73]. Es wurde berichtet, dass sowohl mit steigendem Alter der COPD Patienten als auch mit höherem GOLD Stadium, die Anzahl chronischer Begleiterkrankungen zunimmt, die wiederum die Morbidität beeinflussen können und die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit beeinträchtigen können [76, 77, 78, 79, 80, 81]. Obwohl einige Komorbiditäten bei der Patientenrekrutierung ausgeschlossen wurden, konnten wir in einer univariaten Analyse für den Charlson-Komorbiditätsindex zeigen, dass dieser einen signifikanten Einfluss auf das Überleben haben kann. Dies lässt sich auch bei den COPD Patienten aus der Studie von Neder et al. erkennen [49].

Im 5-Jahresvergleich und 10-Jahresvergleich zeigte sich auch beim Body-Mass-Index ein signifikanter Einfluss auf das Überleben. Die prognostische Bedeutung des BMIs spiegelt sich auch dadurch wider, dass er einer der Komponenten des BODE Prognoseindex darstellt. Der Einfluss des BMIs auf das Überleben von COPD Patienten lässt sich auch in den bereits zitierten Studien wiederfinden [47, 46, 82]. Eine umfassende Metaanalyse legt eine nicht-lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung des Body-Mass-Index auf die Mortalität nahe, wobei paradoxerweise ein erhöhtes Gewicht mit einem besseren Überleben assoziiert war [75].

Die unter Ruhebedingungen gemessene Diffusionskapazität (DLCO) war über den gesamten Zeitraum der Verlaufsbeobachtung bei den verstorbenen Patienten signifikant niedriger als bei den noch lebenden Patienten. Dies wurde auch bei den Patienten von Oga et al. und Neder et al. beobachtet [46, 73]. In einer univariaten Analyse war eine erniedrigte Diffusionskapazität (DLCO) bei unseren Patienten mit einer reduzierten Prognose assoziiert. Diesen Effekt konnten Hiraga et al. und Tojo et al. in ihren Studien nicht nachweisen [47, 48]. Die gestörte Diffusion bei COPD Patienten spiegelt die funktionellen Auswirkungen der gesteigerten Totraumventilation bei einem Lungenemphysem wider [83]. Dabei kommt es durch ein Atemwegsremodeling zu Elastizitätsverlusten und zu einem Verlust des Kapillarbett mit daraus resultierendem Mismatch zwischen Ven-

tilation und Perfusion [84]. Man spricht hierbei von einer statischen Hyperinflation [85]. Besteht dann unter körperlicher Belastung ein erhöhter Ventilationsbedarf mit höheren Atemzugsvolumina und kürzeren Atemphasen, kann die bestehende Atemwegsobstruktion zu einem „Air trapping“ führen, bei der die Expirationsphase durch eine erneute Inspiration unterbrochen wird. Daraus resultiert letztendlich eine dynamische Hyperinflation und folglich eine Verringerung der ventilatorischen Effizienz mit verstärkter Dyspnoe und eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit [86, 87, 88, 89, 90]. Das Ausmaß der Diffusionseinschränkung wurde dementsprechend in der Vergangenheit auch als ein gutes Korrelat der Dyspnoe beschrieben [91, 92].

Grundsätzlich wird die Dyspnoe von vielerlei Faktoren beeinflusst. Dazu gehören primär pulmonale oder kardiale Erkrankungen, die dann zu Gasaustausch- oder Ventilationsstörungen führen. Aber auch neuromuskuläre Erkrankungen oder psychologische Faktoren spielen eine Rolle [26]. In einer prospektiven, multizentrischen Studie untersuchten Nishimura et al. bei COPD Patienten den Einfluss der Dyspnoe sowie den der Atemwegsobstruktion auf das Überleben. Dabei erwies sich die Dyspnoe als besserer Diskriminator des Überlebens, als die übliche Stadieneinteilung anhand der spirometrisch gemessenen Atemwegsobstruktion [93]. Dies zeigte auch die Studie der Autoren um Celli et al., die 2004 den BODE-Index als Prognosescore publizierten, in den unter anderem die Dyspnoe (gemessen anhand der mMRC Skala) einfließt [65]. Es folgten der ADO-Index sowie der DOSE-Index als Prognosescores, die ebenfalls die Dyspnoe als relevanten Faktor des Überlebens miteinbeziehen [68, 70]. Auch bei unseren Patienten konnten wir den signifikanten Einfluss der Dyspnoe auf das Überleben in einer univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalyse bestätigen. Hierbei sei zu erwähnen, dass die Dyspnoe zwar gut mit der Diffusionskapazität oder der dynamischen Hyperinflation korreliert, aber eine schlechte Korrelation zu der Atemwegsobstruktion (FEV_1) aufweisen kann [94, 95]. Dies verdeutlicht, wie wichtig es ist, bei der klinischen Beurteilung von COPD Patienten mehr als die expiratorische Flusslimitierung zu berücksichtigen.

