

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Malte Kelm

**Vorhofflimmern als relevante Komorbidität bei Patienten mit
einer akuten Exazerbation einer chronisch obstruktiven
Lungenerkrankung**

Dissertation

**Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von

Ann-Sophie Fleischer

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in : Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in : Prof. Dr. Dr. med. Christian Jung

Zweitgutachter/in : Prof. Dr. med. Feride Kröpil

Für meine Familie

Es ist nicht das Wissen, sondern das Lernen, nicht das Besitzen, sondern das Erwerben, nicht das Dasein, sondern das Hinkommen, was den größten Genuß gewährt.

(Johann Carl Friedrich Gauß)

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) bestehen häufig begleitende kardiovaskuläre Erkrankungen. Vorhofflimmern (VHF) konnte bei Patienten mit einer akuten Exazerbation der COPD (AECOPD) als Einflussfaktor auf Morbidität und Mortalität identifiziert werden. Bisher gibt es jedoch kaum klinische Studien, die Patienten mit und ohne VHF bezüglich ihrer klinischen Charakteristika untersuchen.

Hypothese: Patienten mit einer AECOPD und VHF weisen eine schwerere COPD, eine erhöhte Anzahl weiterer kardiovaskulärer Komorbiditäten sowie eine reduzierte Belastbarkeit im Vergleich zu Patienten mit AECOPD ohne VHF auf.

Methoden: In einer retrospektiven Studie wurden Patienten mit AECOPD in zwei Studiengruppen aufgeteilt: Patienten mit AECOPD und paroxysmalem, persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern gegenüber Patienten mit AECOPD und Sinusrhythmus. Es wurden klinische, laborchemische sowie pneumologische und kardiologische funktionelle Charakteristika analysiert.

Ergebnisse: Patienten mit AECOPD+VHF fielen durch ein höheres Alter (72 ± 8 vs. 68 ± 8 Jahre; $p=0,015$) und einen höheren Body Mass Index ($28,0\pm 7,0$ vs. $24,7\pm 5,4$ kg/m^2 ; $p=0,025$) auf. Es zeigten sich zwischen den beiden Studiengruppen keine Unterschiede in der Schwere der COPD gemessen anhand der FEV_1 (43 ± 18 vs. $39\pm 16\%$; $p=0,504$). Es zeigte sich bei Patienten mit AECOPD+VHF signifikant häufiger eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (23% vs. 4%; $p=0,004$), koronare Herkrankheit (35% vs. 15%; $p=0,044$) und Herzinsuffizienz (42% vs. 13%; $p=0,004$). Das NT-proBNP als Marker einer Herzinsuffizienz war bei den Patienten mit AECOPD+VHF gegenüber den Patienten mit AECOPD+SR signifikant erhöht (1379 ± 1483 vs. 372 ± 646 pg/ml ; $p<0,001$). Die Belastbarkeit gemessen anhand des 6-Minutengehtest war bei Patienten mit AECOPD+VHF signifikant gegenüber den Patienten mit AECOPD+SR reduziert (226 ± 89 vs. 287 ± 113 m; $p=0,044$).

Schlussfolgerung: Patienten mit AECOPD+VHF weisen häufiger weitere kardiovaskuläre Komorbiditäten auf und zeigen eine reduzierte Belastbarkeit, was sich nicht durch die Schwere der COPD erklären ließ. Ziele für weitere prospektive Studien sind 1. Quantifizierung der Mortalität von Vorhofflimmern bei Patienten mit AECOPD und VHF; 2. Entwicklung eines diagnostischen Algorithmus zur raschen und präzisen Identifikation von kardiovaskulärer Komorbiditäten bei Patienten mit AECOPD.

Summary

Background: Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) often have cardiovascular comorbidities. In particular, atrial fibrillation (AF) has an impact on morbidity and mortality in patients with acute exacerbation of COPD (AECOPD). So far, there is little information available in the literature about clinical features in patients having COPD with or without AF.

Hypothesis: We hypothesise that patients with AECOPD+AF have a worse COPD, a higher number of cardiovascular comorbidities and a worse exercise capacity than patients with AECOPD without AF.

Materials and Methods: In a retrospective study, we divided hospitalized patients with AECOPD in two patient groups: patients with AECOPD and paroxysmal, persistent or permanent AF and patients with AECOPD and sinus rhythm (SR). We analyzed clinical features, laboratory results and respiratory/cardiac features in both patient groups.

Results: Patients with AECOPD+AF had a higher age (72 ± 8 vs. 68 ± 8 years; $p=0.015$), weight (79.2 ± 20 vs. 68.6 ± 15.8 kg; $p=0.01$) and body mass index (28.0 ± 7.0 vs. 24.7 ± 5.4 kg/m²; $p=0.025$). Similarly, this patient group had a higher number of cardiovascular comorbidities such as peripheral artery disease (23% vs. 4%; $p=0.004$), coronary artery disease (35% vs. 15%; $p=0.044$) as well as heart failure (42% vs. 13%; $p=0.004$). Between both groups there was no difference in the severity of COPD measured according to the FEV₁ (43 ± 18 vs. 39 ± 16 %; $p=0.504$). Moreover, it was observed that patients with AECOPD+AF had a higher level of NT-proBNP, an indicator for heart failure, as opposed to patients with AECOPD+SR (1379 ± 1483 vs. 372 ± 646 pg/ml; $p\leq 0.001$). This implies that patients with AECOPD+AF have a higher functional cardiac limitation. Exercise capacity quantified by the 6-minute walk test in patients with AECOPD+AF was significantly reduced when compared to patients with AECOPD+SR (226 ± 89 vs. 287 ± 113 m; $p=0.044$).

Conclusion: Patients with AECOPD+AF have a higher number of cardiovascular comorbidities and worse exercise capacity. This difference is not due to the severity of COPD. The results in our studies lead to subsequent studies that might be aimed in future analysis. 1. Quantification of atrial fibrillation mortality in patients with AECOPD+AF; 2. Development of a diagnostic algorithm for the detection of cardiovascular comorbidities in patients with AECOPD.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AECOPD	Akut-exazerbierte chronisch obstruktive Lungenkrankheit
AF	Atemfrequenz
ASS	Acetylsalicylsäure
BE	Base excess (Basenüberschuss)
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index (Körpergewichtsindex)
BOLD-Studie	Burden of Obstructive Lung Disease- Studie
Bpm	Beats per minute (Schläge pro minute)
Ca²⁺	Calcium-Ionen
CAT	COPD Assessment Test
cAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CK	Creatinkinase
COPD	Chronic obstructive lung disease (chronisch obstruktive Lungenkrankheit)
CRP	C-reaktives Protein
DLCO-SB	Diffusing capacity or Transfer factor of the lung for carbon monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); Transferfaktor
DLCO-VA	Transferkoeffizient
D.m.	Diabetes mellitus
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
Echo	Echokardiografie
E/E'	Füllungsindex
EF	Ejektionsfraktion
EK	Ethikkommission
EKG	Elektrokardiografie
ERBST	Erregungsrückbildungsstörungen
FEV₁	Forced expiratory pressure in 1 second (Einsekundenkapazität)
FEV₁/VC	Relative Einsekundenkapazität, Tiffeneau- Index
FVC	Vitalkapazität

GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOLD	Global Initiative for chronic obstructive lung disease
Hb	Hämoglobin
HDL	High density lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HR	Hazard Ratio
HRST	Herzrhythmusstörung(en)
ICS	Inhalatives Kortikosteroid
ICU	Intensive care unit (Intensivstation)
K⁺	Kalium-Ionen
LABA	Long-Acting Beta-2- Agonists (langwirksames Beta-2-Mimetikum)
LAMA	Long-Acting Muscarinic-Antagonists (langwirksames Parasympathikolytikum)
LAHB	Linksanteriorer Hemiblock
LTOT	Long term oxygen therapy (Langzeitsauerstofftherapie)
Lufu	Lungenfunktionsuntersuchung
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mMRC	Modified British Medical Research Council
6-MGT	6- Minutengehtest
Na⁺	Natrium-Ionen
NI	Niereninsuffizienz
NIV	Nicht-invasive Ventilation
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NTproBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptid
O₂	Sauerstoff
Pa_{sys}	Systolischer pulmonalerarterieller Druck
Pa_{dia}	Diastolischer pulmonalerarterieller Druck
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pCO₂	Kohlendioxidpartialdruck
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration

pO₂	Sauerstoffpartialdruck
proBNP	Vorläuferprotein des B-type natriuretisches Peptids
Py	Packyears (Packungsjahre)
QTc-Zeit	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RAB	Reninangiotensin Inhibitor
RR_{dia}	Diastolischer Blutdruck
RR_{sys}	Systolischer Blutdruck
RV	Residualvolumen
RV/TLC	Residualvolumen/Totale Lungenkapazität
SAS	Schlafapnoesyndrom
SO₂	Sauerstoffsättigung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences, Statistikprogramm
SR	Sinusrhythmus
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TLC	Totale Lungenkapazität
Trop	Troponin
VC	Vitalkapazität
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Grundlagen und Stand der Forschung	2
1.1.1	Definition der COPD	2
1.1.2	Epidemiologie der COPD	4
1.1.3	Klinisches Bild und Verlauf der COPD	5
1.1.4	Komorbiditäten der COPD	6
1.1.5	Kardiovaskuläre Komorbiditäten der COPD	7
1.1.6	Akute Exazerbation der COPD	12
2	Ziele der Arbeit	16
3	Material und Methoden	17
3.1	Studiendesign	17
3.2	Studienkollektiv	17
3.3	Ein- und Ausschlusskriterien	18
3.4	Datenerfassung	18
3.5	Definition der demografischen Daten	20
3.6	Definition der akuten Exazerbation der COPD	20
3.7	Definition des Vorhofflimmerns	20
3.8	Definition der Komorbiditäten	20
3.9	Medikamente	21
3.10	Anamnese bei Aufnahme und klinische Befunde	21
3.11	Labor	21
3.12	Kardiale Untersuchungen:	21
3.12.1	Elektrokardiographie	21
3.12.2	Echokardiographie	21
3.13	Pulmologische Untersuchungen:	22
3.13.1	Blutgasanalyse	22
3.14	Definition der Belastbarkeit: 6-Minutengehtest	22

3.15	Verlauf des stationären Aufenthaltes	22
3.16	Statistische Methoden	22
3.16.1	Vergleich von Mittelwerten unabhängiger Stichproben	22
3.16.2	Vergleich von kategorialen Variablen	23
3.16.3	Bestimmung des Risikoverhältnisses (Odds Ratio)	23
3.16.4	ROC-Kurve	23
4	Ergebnisse	24
4.1	Charakterisierung der Studiengruppen	24
4.2	Demografische Daten	25
4.3	Symptomatik und klinische Untersuchung der Patienten bei Aufnahme	26
4.4	Medikamentöse Therapie	27
4.5	Laboruntersuchungen	31
4.6	Charakterisierung der Schwere der COPD	32
4.6.1	Nikotinkonsum	32
4.6.2	Lungenfunktion	33
4.6.3	Blutgasanalyse	34
4.6.4	Kardiale Untersuchungen	36
4.6.5	Echokardiographie	37
4.6.6	6-Minutengehtest	39
4.6.7	Komorbiditäten	39
4.6.8	BNP als Marker der Herzinsuffizienz	42
4.6.9	Krankenhausverweildauer	45
4.6.10	Stationärer Behandlungsverlauf	46
5	Diskussion	47
5.1	Schwere der COPD und Koexistenz von Vorhofflimmern	48
5.1.1	Schwere der COPD	50
5.1.2	Schwere der Überblähung	51
5.1.3	Hypoxie/ Hyperkapnie	51
5.2	Komorbiditäten	53
5.2.1	Koronare Herzkrankheit	53
5.2.2	Metabolisches Syndrom	54
5.2.3	Herzinsuffizienz	54
5.2.4	Multimorbidität	56

5.2.5	Cluster	57
5.2.6	Symptomüberlappung	58
5.2.7	EKG	59
5.2.8	Echokardiographie	59
5.2.9	BNP	60
6	Stärken und Schwächen der Studie	62
7	Klinische Bedeutung und Ausblick	63
8	Literaturverzeichnis	67
9	Anhang	82
9.1	Abbildungsverzeichnis	82
9.2	Tabellenübersicht	83
10	Danksagung	

1 Einleitung

Die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (engl. chronic obstructive pulmonary disease = COPD) zählt zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Laut World Health Organization (WHO) belegt die COPD aktuell den 4. Platz in der Todesursachenstatistik ¹. Daten aus 2005 haben gezeigt, dass 64 Millionen Menschen weltweit an einer COPD erkrankt waren. Zudem wurden 3 Millionen Todesfälle verzeichnet. Es wird jedoch ein weiterer Anstieg in Prävalenz, Mortalität sowie Morbidität erwartet, sodass die COPD dann auf dem 3. Platz nach der koronaren Herzkrankheit (KHK) und dem Schlaganfall liegen würde ^{2,3}.

Die COPD ist eine chronisch progrediente Erkrankung. Gerade in fortgeschrittenen Stadien wurde das Auftreten von multiplen Begleiterkrankungen festgestellt ⁴. Die Komorbiditäten haben erheblichen Einfluss auf die Mortalität, die Komplikationen und die Dauer der Behandlung ⁵. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind häufige Begleiterkrankungen bei Patienten mit COPD ^{4,6-8}. Sin et al. gehen davon aus, dass bis zu 37% der Todesfälle bei COPD-Erkrankten auf kardiovaskuläre Komplikationen zurückzuführen sind ⁸⁻¹⁰. Neben der koronaren Herzkrankheit (KHK) und der Herzinsuffizienz wird auch das Vorhofflimmern (VHF) als relevante Begleiterkrankung beschrieben ¹¹.

Das Risiko kardialer Komorbiditäten scheint durch eine akute Exazerbation der COPD (AECOPD) getriggert zu werden ¹¹. In diesem Zusammenhang wurde bei Patienten mit AECOPD Vorhofflimmern als ein wesentlicher Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität identifiziert. Möglicherweise ist das Vorhofflimmern ein Indikator für weitere kardiale Komorbiditäten. Die Bedeutung der kardialen Komorbiditäten mit dem wissenschaftlichen Fokus auf Vorhofflimmern ist bisher jedoch nur unzureichend bekannt und sollte als Ziel dieser Arbeit genauer betrachtet werden.

1.1 Grundlagen und Stand der Forschung

1.1.1 Definition der COPD

Die chronisch obstruktive Lungenkrankheit wird nach dem Bericht der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD) definiert als eine häufige, vermeidbare und behandelbare Erkrankung, die durch persistierende respiratorische Symptome und eine Atemflussbehinderung charakterisiert ist. Die typischen Symptome sind chronischer Husten, Auswurf und Atemnot. Die Atemwegsbehinderung wird durch Veränderungen der Atemwege und/oder der Alveolen verursacht, die durch inhalative Noxen oder Umwelteinflüsse bedingt sind¹². Als wesentliche inhalative Noxe gilt mit ca. 80-90% das aktive Zigarettenrauchen sowie das Passivrauchen^{12,13}. Seltener Risikofaktoren sind Luftverschmutzung durch Industriestaub und Straßenverkehr¹⁴, inhalative Noxen in Innenräumen wie das Verbrennen von organischen Materialien beim Kochen oder berufliche Exposition gegenüber Stäuben¹². Außerdem konnte beobachtet werden, dass gehäufte Infekte in der Kindheit¹⁵ sowie α 1-Antitrypsinmangel¹⁶ das Risiko an einer COPD zu erkranken maßgeblich erhöhen.

Bei der Entstehung der COPD werden verschiedene pathophysiologische Mechanismen beschrieben. Zu den diskutierten Konzepten zählen neben der COPD als Autoimmunerkrankung, die Endothelzellhypothese, die Entzündungshypothese, ein Proteasen-Antiproteasen-Ungleichgewicht sowie auch eine beschleunigte Alterung¹⁷. Die Inhalation von Noxen wie z.B. Zigarettenrauch verursacht eine pulmonale Entzündungsreaktion. Eine Entzündungsreaktion der Lunge per se ist eine normale Antwort, die jedoch bei Patienten, die eine COPD entwickeln, modifiziert zu sein scheint¹². Bei Patienten mit einer COPD zeigt sich ein typisches Entzündungsmuster mit verschiedenen inflammatorischen Zellen wie Neutrophilen, Makrophagen, T-Lymphozyten und B-Lymphozyten in den Atemwegen und dem Lungenparenchym^{7,12}. Neben der zellulären Antwort sind verschiedene Entzündungsmediatoren wie Cytokine, Chemokine oder freie Radikale an der inflammatorischen Antwort beteiligt^{18,19}. Darüber hinaus kommt es zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen proteolytischen und antiproteolytischen Molekülen mit der Folge einer gesteigerten proteolytischen Aktivität²⁰. Oxidativer Stress hat eine entscheidende Bedeutung für das Ausmaß der pulmonalen Entzündung durch eine Hochregulation von verschiedenen Transkriptionsfaktoren^{12,21}. Oxidativer Stress als Folge eines Ungleichgewichts zwischen reaktiven

Sauerstoffmetaboliten und antioxidativen Verteidigungsmechanismen kann zur Dysfunktion von Zellen und zum Zelltod führen und eine Schädigung der extrazellulären Matrix der Lunge bewirken¹⁹. Es wird vermutet, dass es zu einer gesteigerten Apoptose von Strukturzellen der Lunge kommt, die zur Destruktion des Lungengewebes führt und zur Entstehung eines Emphysems beitragen kann. Alle diese genannten Faktoren stehen nicht für sich, sondern bedingen sich wechselseitig²⁰. Schließlich gibt es zahlreiche Anhaltspunkte für eine, durch die COPD ausgelöste Entzündung, die für die systemischen Komponenten der Erkrankung mitverantwortlich sein könnte.

Durch die verschiedenen beschriebenen Mechanismen erfolgt ein Umbau der pulmonalen Architektur mit einer Verengung der Bronchien und einer Destruktion des Lungenparenchyms, die in einem Emphysem resultiert¹⁹. An den kleinen Atemwegen entsteht eine Behinderung des Atemflusses durch die Bronchiolitis und Fibrose. Darüber hinaus kommt es zu einer Hypersekretion von Mukus sowie einer Dysfunktion der mucozilären Clearance. Die Umbauvorgänge resultieren funktionell in der für die COPD typischen Atemflusslimitierung, einer Überblähung sowie Störungen im Gasaustausch. Zusätzlich finden sich eine Rarefizierung der Gefäße, die ebenfalls zu der Gasaustauschstörung beiträgt, sowie Vasokonstriktion und Remodelling mit konsekutiver pulmonaler Hypertonie²².

Die COPD wird nach den Kriterien der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD) nach spirometrischen Kriterien und nach klinischen Kriterien in jeweils 4 Stadien eingeteilt. Die lange bestehende Einteilung nach spirometrischen Parametern orientiert sich an der Einsekundenkapazität (forced expiratory volume in 1 second; FEV₁; Abbildung 1). Klinische Kriterien für die Klassifizierung der COPD sind die persönlich empfundene Beeinträchtigung der Symptomatik sowie das Exazerbationsrisiko. Die Symptomatik kann standardisiert mittels des COPD Assessment Test (CAT) oder der modifizierten Medical Research Council dyspnoe scale (mMRC) erfasst werden¹². Als Exazerbation wird eine akute Verschlechterung der respiratorischen Symptome verstanden, die zu einer Intensivierung der Therapie führt¹². Die Exazerbationshäufigkeit wird in niedrig versus hoch eingeteilt. Als hoch werden 2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten oder 1 Exazerbation, die eine stationäre Behandlung erforderte, bezeichnet. Aus der klinischen Klassifizierung ergeben sich die Gruppen A-D (Abbildung 1).