Auch die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit war über den gesamten Zeitraum hinweg bei den später verstorbenen Patienten signifikant niedriger als bei den lebenden Patienten. Dies lässt sich auf dem Fahrradergometer aus einer niedrigeren erreichten Wattleistung, einer niedrigeren Spitzensauerstoffaufnahme (VO_{2peak}) und aus den daraus abgeleiteten Parametern (Sauerstoffaufnahme an der aneroben Schwelle ($VO_2 @ AT$), Sauerstoffpuls ($VO_2 HR_{max}$) schlussfolgern. Diese Abnahme ist bei COPD Patienten multifaktoriell bedingt durch Störungen der Atmung, mögliche Komorbiditäten, Muskeldysfunktionen, Ernährungszustand und generellem Trainingszustand [27, 96, 97]. Auch bei den Patienten von Oga et al. und Hiraga et al. war eine erniedrigte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit zu verzeichnen [46, 47]. Die prognostische Bedeutung der spiroergometrisch erfassten Spitzensauerstoffaufnahme (VO_{2peak}) konnte bei Patienten mit COPD wiederholt bestätigt

werden [46, 66, 98]. Dabei ist zu beachten, dass die körperliche Leistungsfähigkeit auch dann abnehmen kann, wenn die lungenfunktionellen Ruhewerte wie FEV_1 keine Verschlechterung suggerieren. Dies konnten Oga et al. in ihrer longitudinalen Studie über einen Zeitraum von 5 Jahren beobachten [44]. Interessant ist außerdem, dass sich eine eingeschränkte Prognose bei erniedrigter Spitzensauerstoffaufnahme auch bei anderen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz oder systemischer Sklerose finden lässt [99, 100]. Es konnte sogar in gesunden Populationen gezeigt werden, dass eine reduzierte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist [101, 102].

Mit der Spiroergometrie konnten wir bei unseren Patienten zu allen drei Zeitpunkten auch in der ventilatorischen Effizienz bzw. der Ventilationskapazität (\dot{V}_E/VCO_2 Slope, $V_{E_{max}}$) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen Lebend vs. Verstorben feststellen, wobei sich in einer univariaten Analyse für diese Parameter ein relevanter Einfluss auf das Überleben zeigte. Der Quotient (\dot{V}_E/VCO_2) gibt das zu ventilierende Volumen an, um 1 Liter CO_2 abzuatmen und gilt ab einem Slope-Wert > 34 als pathologisch. Neder et al. konnten zuvor bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer COPD ebenfalls einen relevanten Mortalitätseinfluss der ventilatorischen Ineffizienz feststellen [49]. Hier verwendete man den Nadir-Wert von \dot{V}_E/VCO_2 , was den Vorteil hat, dass er die Atemeffizienz bei Patienten mit schwerer bis sehr schwerer COPD womöglich besser abbildet als der Slope-Wert, da diese Patienten oft ihre Ventilation nicht mehr suffizient steigern können [73]. Obwohl ein erhöhtes Atemäquivalent für CO_2 ein charakteristisches Merkmal von COPD Patienten ist, kann der Slope-Wert trotz Vorliegen einer COPD auch normal erscheinen. Dies ist unter Belastung auf eine veränderte Atemmechanik zurückzuführen mit tieferen Atemzügen, die zu einer geringeren anatomischen Totraumventilation führen [103]. Nichtsdestotrotz gibt es wie oben beschrieben auch COPD Patienten, die ihre Ventilation (\dot{V}_E) nicht weiter steigern können und der Quotient (\dot{V}_E/VCO_2) folglich ebenfalls keine pathologische Steigerung suggeriert [104]. Zu einem pathologischen Anstieg des \dot{V}_E/VCO_2 Quotients bzw. des zu ventilierenden Volumens und damit einer Ventilationsineffizienz kommt es bei einer erhöhten Totraumventilation im Rahmen eines Emphysems oder bei mikrovaskulären Störungen mit Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie [105]. Auch im Rahmen weiterer Komorbiditäten wie einer Herzinsuffizienz oder einer koronarer Herzerkrankung kann eine Ventilationseffizienzstörung vorliegen [105]. Es wurde bereits gezeigt, dass mithilfe der Spiroergometrie eine differenzierte Beurteilung von COPD Patienten und Patienten mit Herzinsuffizienz möglich ist [106, 107] und die prognostische Bedeutung der Ventilationseffizienz auch bei gleichzeitigem Vorliegen beider Erkrankungen bestehen bleibt [108, 109]. Patienten, bei denen diese Komorbiditäten jedoch bekannt waren, haben wir von der Studie ausgeschlossen. Eine ventilatorische Effizienzstörung kann zu Dyspnoe und schließlich zu einer Belastungsintoleranz führen [110]. Interessant ist hierbei eine mögliche Diskrepanz zwischen dem Ausmaß der Atemwegsobstruktion (FEV_1) und dem Slope-Wert (\dot{V}_E/VCO_2 Slope). So können COPD Patienten zwar einen

weitgehend erhaltenen expiratorischen Spitzenfluss vorweisen (FEV_1) und dennoch von einer ventilatorischen Effizienzstörung betroffen sein, die sie in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit einschränken kann [73, 111, 110]. Insgesamt lässt sich somit festhalten, dass über die spiroergometrische Erfassung der Ventilationseffizienz ein robuster Parameter für die Prognosebewertung diverser kardiopulmonaler Erkrankungen zur Verfügung steht und sich bei einigen Patienten auch die Belastungsintoleranz und Dyspnoe erklären lässt [112]. Generell ermöglicht die Spiroergometrie einen umfassenden Informationsgewinn über das Zusammenwirken der zahlreichen Einflussfaktoren einer eingeschränkten Belastungstoleranz [113, 114].