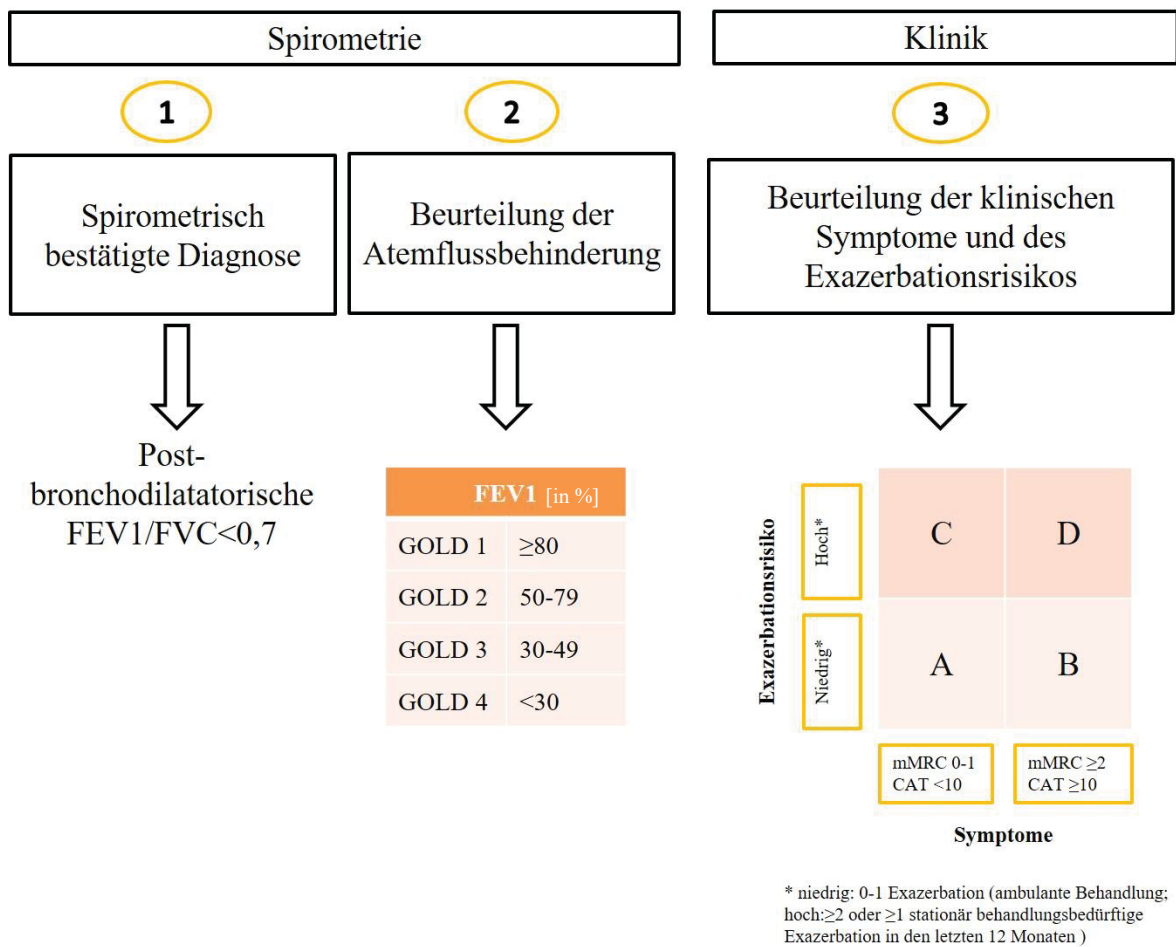


Abb. 1: Klassifizierung der COPD nach spirometrischen und klinischen Kriterien (adaptiert aus der GOLD Leitlinie 2017 (GOLD 2017))

Neben spirometrischen Kriterien wie dem Tiffeneau-Index (FEV₁/FVC) und der FEV₁ zur Beurteilung der Atemflussbehinderung, werden klinische Parameter wie Symptomlast und Exazerbationsrisiko zur Einschätzung des COPD-Schweregrades genutzt.

FEV₁/FVC: Relative Einsekundenkapazität, Tiffeneau- Index; GOLD: Global Initiative for chronic obstructive lung disease; mMRC: Modified British Medical Research Council; CAT: COPD Assessment Test

1.1.2 Epidemiologie der COPD

Laut WHO belegt die COPD aktuell den 4. Platz in der Todesursachenstatistik¹. Daten aus 2005 haben gezeigt, dass 64 Millionen Menschen weltweit an einer COPD erkrankt waren. Zudem wurden 3 Millionen Todesfälle aufgrund einer obstruktiven Atemwegserkrankung verzeichnet, was einem prozentualen Anteil von 5% der Gesamttodesfälle weltweit entspricht. Weltweit sind innerhalb der letzten 40 Jahre die Mortalitätsraten für

Herzinfarkte und Krebs gesunken, die der COPD allerdings stetig angestiegen²³. Ein weiterer Anstieg ist auch in den kommenden Jahren zu erwarten²⁴. Bis 2020 wird von der WHO ein Anstieg in Prävalenz, Mortalität sowie auch Morbidität erwartet, sodass die COPD dann auf dem 3. Platz der Todesursachenstatistik nach der KHK und dem Schlaganfall liegen wird^{2,3}. Begründet wird dies durch die zunehmende Lebenserwartung der heutigen Gesellschaft sowie den sich verändernden Zigarettenkonsum²⁵.

In Deutschland liegt die Prävalenz der COPD laut BOLD-Studie bei ca. 13,3% (Männer 18,1%; Frauen 9,3%)²⁵. Ein ähnliches Ergebnis liefert auch der weltweite Vergleich: Die Männer liegen dort mit 14,3% vor den Frauen mit 7,6%³.

1.1.3 Klinisches Bild und Verlauf der COPD

Typische Symptome der stabilen COPD sind chronischer Husten, Sputumproduktion und belastungsabhängige Dyspnoe¹². Der zunehmende Verlust der Lungenfunktion senkt die körperliche Belastbarkeit der Patienten und führt zur stetigen Abnahme der Lebensqualität²⁶. Dyspnoe ist das Leitsymptom der COPD und muss als ein wesentlicher Faktor einer eingeschränkten Belastbarkeit und reduzierten Lebensqualität betrachtet werden. Dies spiegelt sich in der klinischen Klassifizierung der COPD nach den GOLD Klassen A-D wider (Abbildung 1), in der die klinische Symptomatik einen entscheidenden Faktor in der Therapiesteuerung darstellt.

Kommt es im Verlauf zu einer akuten klinischen Verschlechterung mit Zunahme des Hustens, der Sputummenge oder der Luftnot, spricht man von einer akuten Exazerbation. Bei einer akuten Exazerbation geht die klinische Verschlechterung über das Ausmaß der üblichen Tagesschwankungen hinaus und erfordert eine Änderung der Therapie²⁷. Exazerbationen beeinflussen den Krankheitsverlauf und die Prognose der COPD entscheidend. Funktionell geht die akute Exazerbation häufig mit einer reduzierten FEV₁ einher²⁷. Eine erhöhte Exazerbationsfrequenz von >2 Exazerbationen pro Jahr konnte als Risikofaktor für eine rasche Verschlechterung der Lungenfunktion und somit für einen schweren Verlauf der Erkrankung identifiziert werden²⁷. Eine Metaanalyse von Hoogendorn et al. hat basierend auf 16 Studien eine Krankenhausmortalität von 6,7% bestimmt²⁸. Die Mortalität bei Patienten mit AECOPD ist allerdings nicht nur während des stationären Aufenthaltes erhöht sondern auch während des mittel- und langfristigen

Verlaufs ^{28,29}. Die Sterblichkeit innerhalb der folgenden 3 Monate lag bei 18%, nach 6 Monaten bei 26% ²⁸. Suissa et al. haben anhand einer großen kanadischen Kohortenstudie mit 50.000 Todesfällen gezeigt, dass nach einer erstmaligen Exazerbation einer COPD 50% der Patienten innerhalb der ersten 3,6 Jahre, und 75% nach 7,7 Jahren verstorben waren ²⁹. Die Anzahl der Exazerbationen innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls beeinflusst das Überleben bedeutend ³⁰. Es konnte gezeigt werden, dass nach 5 Jahren ohne weitere Exazerbation noch 78% der Patienten lebten, während die Überlebenschancen bei 1-2 weiteren Exazerbationen nur bei 50% bzw. bei 3 zusätzlichen Exazerbationen 30 % lag ³⁰.

1.1.4 Komorbiditäten der COPD

Die COPD ist nicht nur auf die Lunge beschränkt sondern zeigt auch extrapulmonale Erscheinungen ²⁰. Dazu zählen kardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie Angststörungen und Depressionen, muskuloskelettale Erkrankungen wie Osteoporose und Muskelatrophie, Erkrankungen des endokrinen Systems wie ein metabolisches Syndrom sowie Neoplasien wie das Lungenkarzinom. Ebenso treten häufig Bronchiektasen, Schlafapnoe-Syndrom oder eine gastroösophageale Refluxkrankheit auf ^{20,31-33} (Abbildung 2). Solche parallel auftretenden Störungsbilder werden als Komorbiditäten bezeichnet. Starfield definiert diesen Begriff als simultanes Auftreten von ein- oder mehreren Störungsbildern, die sich zusätzlich zu einer Grunderkrankung (Indexerkrankung) präsentieren ³⁴. Gerade bei COPD Patienten kommen zusätzliche Erkrankungen häufig vor. Negewo et al. zeigten in Studien, dass 97,7% der Betroffenen eine oder mehr als eine Komorbidität aufweisen ³³. Eine niederländische Untersuchung zeigte, dass mehr als 60% der Betroffenen zwischen 3 und 5 Komorbiditäten aufwiesen ³⁵. Der Verlauf der COPD wird durch die Zweiterkrankung wesentlich mitbestimmt.

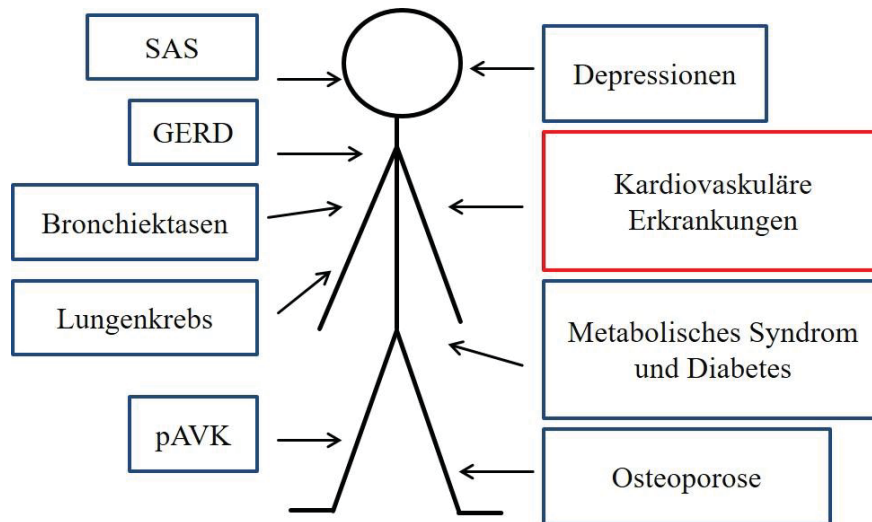


Abb. 2: Darstellung der häufigsten Komorbiditäten bei Patienten mit COPD

SAS: Schlafapnoe-Syndrom; GERD: Gastroösophagealer Reflux; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

Nach einer großen deutschen Registerstudie, der DACCORD-Studie, in die über 6000 ambulant betreute COPD-Patienten eingeschlossen wurden, fanden sich folgende Begleiterkrankungen am häufigsten: Herz-Kreislauf-Erkrankungen unter Einschluss des Bluthochdrucks (51,4%), Diabetes mellitus (14,3%), psychische Erkrankungen, insbesondere Depressionen (11,1%), sowie Osteoporose (7,0%)³⁶.

1.1.5 Kardiovaskuläre Komorbiditäten der COPD

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind häufige und klinisch relevante Komorbiditäten bei Patienten mit COPD³⁷. Studien zeigen, dass 20% der Patienten mit COPD eine diagnostizierte kardiovaskuläre Komorbidität haben³⁸. Daten des deutschen COSYCONET-Registers lassen jedoch vermuten, dass viele kardiovaskuläre Komorbiditäten nicht diagnostiziert sind³⁹.

Diese Begleiterkrankungen nehmen erheblichen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität. Es konnte eine zwei- bis dreifache Erhöhung der Mortalität bei Patienten mit COPD und der Anwesenheit kardiovaskulärer Komorbiditäten gezeigt werden⁴⁰. Sidney et al. berichten, dass besonders die Krankenhausaufenthaltsdauer und die Mortalität bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und COPD signifikant höher sind als bei

Patienten ohne COPD ⁴¹. Sin et al berichten desweiteren, dass 37% der Todesfälle bei COPD-Patienten auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen sind ⁹.

Koronare Herzkrankheit

Die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) bei COPD wird in unterschiedlichen Zahlen angegeben. In einer großen Metaanalyse von Müllerova aus dem Jahr 2013, in die 25 Studien eingeschlossen wurden, werden Prävalenzen zwischen 4,7%-60% angegeben ⁴² (Abbildung 3). In der beschriebenen Metaanalyse lag das relative Risiko für Patienten mit COPD an einer KHK zu erkranken zwischen 0,7 und 6,8 ⁴².

Arbeiten mit großen Fallzahlen wie der von Sidney et al. (n=45.966) ⁴¹ sowie Mapel et al. ⁴³(n=384.888), geben aus retrospektiv ermittelten Patientendaten die Prävalenz von KHK bei COPD-Erkrankten mit 18,7% bzw. 33,6% an ⁴³.

Patienten mit COPD haben im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung ein 2,7 fach erhöhtes Risiko haben einen Herzinfarkt zu erleiden ⁴⁴ und Patienten mit einer COPD mit einer niedrigen FEV₁ haben ein fünffach erhöhtes Risiko, an Herzversagen ischämischer Natur zu versterben ⁹.

Zur Entstehung der zugrundeliegenden Arteriosklerose trägt die endotheliale Dysfunktion wesentlich bei und wird durch die systemische Inflammation und den oxidativen Stress weiter beschleunigt ¹⁷.

Die enge Verbindung von COPD und KHK ist den gemeinsamen Risikofaktoren beider Erkrankungen wie: Zigarettenrauch, hohem Alter und der Immobilität der Patienten geschuldet ⁴⁵. Ein weiterer Faktor, der als treibende Kraft der Pathogenese der KHK wie der COPD identifiziert wurde, ist eine systemische Entzündung ⁷. Der genaue Zusammenhang zwischen der Entstehung der Komorbiditäten und der COPD ist noch nicht ausreichend geklärt. Agusti stellte die Hypothese des „spilling over“ auf. Diese besagt, dass es ausgehend von einer lokalen Entzündung in der Lunge zum Übergreifen auf das gesamte Organsystem kommt ⁴⁵.

pAVK/cAVK

Auch die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist häufiger bei Patienten mit COPD zu beobachten als bei Patienten ohne COPD ⁴⁴. In der deutschen COSYCONET-Kohorte wurde eine Prävalenz von 8,8% angegeben (Houben-Wilke et al. 2017³⁹. Finkelstein et al. beschreiben ein 2,5 fach erhöhtes Risiko für ein reduzierte Durchblutung in den unteren

Extremitäten⁴⁶. In der Metaanalyse von Müllerova et al. wird ein Odds Ratio von 1,1-5,5 angegeben⁴².

Das Risiko für Patienten mit COPD einen Schlaganfall zu erleiden ist ebenso erhöht (Abb. 3)⁴⁷. In einer großen amerikanischen retrospektiven Kohortenstudie zeigte sich bei Patienten mit einer COPD in einem Follow up von 2,75 Jahren ein adjustiertes 1,33 fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls⁴¹, während in einer großen englischen Kohortenstudie im Querschnittsdesign das Risiko für einen Schlaganfall als Komorbidität bei Patienten mit einer COPD 3,34 fach erhöht war⁴⁸.

Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie gilt als die häufigste Begleiterkrankung bei Patienten mit einer COPD. Barr et al. erfassten in ihrem Kollektiv von 1003 Patienten eine Prävalenz von 55%⁴⁹. Mannino et al. haben in der kombinierten Analyse der Datenbanken der „Atherosclerotic Risk in Communities“ Studie und der „Cardiovascular Health Study“ mit insgesamt 20.296 Patienten bei 40,1% der Patienten eine arterielle Hypertonie beschrieben²⁴. Das Risiko für das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie war bei schwerer COPD höher als bei leichter COPD: für eine COPD GOLD 3 oder 4 wird eine Odds Ratio von 1,6 beschrieben, während die OR bei COPD GOLD 1 1,1 betrug²⁴. Yin gab in seiner Metaanalyse eine Odds Ratio für eine arterielle Hypertonie von 1,45 an⁵⁰.

Diabetes mellitus

Ungefähr 12% der Patienten mit einer COPD leiden auch an einem Diabetes mellitus Typ II^{24,48}. Vergleichbar mit der arteriellen Hypertonie als kardiovaskulärem Risikofaktor scheint auch das Risiko für einen koexistenten Diabetes mellitus bei einer COPD erhöht zu sein²⁴. Zudem scheint die Odds Ratio bei einer schwereren COPD (GOLD 3) höher zu sein als bei einer COPD GOLD 1 (OR: 1,5 vs. OR: 0,9)²⁴. Bei Patienten, die aufgrund einer AECOPD stationär behandelt wurden, haben sich eine längere Hospitalisationsdauer und eine höhere Mortalität bei Patienten mit Diabetes im Vergleich zu COPD Patienten ohne Diabetes gezeigt⁵¹. Interessanterweise wird in diesem Zusammenhang auch eine Assoziation zwischen der Hospitalisationsdauer und Krankenhausmortalität mit der Serumglukosekonzentration beschrieben⁵¹.

Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz nimmt durch ihre Häufigkeit eine besondere Rolle unter den Komorbiditäten bei Patienten mit COPD ein. Die hohe Koinzidenz der beiden Erkrankungen lässt sich zum Teil auch auf eine Häufung einer KHK bei COPD zurückführen⁵². Die Rechtsherzinsuffizienz kann als eine Komplikation einer schwerwiegenden COPD mit Hypoxämie betrachtet werden⁵².

Aus pneumologischer Sicht kann bei 20% aller COPD Patienten eine Herzinsuffizienz diagnostiziert werden⁵³. Aus der kardiologischen Perspektive leiden 25% aller herzinsuffizienten Patienten an einer COPD⁵⁴. Griffo konnte in seiner 12-Jahres-follow-up Studie zeigen, dass die Mortalität von COPD Patienten, die zusätzlich an einer Herzinsuffizienz leiden, immens gesteigert ist. Während die Mortalität nach 12 Jahren bei 68,6% bei alleiniger Herzinsuffizienz und bei 56,9% bei alleiniger COPD lag, konnte er in seiner Studie eine Sterblichkeit von 86,2% nachweisen, für den Fall, dass die Patienten an beiden Erkrankungen litten⁵⁵.

Prävalenzen aus Müllerovas Metaanalyse liegen zwischen 7,1%-31% und einer Odds Ratio Spanne von 1,8-3,5 (Abb. 3)⁴².

Arrhythmien

Multifokale atriale Tachykardien, Vorhofflimmern und ventrikuläre Arrhythmien sind häufige Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit COPD^{11,56}. Zudem haben Patienten mit COPD ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod⁵⁷. In einer retrospektiven Analyse wurden 7441 Patienten mittels 24h-EKG untersucht. Es zeigte sich bei Patienten mit einer COPD ein erhöhter Anteil an Vorhofflimmern/Vorhofflattern, nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien und anhaltenden ventrikulären Tachykardien im Vergleich zu Patienten ohne COPD⁵⁸. Die Häufigkeit der Herzrhythmusstörungen war mit der spirometrischen Schwere der COPD assoziiert⁵⁸.

Vorhofflimmern ist aufgrund der Häufigkeit von besonderer klinischer Relevanz. In der Literatur werden unterschiedliche Prävalenzen für das VHF bei Patienten mit einer COPD angegeben. Sidney et al. berichten in ihrer Analyse des Northern California Kaiser Permanente Medical Care Programm von einer Prävalenz für Vorhofflimmern von 4,7% bei Patienten mit COPD gegenüber 1,1% bei Patienten ohne COPD⁴¹. In einer

amerikanischen Studie bei Veteranen wurde eine Prävalenz für Vorhofflimmern von 14,2% gegenüber 10,4% bei Patienten mit stabiler COPD bzw. ohne COPD beschrieben⁴³. Das Risiko von neu aufgetretenem Vorhofflimmern wird in unterschiedlichen Studiendesigns bzw. Modellen mit Risikoraten zwischen 1,2 und 2,11 angegeben^{41,59-64,64}. Das Auftreten von Vorhofflimmern scheint im Zusammenhang mit einer reduzierten Lungenfunktion (FEV₁) zu stehen^{59,61-64}. In einer großen dänischen Studie wurde das Auftreten von Vorhofflimmern bei COPD Patienten untersucht. Buch et al. konnten zeigen, dass die Inzidenz von neu dokumentiertem Vorhofflimmern während eines 5-Jahres Follow-Up bei Patienten mit einer FEV₁ zwischen 60-80% vom Soll höher war als bei Patienten mit einer FEV₁>80%⁵⁹. In einer großen prospektiven Beobachtungsstudie mit einem Follow-up von 24,8 Jahren zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen der FEV₁ und der Inzidenz von neu dokumentiertem Vorhofflimmern^{61,64}. In der MESA Lung Studie wird beschrieben, dass mit jeder Abnahme der FEV₁ um 500ml das Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern um 25% zunimmt⁶⁵.

Es wird diskutiert, dass das gehäufte Auftreten von Herzrhythmusstörungen auf den häufigeren Gebrauch von arrhythmischen Medikamenten wie Antibiotika, z.B. Chinolone oder Makrolide⁶⁶ zurückgeführt werden. Neben der Hypoxie, Hyperkapnie und systemischen Inflammation werden für die Koexistenz von Herzrhythmusstörungen auch eine begleitende pulmonale Hypertonie mit Rechtsherzbelastung verantwortlich gemacht. Insbesondere die orale Steroidtherapie zu Therapiebeginn der COPD scheint mit einer 3,6 fachen Risikoerhöhung von Vorhofflimmern verbunden zu sein⁶⁷.