Während wir mithilfe der spiroergometrischen Belastungsuntersuchung bei allen drei gestaffelten Zeiträumen signifikante Unterschiede zwischen lebenden und verstorbenen Patienten in den gleichen Parametern (Wattleistung, VO_2 peak, VO_2 @ AT, VO_2 /HR, $\dot{V}E_{max}$, $\dot{V}E/VCO_2$, $\dot{V}E/VCO_2$ @ AT) identifizieren konnten, war das für die unter Ruhebedingungen gemessenen lungenfunktionellen Werte nicht ganz so deutlich. Zwar fiel die unterschiedliche Diffusionskapazität (DLCO) in allen Zeitabschnitten auf, aber das Ausmaß der Atemwegsobstruktion (FEV_1) und der Tiffeneau-Index (FEV_1/FVC), die beide zur Diagnosestellung einer COPD herangezogen werden, unterschieden sich erst im 5 Jahresvergleich und 10 Jahresvergleich zwischen den lebenden und verstorbenen Patienten. Nichtsdestotrotz erwiesen sich diese Werte bei unseren Patienten in einer univariaten Analyse als signifikante Prognoseparameter, was durch mehrere Studien bestätigt werden kann [47, 46, 48, 82]. Ein höheres GOLD-Stadium (I-IV) führt somit zu einer geringeren Überlebensrate. Zudem ist die Atemwegsobstruktion eine wichtige Komponente in den bekannten Prognoseindizes (BODE, DOSE, ADO). Die reduzierte Diffusionskapazität steht mit einer erhöhten Totraumventilation in Ruhe sowie unter Belastung in Verbindung und trägt so maßgeblich zu einer Hyperinflation bei, die schließlich in einer Ventilationseffizienzstörung mit konsekutiver Dyspnoe und Belastungsintoleranz mündet [86].

7 Zusammenfassung

Die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung ist ein weit verbreitetes, komplexes und multifaktoriell bedingtes Krankheitsbild, welches klinisch variable Verläufe aufweisen kann, die sich in ihrer langfristigen Prognose voneinander unterscheiden. Die Prognose wird wesentlich vom Alter des Patienten, seinen Begleiterkrankungen, der Dyspnoe sowie von kardiopulmonalen Leistungseinschränkungen beeinflusst. Surrogatparameter dieser Leistungseinschränkung sind beispielsweise die 6-Minuten-Gehstrecke oder die Spitzensauerstoffaufnahme ($VO_2\text{peak}$). Eine fundierte Aussage zur langfristigen Prognose der Erkrankung lässt sich somit nicht allein auf Basis der Einsekundenkapazität (FEV_1) tätigen. Auch eine Vorhersage über die körperliche Belastungstoleranz ist darüber nicht möglich, obwohl gerade dies ein für den Patienten wichtiger Outcome Parameter ist. Dabei ist die grundsätzliche Beurteilung der Prognose bei vielen Krankheitsbilder von Relevanz, da so ein zeitgerechtes Ergreifen spezifischer Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, eine Reduzierung von Krankenhausaufenthalten und eine Steigerung der Überlebensrate ermöglicht wird. Neben den etablierten mehrdimensionalen Prognoseindizes (ADO, BODE, DOSE) hat sich die Spiroergometrie als zuverlässige Untersuchungsmethode zur Identifizierung abnormaler Atemmuster sowie belastungslimitierender Funktionsstörungen mit folglich eingeschränkter Prognose bewährt.

In diesem Zusammenhang haben sich in der Vergangenheit besonders die Spitzensauerstoffaufnahme ($VO_2\text{peak}$) und Ventilationseffizienzparameter (\dot{V}_E/VCO_2 Slope und \dot{V}_E/VCO_2 Nadir) als gute Diskriminatoren einer reduzierten Prognose erwiesen. Dies wird von uns in der vorliegenden Studie anhand einer 312 Patienten umfassenden, retrospektiven Nachbeobachtung über einen mittleren Zeitraum von 67 ± 44 Monaten bestätigt. Wir rekrutierten hierfür ausschließlich Patienten, die sich einer spiroergometrischen Untersuchung unterzogen hatten. Die Probandengruppe war im Schnitt 65 ± 9 Jahre alt und hauptsächlich männlich (74 %). Das Überleben nach 5 Jahren betrug 75 % und das nach 10 Jahren betrug 57 %. Die Spitzensauerstoffaufnahme sagte bei unseren Patienten das Überleben signifikant voraus (Hazard Ratio: 0,886 [95 % Konfidenzintervall: 0,830; 0,946]). Der optimale Schwellenwert der Spitzensauerstoffaufnahme für die Unterscheidung des 5-Jahres-Überlebens lag bei $VO_2\text{peak} = 14,6 \text{ ml/kg/min}$ bzw. $VO_2\text{peak pred.} = 55 \%$. In Zusammenschau der bisherigen Studien und der vorliegenden Daten unserer Verlaufsbeobachtung lässt sich somit festhalten, dass die Spiroergometrie hinsichtlich ihrer Stellung in den diagnostischen Leitlinien neu zu bewerten ist. Sie ist in der Lage, die für die COPD typischen unterschiedlichen Phänotypen genauer zu charakterisieren, als es die Bodyplethysmografie vermag und eignet sich darüber hinaus zur Bewertung der langfristigen Prognose. Zukünftige Studien sollten als prospektive Kohortenstudie angelegt sein, um die prognostische Bedeutung der Spiroergometrie zu verifizieren.