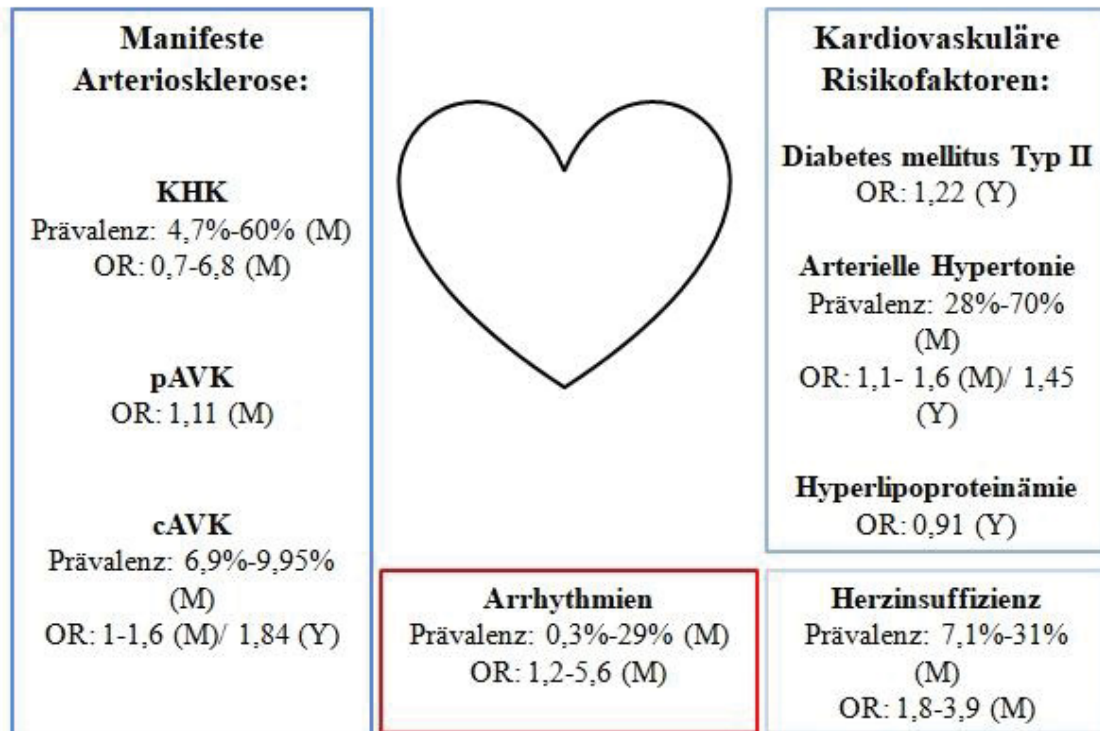


Abb. 3: Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei Patienten mit COPD

Werte entnommen aus: M: ⁴²; Y: ⁵⁰

KHK: koronare Herzkrankheit; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; cAVK: cerebrale arterielle Verschlusskrankheit; OR.:Odds Ratio

1.1.6 Akute Exazerbation der COPD

COPD-Exazerbationen und kardiovaskuläre Erkrankungen sind im klinischen Alltag häufig assoziiert ⁶⁸. Zudem wird auch die Prognose von COPD-Patienten, die wegen einer akuten Exazerbation hospitalisiert werden, durch die kardiovaskuläre Komorbidität negativ beeinflusst ⁸.

Koronare Herzkrankheit

Während der Exazerbation kommt es zu einer Bronchokonstriktion, vermehrter Mukusproduktion sowie alveolärer Hypoxie. Auf eine resultierende Erhöhung des Pulmonalgefäßwiderstandes folgt eine Hypoxämie und Tachykardie ⁶⁹. Die steigende Beanspruchung des Herzens und der zunehmende myokardiale Schaden werden durch ein erhöhtes Troponin zum Ausdruck gebracht ⁶⁹.

Untersuchungen von McAllister et al. konnten zeigen, dass im Rahmen einer akuten Exazerbation der COPD ein akuter Myokardinfarkt auftreten kann. Bei 242 Patienten mit Exazerbation und thorakaler Symptomatik wurden EKGs angefertigt und der Troponin-Verlauf bestimmt. Eine akute Ischämieereaktion wurde bei einem Zehntel der COPD-Patienten festgestellt⁷⁰. Dass das Risiko für einen Myokardinfarkt signifikant erhöht ist, wurde auch in einer Studie von Donaldson mit 25.857 Patienten gezeigt. Er konnte ein 2,27-fach erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt innerhalb der ersten 5 Tage nach einer Exazerbation berechnen⁷¹.

Eine norwegische Studie konnte zeigen, dass Patienten mit einer COPD, die während einer Exazerbation ein erhöhtes Troponin T aufwiesen, ein erhöhtes Langzeitmortalitätsrisiko hatten. Dafür wurden 897 Patienten mit einer AECOPD betrachtet. Von 396 Patienten, die während des Aufenthaltes Brustschmerzen angaben, wurde das Troponin T bestimmt. Es konnte im Verlauf bei diesen Patienten ein erhöhtes Langzeitmortalitätsrisiko in einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren berechnet werden⁶⁹. Es wurde hier für eine Odds Ratio von 1,64 bestimmt. Daraus kann geschlossen werden, dass Patienten mit AECOPD mit erhöhtem kardialspezifischem Troponin T ein erhöhtes Todesrisiko nach der Entlassung haben.

Andere Studien zeigen, dass auch die 30-Tages-Mortalität nach einer Exazerbation bei erhöhten Troponin-Spiegeln erhöht ist⁷².

Ein ähnliches Ergebnis lieferte auch die Arbeit von Marcun et al. In einer prospektiven Studie über 6 Monate wurden der Troponin T-Wert bei Aufnahme sowie der proBNP-Wert bei Entlassung von 127 AECOPD-Patienten betrachtet und bei Wiederaufnahme reevaluiert. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der Troponin-Wert als Vorhersagewert für eine Rehospitalisierung innerhalb der 6 Monate verwendet werden kann. Der proBNP-Wert dagegen gibt Hinweise darauf, ob die Patienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko innerhalb des folgenden halben Jahres haben⁷³.

Insgesamt gibt es eine gute Datenlage zur Troponinerhöhung als etablierter Marker für eine koronare Ischämie und für das Langzeitüberleben bei Patienten mit einer akut exazerbierten COPD.

In einer Studie von Pizzaro et al. wurden Patienten mit AECOPD und erhöhtem Troponin mittels Koronarangiographie untersucht. Bei 67% der Studienpopulation wurde eine KHK diagnostiziert, bei 39% war eine Revaskularisierung erforderlich. Bemerkenswert ist, dass die Diagnose der KHK bei 77% der Patienten mit koronarer Intervention neu war.

cAVK

In der Rotterdam-Studie wurde innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 10 Jahren der Zusammenhang von COPD-Exazerbationen und cerebro-ischämischen Ereignissen untersucht. Dafür wurden 1298 COPD-Patienten analysiert. Es zeigte sich bei ein 7fach erhöhtes Schlaganfallrisiko im Rahmen einer schweren COPD-Exazerbation ⁴⁷.

Diabetes mellitus

Es konnte gezeigt werden, dass sich sowohl die Hospitalisierungsdauer als auch die Mortalität bei stationär aufgenommenen AECOPD-Patienten mit zusätzlichem Diabetes erhöht ist ⁷⁴⁻⁷⁶. Zudem konnte bei 50-80% der akut exazerbierten COPD-Patienten während des stationären Aufenthaltes eine Hyperglykämie festgestellt werden ⁷⁴. Welche Auswirkungen diese Hyperglykämie auf die Hospitalisierungsdauer hat, ist nicht ausreichend geklärt.

Neben vielen negativen Aspekten, die die Komorbiditäten AECOPD und Diabetes aufzeigen, lassen sich in anderen Studien auch positive Aspekte finden. In der Studie von Singanayagam et al. wurde zwar eine erhöhte Langzeitmortalität festgestellt gleichzeitig jedoch auch eine niedrigere Kurzzeitmortalität ⁷⁷. Bislang bleibt unklar, woher diese positiven Aspekte stammen.

Herzinsuffizienz

Zur Prävalenz der Herzinsuffizienz bei Patienten mit akut exazerbierter COPD und den exakten pathophysiologischen Mechanismen liegen wenig fundierte Informationen vor. Die Datenlage bezüglich des prognostischen Markers BNP für kardiovaskuläre Erkrankungen und Herzinsuffizienz ist höher. Inoue et al. untersuchten, inwiefern das Brain-Natriuretic-Peptide (BNP) zur Prognose einer COPD und zukünftiger Exazerbationen genutzt werden kann. Es konnte ein signifikant verkürztes Zeitintervall bis zum Auftreten einer ersten Exazerbation in Abhängigkeit von einem erhöhten BNP-Spiegel gezeigt werden. Zudem konnte eine höhere Exazerbationstendenz bei höheren BNP-Werten im Vergleich zur Gruppe mit Werten im Normbereich dargestellt werden ⁷⁸. Darüber hinaus ist ein erhöhter BNP-Wert bei Patienten mit einer akut exazerbierten COPD mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ^{72,73,79,80}. Dies wurde sowohl für die 30-Tage Mortalität ⁷² als auch für die 1-Jahres Mortalität ⁸⁰ nach stationärer Behandlung einer AECOPD beschrieben. Echokardiographische Untersuchungen bei Patienten mit AECOPD

und erhöhten BNP-Werten haben sowohl linksventrikuläre systolische, linksventrikuläre diastolische und rechtsventrikuläre Funktionseinschränkungen gefunden ^{73,81}.

Arrhythmien

Vorhofflimmern als kardiale Komorbidität scheint durch die akute Exazerbation einer COPD getriggert zu werden ¹¹. Es liegen zudem Hinweise vor, dass bei Patienten mit einer AECOPD das Vorliegen von Vorhofflimmern mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist und das Outcome ungünstiger ist ¹¹. Eine verminderte Oxygenierung, Hyperkapnie, pulmonaler Hochdruck, oxidativer Stress sowie Inflammation sollen die Arrhythmogenität steigern ¹¹.

Terzano et al. untersuchten Patienten, die aufgrund einer AECOPD stationär aufgenommen wurden. Von 193 untersuchten Patienten zeigten 21,7% neben der Exazerbation auch ein Vorhofflimmern im EKG. Bei diesen Patienten zeigte sich, dass die FEV₁ kleiner, die Hyperkapnie ausgeprägter und der pulmonalarterielle Druck höher war als bei den Patienten mit AECOPD ohne Vorhofflimmern ⁸². Ein weiterer Hinweis für die Relevanz von Vorhofflimmern als Komorbidität im Rahmen einer AECOPD konnte aus den Untersuchungen von Steer und Kollegen gewonnen werden. Steer entwickelte den DECAF Score zur Risikoabschätzung der Krankenhaus- sowie 30-Tages-Mortalität bei hospitalisierten Patienten mit AECOPD ^{83,84}. Als Prädiktoren wurden Dyspnoe, Eosinopenie, Konsolidierungen in der Bildgebung, Azidose und Vorhofflimmern berücksichtigt. Vorhofflimmern war in der ersten internen Validierung einer der 5 stärksten Prädiktoren für die Krankenhausmortalität, die Odds Ratio betrug 2,66 ⁸³.

2 Ziele der Arbeit

Bei Patienten mit einer akut-exazerbierten COPD scheint das Vorliegen von Vorhofflimmern mit einer erhöhten Mortalität assoziiert zu sein^{11,83,84}. Während mehrere Untersuchungen anhand größerer Kollektive mit Patienten mit Vorhofflimmern mit bzw. ohne COPD vorliegen, ist die Evidenz zu klinischen Charakteristika von Patienten mit COPD mit oder ohne Vorhofflimmern gering^{10,85}.

Anhand einer retrospektiven Untersuchung wurden Patienten mit einer AECOPD bezüglich der Komorbidität Vorhofflimmern untersucht.

Folgende Hypothesen sollten anhand der durchgeführten Studie geprüft werden:

1. Patienten mit AECOPD und Vorhofflimmern weisen eine schwerere COPD auf als Patienten mit AECOPD und Sinusrhythmus.
2. Bei Patienten mit einer AECOPD und Vorhofflimmern wird häufiger eine Herzinsuffizienz beobachtet als bei Patienten mit AECOPD und Sinusrhythmus.
3. Bei Patienten mit AECOPD und Vorhofflimmern liegen über das Vorhofflimmern hinaus häufiger weitere kardiale Komorbiditäten vor als bei Patienten mit AECOPD und Sinusrhythmus.
4. Bei Patienten mit einer AECOPD und Vorhofflimmern ist die Belastbarkeit im Vergleich zu Patienten mit AECOPD und Sinusrhythmus reduziert.
5. Bei Patienten mit einer AECOPD und Vorhofflimmern wird eine längere Krankenhausverweildauer im Rahmen der Exazerbation im Vergleich zu Patienten mit AECOPD und Sinusrhythmus beobachtet.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der Studie handelte es sich um eine retrospektive Analyse ohne Follow-Up. Es wurden die Daten von stationär behandelten Patienten in dem Zeitraum vom 01.07.2015 bis 30.06.2016 im kooperativen Lungenzentrum Düsseldorf der Uniklinik Düsseldorf (Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie) /Florence Nightingale Krankenhaus (Klinik für Pneumologie, Kardiologie und internistische Intensivmedizin) analysiert. Die Auswertung der Daten erfolgte pseudonymisiert. Dafür wurden die Daten der Patienten mit Identifizierungsnummern versehen. Die Zuordnung war ausschließlich autorisierten und zur Verschwiegenheit verpflichteten Mitarbeitern der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf bzw. der Klinik für Pneumologie, Kardiologie und internistische Intensivmedizin des Florence-Nightingale-Krankenhauses Düsseldorf möglich. Die Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität liegt vor (EK 5708).

3.2 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv setzte sich aus 101 konsekutiven Patienten zusammen, die sich mit einer akuten Exazerbation einer COPD in stationärer Behandlung befanden. Die akut exazerbierte COPD war in allen Fällen die klinisch führende Diagnose bei Aufnahme und/oder im Verlauf des stationären Aufenthaltes. Die Diagnose wurde aus der Diagnosenliste und/oder der Beschreibung der Anamnese und des Verlaufes entnommen und auf Sinnhaftigkeit überprüft.

Zur Prüfung der unter Kapitel 2 beschriebenen Hypothesen wurden zwei Studiengruppen definiert:

Studiengruppe 1: AECOPD ohne VHF im Sinusrhythmus

Studiengruppe 2: AECOPD mit paroxysmalem, persistierendem oder permanentem VHF

Die erste Gruppe definiert sich aus Patienten mit einer akut exazerbierten COPD. Alle Patienten in dieser Gruppe zeigten im EKG einen Sinusrhythmus.

Die zweite Gruppe waren Patienten, die neben der AECOPD zusätzlich im EKG ein Vorhofflimmern zeigten oder bei denen in der Diagnosenliste archivierter Arztbriefe eine

frühere Episode von VHF verzeichnet war. Es wurden Patienten mit paroxysmalem, persistierendem und permanentem Vorhofflimmern in dieser Studiengruppe berücksichtigt.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- Patienten mit einer stationär behandelten akut exazerbierten COPD

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- aktive Tumorerkrankung
- prolongierter intensivmedizinischer Aufenthalt (≥ 3 Tage)
- invasive Beatmung

3.4 Datenerfassung

Die Patientendaten wurden der elektronischen Patientenakte die im Krankenhausinformationssystem hinterlegt war, entnommen. Es wurden folgende Dokumente und Untersuchungsbefunde erfasst:

- Arztbrief der Notaufnahmestation
- Ärztlicher Entlassungsbericht des stationären Aufenthaltes
- Befunde der Laboruntersuchungen
- Radiologische Befunde
- Befunde der Lungenfunktionsanalyse und Blutgasanalyse
- Elektrokardiogramm
- Befund der Echokardiographie
- Befund des 6-Minutengehtests
- ärztliche und pflegerische Dokumentation

Tabelle 1 fasst in detaillierter Form die analysierten Parameter zusammen.

Demografische Daten		
Alter	Größe	Gewicht
COPD		
GOLD 1-4	Packungsjahre	NIV
Raucher	LTOT	
VHF		
vor Aufnahme	bei Aufnahme	Form
Komorbiditäten		
-art. Hypertonie -KHK -Herzinsuffizienz -Herzrhythmusstörungen	-Hyperlipoproteinämie -cAVK -pAVK	-Device -Vitien -Niereninsuffizienz -Diabetes mellitus
Medikamente		
Kardiale Medikation	COPD-Medikamente	Sonstige Medikamente
Anamnese bei Aufnahme und klinische Befunde		
Herzfrequenz	Atemfrequenz	Husten
Blutdruck, systolisch	Temperatur	Thoraxschmerz
Blutdruck, diastolisch	O ₂ -Gabe bei Aufnahme	Palpitationen
Sauerstoffsättigung	Dyspnoe	periphere Ödeme
Labor		
Leukozyten	Hämoglobin	GFR
Neutrophile	Natrium	CK
Eosinophile	Kalium	Troponin
CRP	Kreatinin	proBNP
Kardiale Untersuchungen		
<i>EKG</i>		
Rhythmus	QRS-Breite	ERBST
Frequenz	Schenkelblock	QTc-Zeit
Winkel-QRS	Sokolow-Lyon-Index	P-Pulmonale
<i>Echokardiografie</i>		
Ejektionsfraktion	E/E'	TAPSE
Diastolische Dysfunktion	Pa _{sys}	
Pulmonale Untersuchungen		
<i>Lungenfunktion</i>		
FEV ₁	RV/TLC	DLCO-VA
FEV ₁ /VC	DLCO-SB	
<i>Blutgasanalyse</i>		
pO ₂	SO ₂	pH
pCO ₂	BE	
Belastbarkeit		
<i>6-Minuten-Gehtest</i>		
Gehstrecke	Delta-pO ₂	Delta-pCO ₂
Verlauf		
Steroidgabe	NIV	Koronarangiographie
O ₂ -Gabe	Kardioversion	Krankenhausaufenthalt

Tabelle 1: Übersicht der analysierten Parameter

COPD: Chronic obstructive lung disease (chronisch obstructive Lungenkrankheit); GOLD: Global Initiative for chronic obstructive lung disease; NIV: Nicht-invasive Ventilation; LTOT: Long term oxygen therapy (Langzeitsauerstofftherapie); VHF: Vorhofflimmern; KHK: koronare Herzerkrankung; cAVK: cerebrale arterielle Verschlusskrankheit; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; O₂: Sauerstoff; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; CK: Creatinkinase; CRP: C-reaktives Protein; proBNP: Vorläuferprotein des B-type natriuretisches Peptids; EKG: Elektrokardiografie; ERBST: Erregungsrückbildungsstörungen; QTc-Zeit: frequenzkorrigierte QT-Teit; E/E': Füllungsindex; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; Pa_{sys}: Systolischer pulmonalarterieller Druck; FEV₁: Forced expiratory pressure in 1 second (Einsekundenkapazität); FEV₁/VC: Relative Einsekundenkapazität, Tiffeneau- Index; RV/TLC: Residualvolumen/Totale Lungenkapazität; DLCO-SB: Diffusing capacity or Transfer factor of the lung for carbon monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); DLCO-VA: Transferkoeffizient; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; pCO₂: Kohlendioxydpartialdruck; SO₂: Sauerstoffsättigung; BE: Base excess (Basenüberschuss); pH: Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration; RR_{sys}: systolischer Blutdruck; RR_{dia}: diastolischer Blutdruck

3.5 Definition der demografischen Daten

Die demographischen Daten einschließlich Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht wurden aus der digitalisierten Patientenakte oder dem Aufnahmebogen entnommen. Der Body Mass Index (BMI) wurde aus der Größe und dem Gewicht berechnet.

3.6 Definition der akuten Exazerbation der COPD

Die Schwere der COPD wurde entsprechend der Spirometrie in 4 Klassen eingeteilt (COPD-Schweregrade 1-4 nach GOLD)¹². Es wurde der Raucherstatus einschließlich der Packungsjahre, die medikamentöse und nicht medikamentöse Therapie einschließlich Langzeitsauerstofftherapie und nicht invasiver Beatmung erfasst.

3.7 Definition des Vorhofflimmerns

Patienten mit paroxysmalem, persistierendem und permanentem Vorhofflimmern wurden in Studiengruppe AECOPD mit Vorhofflimmern aufgenommen.

3.8 Definition der Komorbiditäten

Kardiovaskuläre, arteriosklerotische und sonstige Komorbiditäten wurden aus der Diagnosenliste der Patientenakte und unter Berücksichtigung der medikamentösen Therapie übernommen.

3.9 Medikamente

Die medikamentöse Therapie wurde der Medikamentenliste der digitalisierten Patientenakte übernommen. Betrachtet wurden hierbei der Medikamentenplan bei Aufnahme, bei Entlassung und ob Änderungen während des Aufenthaltes vorgenommen wurden.

3.10 Anamnese bei Aufnahme und klinische Befunde

Die digitalisierten Patientenakten wurden nach dem Anamnesebogen oder dem Rettungsdienstprotokoll durchsucht. Es wurden die Vitalparameter bei Aufnahme dokumentiert.

3.11 Labor

Bei der Erfassung der Laborparameter wurden Entzündungswerte (CRP, Blutbild), kardiale Biomarker (Troponin, CK, proBNP) und Nierenfunktionswerte (Serumkreatinin, glomeruläre Filtrationsrate) erfasst. Dabei wurde, falls möglich, das Aufnahmelabor betrachtet. Für den Fall, dass ausschlaggebende Werte fehlten, wurde ein nachfolgendes, während des Aufenthalts abgenommenes Labor betrachtet.

3.12 Kardiale Untersuchungen:

3.12.1 Elektrokardiographie

Die Patientenakte wurde nach dem Vorliegen von EKGs durchgesehen. Es wurde nach Möglichkeit das EKG des Aufnahmetages zur Analyse herangezogen. Falls nicht vorliegend, wurde ein beliebiges EKG des Aufenthaltes analysiert. Das EKG wurde systematisch nach folgenden Parametern untersucht: Rhythmus, Herzfrequenz, Winkel-QRS, P-Pulmonale, QRS-Breite, Schenkelblock, Sokolow-Lyon Index, ERBST, QTc-Zeit.

3.12.2 Echokardiographie

Bei der Mehrzahl der Studienpatienten wurde während des Aufenthaltes eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Folgende Parameter wurden dokumentiert: Ejektionsfraktion, diastolische Dysfunktion, Pa_{sys} und TAPSE, höhergradige Vitien.