Literatur

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. <http://goldcopd.org/gold-reports/>. [Aufgerufen am 29.03.2021]. 2021.
- [2] James C Hogg et al. „The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease“. In: *New England Journal of Medicine* 350.26 (2004), S. 2645–2653.
- [3] James C Hogg und Wim Timens. „The pathology of chronic obstructive pulmonary disease“. In: *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 4 (2009), S. 435–459.
- [4] John E McDonough et al. „Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease“. In: *New England Journal of Medicine* 365.17 (2011), S. 1567–1575.
- [5] Mark D Eisner et al. „An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease“. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 182.5 (2010), S. 693–718.
- [6] Brian L Rostron, Cindy M Chang und Terry F Pechacek. „Estimation of cigarette smoking-attributable morbidity in the United States“. In: *JAMA internal medicine* 174.12 (2014), S. 1922–1928.
- [7] Peter J Barnes. „Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease“. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 138.1 (2016), S. 16–27.
- [8] Prescott G Woodruff et al. „Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function“. In: *New England Journal of Medicine* 374.19 (2016), S. 1811–1821.
- [9] Elizabeth A Regan et al. „Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry“. In: *JAMA internal medicine* 175.9 (2015), S. 1539–1549.
- [10] Bernd Lamprecht et al. „COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study“. In: *Chest* 139.4 (2011), S. 752–763.
- [11] Eva Prescott, Peter Lange und Jørgen Vestbo. „Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study“. In: *European Respiratory Journal* 13.5 (1999), S. 1109–1114.
- [12] Sundeep S Salvi und Peter J Barnes. „Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers“. In: *The lancet* 374.9691 (2009), S. 733–743.

- [13] Nigel Bruce, Rogelio Perez-Padilla und Rachel Albalak. „Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge“. In: *Bulletin of the World Health organization* 78 (2000), S. 1078–1092.
- [14] Alvar Agustí und Jørgen Vestbo. „Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease“. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 184.5 (2011), S. 507–513.
- [15] Cecilie Svanes et al. „Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease“. In: *Thorax* 65.1 (2010), S. 14–20.
- [16] Karen Barnett et al. „Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study“. In: *The Lancet* 380.9836 (2012), S. 37–43.
- [17] Peter Burney et al. „Prevalence and population attributable risk for chronic airflow obstruction in a large multinational study“. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* ja (2020).
- [18] MeiLan K Han et al. „Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD“. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 182.5 (2010), S. 598–604.
- [19] Alvar Agustí, Patricia Sobradillo und Bartolomé Celli. „Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine“. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 183.9 (2011), S. 1129–1137.
- [20] CM Parker et al. „Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD“. In: *European Respiratory Journal* 26.3 (2005), S. 420–428.
- [21] Jadwiga A Wedzicha et al. „Management of COPD exacerbations: A European respiratory society/American thoracic society guideline“. In: *European Respiratory Journal* 49.3 (2017).
- [22] Richard ZuWallack. „How are you doing? What are you doing? Differing perspectives in the assessment of individuals with COPD“. In: *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 4.3 (2007), S. 293–297.
- [23] Henrik Watz et al. *An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD*. 2014.
- [24] Judith Garcia-Aymerich et al. „Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study“. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 175.5 (2007), S. 458–463.

- [25] Anouk W Vaes et al. „Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD“. In: *European Respiratory Journal* 44.5 (2014), S. 1199–1209.
- [26] Mark B Parshall et al. „An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea“. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 185.4 (2012), S. 435–452.
- [27] AM Ferrazza et al. „Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases“. In: *Respiration* 77.1 (2009), S. 3–17.
- [28] C. Vogelmeier et al. „S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)“. In: (2018).
- [29] Gülmisal Güder et al. „GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study“. In: *Respiratory research* 13.1 (2012), S. 1–9.
- [30] Wouter van Dijk et al. „Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort“. In: *The Annals of Family Medicine* 13.1 (2015), S. 41–48.
- [31] Afroditi K Boutou et al. „Lung function indices for predicting mortality in COPD“. In: *European Respiratory Journal* 42.3 (2013), S. 616–625.
- [32] Bartolome R Celli et al. „An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in chronic obstructive pulmonary disease“. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 191.7 (2015), e4–e27.
- [33] CM Fletcher. „Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score)“. In: *Bmj* 2 (1960), S. 1665.
- [34] Donald A Mahler und Carolyn K Wells. „Evaluation of clinical methods for rating dyspnea“. In: *Chest* 93.3 (1988), S. 580–586.
- [35] PW Jones et al. „Development and first validation of the COPD Assessment Test“. In: *European Respiratory Journal* 34.3 (2009), S. 648–654.
- [36] II Abubakar, T Tillmann und A Banerjee. „Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013“. In: *Lancet* 385.9963 (2015), S. 117–171.
- [37] Colin D Mathers und Dejan Loncar. „Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030“. In: *PLoS medicine* 3.11 (2006), e442.