3.13 Pulmologische Untersuchungen:

Im Laufe des Krankenhausaufenthaltes wurde bei allen Patienten mit einer exazerbierten COPD eine Lungenfunktion geplant. Wenn durch die Schwere der Exazerbation keine Lungenfunktionsuntersuchung möglich war, wurde auf eine Untersuchung während eines vorherigen Aufenthaltes zurückgegriffen. Erfasst wurden: FEV₁, FEV₁%, FEV₁/VC, RV/TLC, DLCO-SB/VA.

3.13.1 Blutgasanalyse

Bei den Patienten wurde die Blutgasanalyse betrachtet, die im Rahmen der Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt wurde. Es wurden der pO₂, der pCO₂, pH, BE und SO₂ erfasst.

3.14 Definition der Belastbarkeit: 6-Minutengehtest

Bei den Patienten wurde während des Aufenthalts ein 6-Minutengehtest durchgeführt. Neben der Gehstrecke wurden auch die Differenz aus dem pO₂ vor und nach dem Gehtest sowie die Differenz des pCO₂ bestimmt. Die O₂ Gabe während des 6-Minutengehtestes wurde dokumentiert.

3.15 Verlauf des stationären Aufenthaltes

Der Verlauf des stationären Aufenthaltes wurde dem Entlassungsbericht entnommen. Folgende Parameter wurden dokumentiert: Antibiotikagabe, O₂-Bedarf, NIV, Kardioversion, Koronarangiographie, Herzfrequenz und Blutdruck bei Entlassung, Verweildauer im Krankenhaus.

3.16 Statistische Methoden

Die statistische Datenverarbeitung wurde mit Hilfe des IBM SPSS-Paketes (Statistical package for analysis in social sciences, Version 25, SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

3.16.1 Vergleich von Mittelwerten unabhängiger Stichproben

Nach Analyse der Normalverteilung anhand des Kolmogrov-Smirnov-Tests wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen von zwei unabhängigen Gruppen untersucht. Dafür

wurden als Testverfahren der Student's t-Test bzw. der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Beim Einsatz des Student's t-Test wurde zudem die Varianzhomogenität anhand des Levene-Tests untersucht.

Die Daten werden dargestellt als Mittelwert± Standardabweichung. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ (zweiseitig) für alle statistischen Tests angesehen.

3.16.2 Vergleich von kategorialen Variablen

Der Pearson Chi-Quadrat-Test und der Fisher-Exakt-Test wurden zur Analyse der kategorialen Variablen eingesetzt.

3.16.3 Bestimmung des Risikoverhältnisses (Odds Ratio)

Um Risikofaktoren für die Anwesenheit von Vorhofflimmern zu identifizieren, wurde das Quotenverhältnis (Odds Ratio) mittels Kreuztabellen für folgende Komorbiditäten bestimmt: Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Hyperlipoproteinämie, Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Vitien und Niereninsuffizienz.

3.16.4 ROC-Kurve

Als Maß für die Vorhersagequalität des proBNP-Wertes für die Anwesenheit von VHF wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Dabei wurden die Sensitivität und 1-Spezifität des Wertes gegeneinander aufgetragen.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Studiengruppen

In Rahmen der retrospektiven Studie wurden 101 Patienten mit einer akuten Exazerbation einer COPD betrachtet. Alle Patienten wurden stationär behandelt. Die Patienten wiesen die spirometrischen Schweregrade 2-4 nach GOLD auf. Dabei wurde mit 42% am häufigsten das COPD-Stadium 3 diagnostiziert. Das COPD-Stadium 4 folgte mit 39%. 20% der Patienten hatten eine COPD Grad 2 (Abb. 4). Alle Patienten waren formal der Gruppe D nach GOLD zugeordnet. Demnach setzte sich das Kollektiv überwiegend aus Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien der COPD zusammen¹².

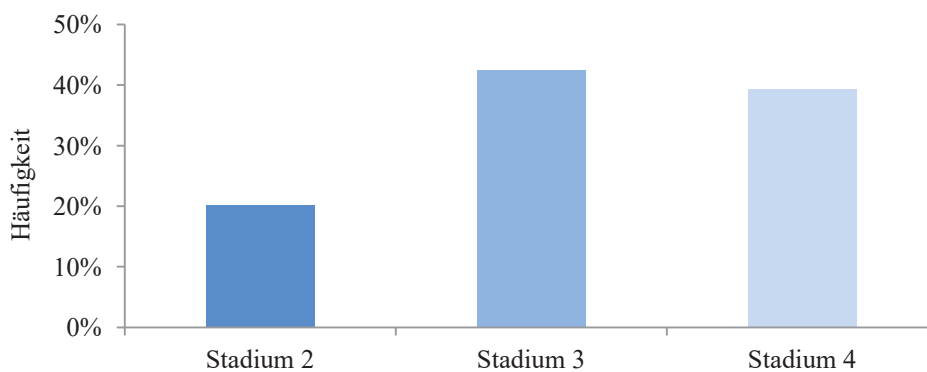


Abb. 4: Prozentuale Verteilung der spirometrischen GOLD-Stadien in der Studienpopulation

Im Studienkollektiv wiesen 20% der Patienten ein COPD-Stadium Grad 2 nach GOLD auf, bei 42% wurde ein COPD-Stadium 3 und bei 39% ein GOLD Stadium 4 diagnostiziert.

Das Studienkollektiv wurde anhand der Diagnose eines paroxysmalen, persistierenden oder permanenten Vorhofflimmers in 2 Gruppen unterteilt. Studiengruppe 1 bestand aus 75 Patienten (74%) mit einer AECOPD und Sinusrhythmus. Studiengruppe 2 bestand aus 26 Patienten (27%) mit einer AECOPD und Vorhofflimmern. Bei 24 von 26 Patienten der Studiengruppe 2 war das Vorhofflimmern bereits vor der stationären Aufnahme bekannt. Bei 2 Patienten wurde die Herzrhythmusstörung während des stationären Aufenthaltes neu diagnostiziert. 21 Patienten hatten ein paroxysmales, ein Patient ein persistierendes und 4 Patienten ein permanentes Vorhofflimmern (Abb. 5).

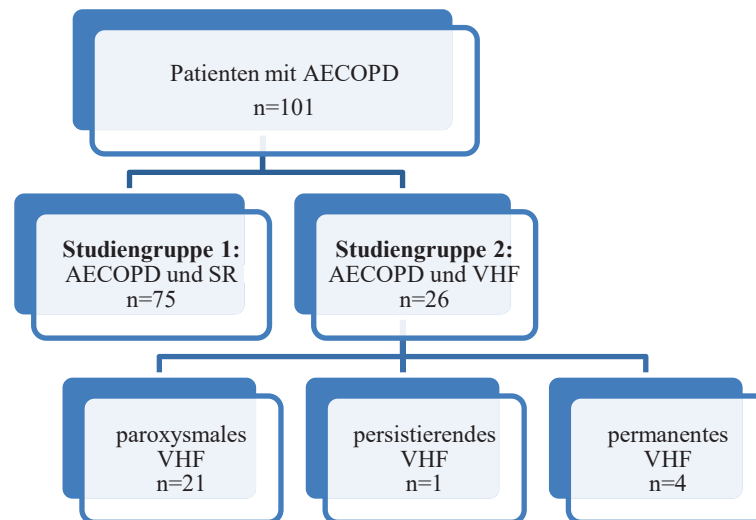


Abb. 5: Darstellung der Studiengruppen

Es wurden 101 Patienten, die stationär aufgrund einer akut exazerbierten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (AECOPD) in Behandlung waren, retrospektiv untersucht. Es wurden 2 Studiengruppen anhand der Diagnose Vorhofflimmern (VHF) gebildet. Studiengruppe 1 waren Patienten mit AECOPD und Sinusrhythmus (SR), Studiengruppe 2 Patienten mit AECOPD und VHF.

AECOPD: akut exazerbierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung; SR: Sinusrhythmus; VHF: Vorhofflimmern

4.2 Demografische Daten

Die Patienten der Studiengruppe mit AECOPD+VHF waren älter als die Patienten in der Studiengruppe mit AECOPD+SR ($72,4 \pm 7,9$ vs. $67,7 \pm 8,4$ Jahre; $p=0,015$). Patienten mit AECOPD+VHF zeigten ein signifikant höheres Körpergewicht ($79,2 \pm 20$ vs. $68,6 \pm 15,8$ kg; $p=0,01$) bzw. einen höheren Body Mass Index (28 ± 7 vs. $24,7 \pm 5,4$ kg/m²; $p=0,02$).

Parameter	Einheit	AECOPD + SR	AECOPD + VHF	p-Wert
Alter	[Jahre]	67,7 ± 8,4	72,4 ± 7,9	0,015
Männliches Geschlecht	[%]	39	58	0,111
Größe	[m]	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,34
Gewicht	[kg]	68,6 ± 15,8	79,2 ± 20	0,01
BMI	[kg/m ²]	24,7 ± 5,4	28 ± 7	0,02

Tabelle 2: Demografische Daten von Patienten mit einer akuten Exazerbation ihrer COPD mit SR (AECOPD+SR) im Vergleich zu Patienten mit einer AECOPD und VHF (AECOPD+VHF).

Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ definiert.

BMI: Body mass index

4.3 Symptomatik und klinische Untersuchung der Patienten bei Aufnahme

Die Patienten der beiden Studiengruppen präsentierten sich in der Notaufnahme mit vergleichbaren Symptomen wie Luftnot, Husten, Thoraxschmerz, Palpitationen und peripheren Ödemen (Tabelle 3).

Parameter	Einheit	AECOPD+SR	AECOPD+VHF	p-Wert
Dyspnoe	[%]	99	100	1
Husten	[%]	79	89	0,39
Thoraxschmerz	[%]	15	19	0,58
Palpitationen	[%]	1	0	1
Periphere Ödeme	[%]	1	0	1

Tabelle 3: Häufigkeit der klinischen Symptome bei Aufnahme von Patienten mit einer akuten Exazerbation ihrer COPD mit SR (AECOPD+SR) im Vergleich zu Patienten mit einer AECOPD und VHF (AECOPD+VHF).

Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ definiert.

Die Vitalparameter wurden bei allen Patienten in der Notaufnahme erhoben. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Herzfrequenz ($p=0,028$). In der Studiengruppe der Patienten mit AECOPD+SR war die durchschnittliche Herzfrequenz mit $96,2\pm 17,9$ Schläge/min signifikant höher als in der Studiengruppe der Patienten mit AECOPD+VHF ($88,6\pm 13,3$ Schläge/min). Der systolische sowie der diastolische Blutdruck bei Aufnahme waren zwischen den beiden Studiengruppen vergleichbar. Der systolische Blutdruck betrug 147 ± 27 vs. 146 ± 21 mmHg; ($p=n.s.$), der diastolische Blutdruck betrug 83 ± 13 vs. 85 ± 15 mmHg; ($p=n.s.$). Bei Aufnahme wurden keine signifikanten Unterschiede in der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung (93 ± 5 vs. 94 ± 3 %; $p=n.s.$), in der Atemfrequenz (21 ± 4 /min vs. 22 ± 5 ; $p=n.s.$) oder der Körpertemperatur ($36,4\pm 0,7$ vs. $36,5\pm 0,4$ °C; $p=n.s.$) gefunden.