- [38] Ana Maria B Menezes et al. „Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study“. In: *The Lancet* 366.9500 (2005), S. 1875–1881.
- [39] BOLD. *Burden of Obstructive Lung Disease Initiative*. herausgegeben vom Imperial College London <https://www.boldstudy.org>. [Aufgerufen am 02.04.2021].
- [40] David M Mannino et al. „Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD“. In: *European Respiratory Journal* 32.4 (2008), S. 962–969.
- [41] Birgitte F Sode, Morten Dahl und Børge G Nordestgaard. „Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals“. In: *European heart journal* 32.19 (2011), S. 2365–2375.
- [42] Arnaud Cavallès et al. „Comorbidities of COPD“. In: *European Respiratory Review* 22.130 (2013), S. 454–475.
- [43] Kendra A Young et al. „Subtypes of COPD have unique distributions and differential risk of mortality“. In: *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation* 6.5 (2019), S. 400.
- [44] Toru Oga et al. „Exercise capacity deterioration in patients with COPD: longitudinal evaluation over 5 years“. In: *Chest* 128.1 (2005), S. 62–69.
- [45] Toru Oga et al. „Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD“. In: *Respiratory medicine* 101.1 (2007), S. 146–153.
- [46] Toru Oga et al. „Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status“. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 167.4 (2003), S. 544–549.
- [47] Toru Hiraga et al. „Prognostic predictors for survival in patients with COPD using cardiopulmonary exercise testing“. In: *Clinical physiology and functional imaging* 23.6 (2003), S. 324–331.
- [48] Naoko Tojo et al. „Pulmonary exercise testing predicts prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease“. In: *Internal medicine* 44.1 (2005), S. 20–25.
- [49] J Alberto Neder et al. „Exercise ventilatory inefficiency adds to lung function in predicting mortality in COPD“. In: *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 13.4 (2016), S. 416–424.
- [50] Bartolomé R Celli und Jadwiga A Wedzicha. „Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease“. In: *New England Journal of Medicine* 381.13 (2019), S. 1257–1266.

- [51] C-P Criée et al. „Leitlinie zur Spirometrie“. In: *Pneumologie* 69.03 (2015), S. 147–164.
- [52] Wolfgang T Ulmer. *Die Lungenfunktion: Methodik und klinische Anwendung; mit 23 Tabellen*. Thieme, 2001.
- [53] JE Cotes et al. „Official Statement of the European Respiratory Society. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal“. In: *Eur Respir J Suppl* 16.suppl 16 (1993), S. 41–52.
- [54] C-P Criée et al. „Empfehlungen der deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie“. In: *Pneumologie* 60.09 (2006), S. 576–584.
- [55] CP Criée et al. „Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie)“. In: *Atemswegs-und Lungenkrankheiten* 35.6 (2009), S. 256.
- [56] Ph H Quanjer et al. *Lung volumes and forced ventilatory flows*. 1993.
- [57] Norman L Jones et al. „Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test“. In: *American Review of Respiratory Disease* 131.5 (1985), S. 700–708.
- [58] William L Beaver, KARLMAN Wasserman und Brian J Whipp. „A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange“. In: *Journal of applied physiology* 60.6 (1986), S. 2020–2027.
- [59] P Hofmann et al. „Heart rate threshold related to lactate turn point and steady-state exercise on a cycle ergometer“. In: *European journal of applied physiology and occupational physiology* 69.2 (1994), S. 132–139.
- [60] Stefan Schwarz, Burghart Lehnigk und Walter Schwittai. *Lungenfunktionsdiagnostik und Spiroergometrie* -. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2017. ISBN: 978-3-132-40012-2.
- [61] S Gläser et al. „Referenzwerte für die Spiroergometrie–Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP)“. In: *Pneumologie* 67.01 (2013), S. 58–63.
- [62] Roberto P Benzo et al. „Optimal protocol selection for cardiopulmonary exercise testing in severe COPD“. In: *Chest* 132.5 (2007), S. 1500–1505.
- [63] R Ewert et al. „Spiroergometrie bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung–multizentrischer Vergleich von zwei Belastungsprotokollen“. In: *Pneumologie* 66.07 (2012), S. 402–407.
- [64] Mary E Charlson et al. „A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation“. In: *Journal of Clinical Epidemiology* 40.5 (1987), S. 373–383.

- [65] Bartolome R Celli et al. „The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease“. In: *New England Journal of Medicine* 350.10 (2004), S. 1005–1012.
- [66] Claudia G Cote et al. „The modified BODE index: validation with mortality in COPD“. In: *European Respiratory Journal* 32.5 (2008), S. 1269–1274.
- [67] Fábio Cardoso et al. „Replacement of the 6-min walk test with maximal oxygen consumption in the BODE Index applied to patients with COPD: an equivalency study“. In: *Chest* 132.2 (2007), S. 477–482.
- [68] Milo A Puhan et al. „Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index“. In: *The Lancet* 374.9691 (2009), S. 704–711.
- [69] Milo A Puhan et al. „Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts“. In: *BMJ open* 2.6 (2012).
- [70] Rupert C Jones et al. „Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index“. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 180.12 (2009), S. 1189–1195.
- [71] Josefin Sundh et al. „The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD“. In: *Primary Care Respiratory Journal* 21.3 (2012), S. 295–301.
- [72] Fatma Çiftçi et al. „Does exercise capacity, dyspnea level, or quality of life actually predict mortality in patients with COPD? 8-year follow-up“. In: *Tuberk Toraks* 67.2 (2019), S. 83–91.
- [73] J Alberto Neder et al. „Exercise ventilatory inefficiency in mild to end-stage COPD“. In: *European Respiratory Journal* 45.2 (2015), S. 377–387.
- [74] Sarah H Landis et al. „Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–2013“. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 9 (2014), S. 597.
- [75] Yibin Guo et al. „Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose–response meta-analysis“. In: *Medicine* 95.28 (2016).
- [76] Miguel J Divo et al. „Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort“. In: *PloS one* 13.2 (2018), e0193143.
- [77] Wenjia Chen et al. „Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis“. In: *The Lancet Respiratory medicine* 3.8 (2015), S. 631–639.

- [78] Matthew Maddocks et al. „Skeletal muscle adiposity is associated with physical activity, exercise capacity and fibre shift in COPD“. In: *European Respiratory Journal* 44.5 (2014), S. 1188–1198.
- [79] Craig M Riley und Frank C Sciurba. „Diagnosis and outpatient management of chronic obstructive pulmonary disease: a review“. In: *Jama* 321.8 (2019), S. 786–797.
- [80] Chantal Raheison et al. „Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort“. In: *BMC pulmonary medicine* 18.1 (2018), S. 1–10.
- [81] Miguel Divo et al. „Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease“. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 186.2 (2012), S. 155–161.
- [82] Robson Prudente et al. „Predictors of mortality in patients with COPD after 9 years“. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 13 (2018), S. 3389.
- [83] A McLean et al. „Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer.“ In: *Thorax* 47.3 (1992), S. 144–149.
- [84] PD Wagner et al. „Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease.“ In: *The Journal of clinical investigation* 59.2 (1977), S. 203–216.
- [85] Gary T Ferguson. „Why does the lung hyperinflate?“ In: *Proceedings of the American Thoracic Society* 3.2 (2006), S. 176–179.
- [86] Bruno Mahut et al. „Diffusing capacity for carbon monoxide is linked to ventilatory demand in patients with chronic obstructive pulmonary disease“. In: *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 9.1 (2012), S. 16–21.
- [87] Denis E O’Donnell und Pierantonio Laveneziana. „Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors“. In: *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 4.3 (2007), S. 225–236.
- [88] Brian J Dykstra et al. „Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease“. In: *Chest* 115.1 (1999), S. 68–74.
- [89] JOSÉ M MARIN et al. „Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease“. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 163.6 (2001), S. 1395–1399.
- [90] Peter MA Calverley. „Dynamic hyperinflation: is it worth measuring?“ In: *Proceedings of the American Thoracic Society* 3.3 (2006), S. 239–244.
- [91] Denis E O’Donnell und Katherine A Webb. „Breathlessness in patients with severe chronic airflow limitation: physiologic correlations“. In: *Chest* 102.3 (1992), S. 824–831.

- [92] Juan P De Torres et al. „Gender and respiratory factors associated with dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease“. In: *Respiratory research* 8.1 (2007), S. 1–7.
- [93] Koichi Nishimura et al. „Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD“. In: *Chest* 121.5 (2002), S. 1434–1440.
- [94] JC Bestall et al. „Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease“. In: *Thorax* 54.7 (1999), S. 581–586.
- [95] Donald A Mahler et al. „The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes“. In: *Chest* 85.6 (1984), S. 751–758.
- [96] Donald A Mahler und Andrew Harver. „A factor analysis of dyspnea ratings, respiratory muscle strength, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease“. In: *Am Rev Respir Dis* 145.2 Pt 1 (1992), S. 467–470.
- [97] M Montes De Oca et al. „Skeletal muscle inflammation and nitric oxide in patients with COPD“. In: *European Respiratory Journal* 26.3 (2005), S. 390–397.
- [98] Toru Oga et al. „Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease“. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 6 (2011), S. 521.
- [99] Stefania Paolillo et al. „Heart failure prognosis over time: how the prognostic role of oxygen consumption and ventilatory efficiency during exercise has changed in the last 20 years“. In: *European journal of heart failure* 21.2 (2019), S. 208–217.
- [100] Ralf Ewert et al. „Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in patients with systemic sclerosis“. In: *BMC pulmonary medicine* 19.1 (2019), S. 1–12.
- [101] Mary T Imboden et al. „Cardiorespiratory fitness and mortality in healthy men and women“. In: *Journal of the American college of cardiology* 72.19 (2018), S. 2283–2292.
- [102] Martin Bahls et al. „Association of domain-specific physical activity and cardiorespiratory fitness with all-cause and cause-specific mortality in two population-based cohort studies“. In: *Scientific reports* 8.1 (2018), S. 1–9.
- [103] Paolo Palange et al. „Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD“. In: *Journal of Applied Physiology* 88.5 (2000), S. 1715–1720.
- [104] Patrizia Paoletti et al. „Cardiopulmonary exercise testing (CPET) in pulmonary emphysema“. In: *Respiratory physiology & neurobiology* 179.2-3 (2011), S. 167–173.