4.4 Medikamentöse Therapie

In der Akut-Situation wurden die Patienten mit AECOPD standardisiert mit einer intensivierten antiobstruktiven Therapie mit kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika und Parasympatholytika sowie einer Kortisonstoßtherapie (40 mg pro Tag für 5 Tage) behandelt. Die Indikation für eine antibiotische Therapie wurde individuell geprüft.

Bezüglich der pneumologischen Dauertherapie war die medikamentöse Therapie mit lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika und langwirksamen Parasympatholytika sowie inhalativen oder systemischen Steroiden zwischen den Studiengruppen vergleichbar (Abb. 6).

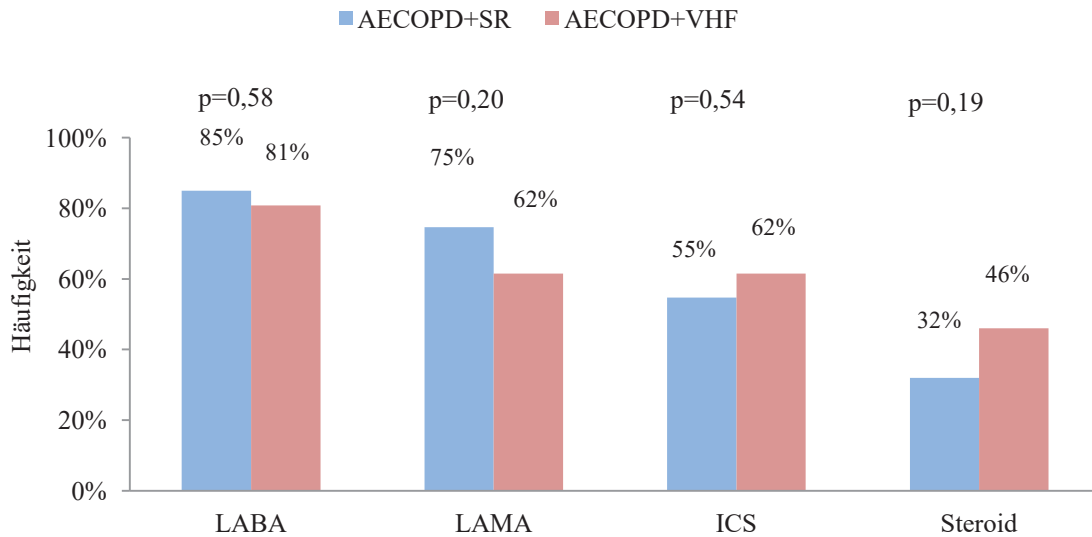


Abb. 6: Medikamentöse Dauertherapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

Die inhalative Therapie mit langwirksamen Beta-2-Mimetika (LABA), langwirksamen Parasympathikolytika (LAMA), inhalativem Steroid (ICS) und systemischem Steroid (Steroid) war zwischen den beiden Studiengruppen vergleichbar.

LABA: Long- Acting Beta-2- Agonists (langwirksames Beta-2-Mimetikum); LAMA: Long-Acting Muscarinic-Antagonists (langwirksames Parasympathikolytikum); ICS: Inhalatives Kortikosteroid; Steroid: systemisches Steroid

Selten eingesetzt wurde der Phosphodiesterasehemmer Roflumilast = Daxas[®] und Theophyllin (Abb. 7).

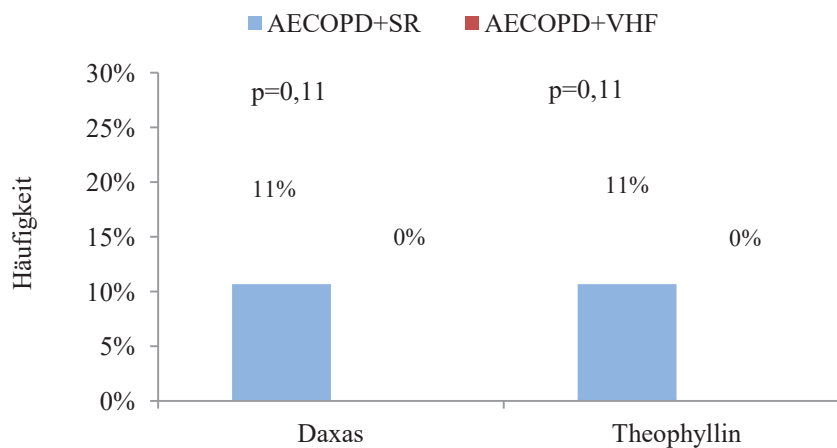


Abb. 7: Medikamentöse Dauertherapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

Daxas und Theophyllin wurden vereinzelt in der Studiengruppe der Patienten mit AECOPD+SR eingesetzt.

Bezüglich der kardiologischen Dauertherapie ließen sich Unterschiede in der medikamentösen Therapie feststellen. Patienten mit VHF wurden signifikant häufiger mit einem β -Blocker behandelt (77% vs. 23%; $p < 0,01$). Die Therapie mit weiteren antiarrhythmisch wirksamen Medikamenten wie Digitalis oder Amiodaron unterschied sich zwischen den beiden Studiengruppen nicht. Dronedaron wurde bei keinem der Patienten eingesetzt.

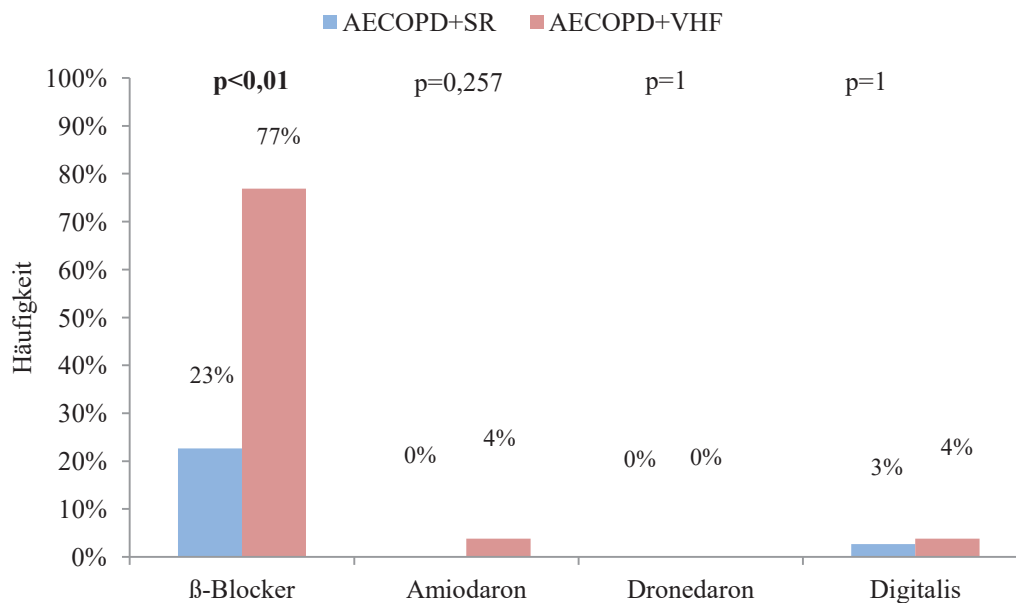


Abb. 8: Medikamentöse antiarrhythmische Dauertherapie

Die Analyse der antiarrhythmisch wirksamen Medikamente zeigte einen signifikant häufigeren Einsatz von Betablockern in der Dauertherapie bei Patienten mit AECOPD+VHF als bei Patienten mit Sinusrhythmus.

Die weitere kardiologische medikamentöse Therapie für verschiedene Indikationen wie arterieller Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Renin-Angiotensin-Antagonisten (ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Antagonist) wurden in der Studiengruppe AECOPD+SR seltener eingesetzt als in der Studiengruppe AECOPD+VHF (62% vs. 36%; $p = 0,023$). Eine Diuretikatherapie wurde in der Studiengruppe mit VHF signifikant häufiger verzeichnet (65% vs. 33%; $p = 0,004$) als bei Patienten mit AECOPD+SR. Der Einsatz von Calcium-Antagonisten unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (31% vs. 15%; $p = 0,07$; Abb. 9).

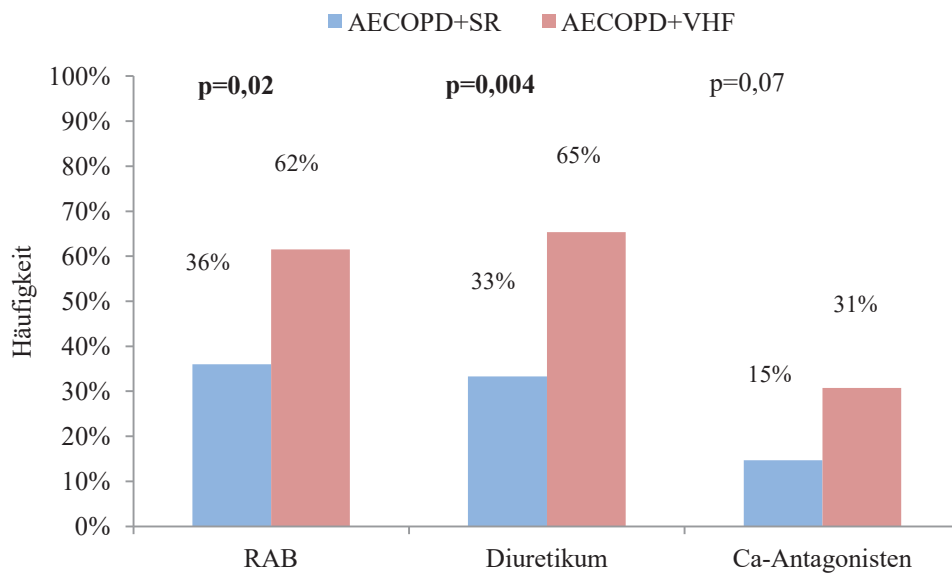


Abb. 9: Medikamentöse kardiologische Dauertherapie

Die Analyse weiterer kardiologischer Medikamente in der Dauermedikation zeigte einen signifikant häufigeren Einsatz von Reninangiotensinblocker (RAB) und Diuretika bei Patienten mit AECOPD+VHF als bei Patienten mit Sinusrhythmus. Der Einsatz von Calciumantagonisten (Ca-Antagonisten) zeigte einen Trend zu einem häufigeren Einsatz bei Patienten mit AECOPD+VHF, das Signifikanzniveau wurde aber nicht erreicht.

RAB: Reninangiotensin Antagonist

Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS wurden in beiden Studiengruppen gleich häufig eingesetzt (35% vs. 35%; p=0,996).

Eine effektive Antikoagulation mit Marcumar (31% vs. 9%; p=0,008) oder direkten oralen Antikoagulantien (27% vs. 3%; p=0,001) wurde wie erwartet in der Studiengruppe AECOPD+VHF signifikant häufiger eingesetzt (Abb. 10).