- [105] J Alberto Neder et al. „Physiological and clinical relevance of exercise ventilatory efficiency in COPD“. In: *European Respiratory Journal* 49.3 (2017).
- [106] Elisabetta Teopompi et al. „Ventilatory response to carbon dioxide output in patients with chronic heart failure and in patients with chronic obstructive pulmonary disease with comparable exercise capacity“. In: *Respiratory Care* (2013).
- [107] Joshua R Smith et al. „Exercise ventilatory inefficiency in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease“. In: *International journal of cardiology* 274 (2019), S. 232–236.
- [108] Maria Clara Alencar et al. „Does exercise ventilatory inefficiency predict poor outcome in heart failure patients with COPD?“ In: *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention* 36.6 (2016), S. 454–459.
- [109] Alcides Rocha et al. „Excess ventilation in chronic obstructive pulmonary disease–heart failure overlap. Implications for dyspnea and exercise intolerance“. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 196.10 (2017), S. 1264–1274.
- [110] Amany F Elbehairy et al. „Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease. Implications for dyspnea and exercise intolerance“. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 191.12 (2015), S. 1384–1394.
- [111] Amany F Elbehairy et al. „Physiologic characterization of the chronic bronchitis phenotype in GOLD grade IB COPD“. In: *Chest* 147.5 (2015), S. 1235–1245.
- [112] Devin B Phillips, Sophie É Collins und Michael K Stickland. „Measurement and interpretation of exercise ventilatory efficiency“. In: *Frontiers in Physiology* 11 (2020), S. 659.
- [113] P Palange et al. „Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice“. In: *European Respiratory Journal* 29.1 (2007), S. 185–209.
- [114] Gary J Balady et al. „Clinician’s guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association“. In: *Circulation* 122.2 (2010), S. 191–225.

8 Anlage

Charlson Komorbiditäts-Index

Erkrankung	Bewertung	Punkte
Herzinfarkt ¹	1	
Herzinsuffizienz ²	1	
periphere arterielle Verschlusskrankheit ³	1	
cerebrovaskuläre Erkrankungen ⁴	1	
Demenz ⁵	1	
Chronische Lungenerkrankung ⁶	1	
Kollagenose ⁷	1	
Ulkuskrankheit ⁸	1	
Leichte Lebererkrankung ⁹	1	
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) ¹⁰	1	
Hemiplegie	2	
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung ¹¹	2	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden ¹²	2	
Tumorerkrankung ¹³	2	
Leukämie ¹⁴	2	
Lymphom ¹⁵	2	
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung ¹⁶	3	
Metastasierter solider Tumor	6	
AIDS	6	
Summe		

¹ Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt

² Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie

³ Patienten mit claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellem Verschluss oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma >6cm

⁴ Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegenden Residuen

⁵ Patienten mit chronischem kognitiven Defizit

⁶ Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)

⁷ Polymyalgie rheumatica, Lupus erythematodes, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis

⁸ Patienten die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden

⁹ Leberzirrhose ohne portale Hypertonie

¹⁰ Patienten mit Diab. mell. und medikamentöser Therapie

¹¹ Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl

¹² oder zurückliegender Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose

¹³ Sämtliche solide Tumore ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten fünf Jahre

¹⁴ Akute und chronische Leukosen

¹⁵ Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom

¹⁶ Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Gruppeneinteilung nach GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2021)	9
Abbildung 2:	Übersicht über die Gewinnung der COPD Patienten	12
Abbildung 3:	ROC-Analyse: VO_2 peak ml/kg/min und VO_2 peak % pred. . .	42
Abbildung 4:	ROC-Analyse für VO_2 peak % pred., ADO-Index, mBODE-Index, DOSE-Index	43
Abbildung 5:	Überlebenszeitanalyse nach GOLD-Stadien	44
Abbildung 6:	Überlebenszeitanalyse nach GOLD-Kategorien	44
Abbildung 7:	Überlebenszeitanalyse nach mBODE Index (n = 275)	45
Abbildung 8:	Überlebenszeitanalyse nach den einzelnen mBODE-Kriterien (n = 275)	46
Abbildung 9:	Überlebenszeitanalyse nach VO_2 peak (ml/kg/min) Cut-Off . .	47
Abbildung 10:	Überlebenszeitanalyse nach VO_2 peak % pred. Cut-Off	48
Abbildung 11:	Überlebenszeitanalyse nach GOLD Risikogruppen und VO_2 peak pred. Cut-Off	50
Abbildung 12:	Überlebenszeitanalyse nach GOLD Risikogruppen und VO_2 peak (ml/kg/min) Cut-Off	50

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Patientencharakteristika	18
Tabelle 2:	Rauchverhalten	19
Tabelle 3:	Modified Medical Research Council Dyspnoeskala	19
Tabelle 4:	Charlson-Komorbiditätsindex	20
Tabelle 5:	mBODE-Index Schema	21
Tabelle 6:	mBODE-Index Punkteverteilung	21
Tabelle 7:	ADO-Index Schema	22
Tabelle 8:	DOSE-Index Schema	22
Tabelle 9:	ADO und DOSE Verteilung	23
Tabelle 10:	Ausgewählte Lungenfunktionsparameter unter Ruhebedingungen	24
Tabelle 11:	Ausgewählte spiroergometrische Parameter	26
Tabelle 12:	Vergleich der Patienten nach 3 Jahren (lebend vs. verstorben) ohne lost of follow-up	28
Tabelle 13:	Vergleich der Patienten nach 3 Jahren (lebend vs. verstorben) ohne lost of follow-up	29
Tabelle 14:	Vergleich der Patienten nach 5 Jahren (lebend vs. verstorben) ohne lost of follow-up	31
Tabelle 15:	Vergleich der Patienten nach 5 Jahren (lebend vs. verstorben) ohne lost of follow-up	32
Tabelle 16:	Vergleich der Patienten nach 10 Jahren (lebend vs. verstorben) ohne lost of follow-up	34
Tabelle 17:	Vergleich der Patienten nach 10 Jahren (lebend vs. verstorben) ohne lost of follow-up	35
Tabelle 18:	Patientencharakteristika univariate Cox-Regression: Zeitraum zw. Einschluss und Stichtag 30.06.2018	36
Tabelle 19:	CPET Univariate Cox-Regression: Zeitraum zw. Einschluss und Stichtag 30.06.2018	38
Tabelle 20:	LUFU Univariate Cox-Regression: Zeitraum zw. Einschluss und Stichtag 30.06.2018	40
Tabelle 21:	Modell 1 (n = 275, Event = 83)	41
Tabelle 22:	Modell 2 (n = 275, Event = 83)	41

11 Formelverzeichnis

Berechnung von Referenzwerten für kardiopulmonale Belastungstestparameter

Parameter	Berechnung
Leistung (Watt) Frauen	$(-80,628 - 0,7698 * \text{Alter}[\text{Jahre}] + 1,4038 * \text{Größe}[\text{cm}] + 0,2873 * \text{Gewicht}[\text{kg}]$
Männer	$(-103,512 - 1,5576 * \text{Alter}[\text{Jahre}] + 2,2114 * \text{Größe}[\text{cm}] - 0,1198 * \text{Gewicht}[\text{kg}]$
VO ₂ peak Frauen	Frauen: $(-54,739 - 9,8085 * \text{Alter}[\text{Jahre}] - 2,9840 * \text{Größe}[\text{cm}] + 4,3668 * \text{Gewicht}[\text{kg}]$
Männer	$29,509 - 0,5930 * \text{Alter}[\text{Jahre}] + 3,1646 * \text{Größe}[\text{cm}] + 3,9946 * \text{Gewicht}[\text{kg}]$
VO ₂ @AT Frauen	$298,823 - 1,5512 * \text{Alter}[\text{Jahre}] + 2,3848 * \text{Größe}[\text{cm}] + 4,7977 * \text{Gewicht}[\text{kg}]$
Männer	$329,082 - 4,9426 * \text{Alter}[\text{Jahre}] + 4,3686 * \text{Größe}[\text{cm}] + 5,4209 * \text{Gewicht}[\text{kg}]$
VE _{peak} Frauen	$(-1,896 - 0,2959 * \text{Alter}[\text{Jahre}] + 0,3516 * \text{Größe}[\text{cm}] + 0,1876 * \text{Gewicht}[\text{kg}]$
Männer	$13,148 - 0,5809 * \text{Alter}[\text{Jahre}] + 0,4103 * \text{Größe}[\text{cm}] + 0,2887 * \text{Gewicht}[\text{kg}]$
VO ₂ peak/HRpeak Frauen	$(-1,720 - 0,0008 * \text{Alter}[\text{Jahre}] + 0,0512 * \text{Größe}[\text{cm}] + 0,0547 * \text{Gewicht}[\text{kg}]$
Männer	$1,475 - 0,0613 * \text{Alter}[\text{Jahre}] + 0,0621 * \text{Größe}[\text{cm}] + 0,0724 * \text{Gewicht}[\text{kg}]$

Berechnet nach Glaser S, Ittermann T, Schaper C, et al. [The Study of Health in Pomerania (SHIP) reference values for cardiopulmonary exercise testing]. Pneumologie 2013; 67: 58-63.

12 Anhang

- Eidesstattliche Erklärung
- Lebenslauf
- Danksagung

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Potsdam, 15.08.2021

Alexander Maiwald

Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle bei meinem Doktorvater Herrn Professor Ralf Ewert für die Vergabe des spannenden Themas, den fachlichen Rat und die exzellente Betreuung bedanken.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. Anne Obst für die statistische Aufarbeitung der Daten und die stets unkomplizierte Kommunikation.

Besonderer Dank gilt auch den Mitarbeiter:innen der beteiligten Zentren für die Durchführung der Lungenfunktions- sowie Belastungsuntersuchungen und damit der Bereitstellung dieser wertvollen Daten.

Ein großes Dankeschön gilt außerdem meiner Familie für die uneingeschränkte und vielseitige Unterstützung auf meinem bisherigen Weg. Meiner Mutter danke ich zudem für Ihr gutes Auge beim Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meiner lieben Annelie danke ich für den Halt und die Kraft, die wesentlich zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben.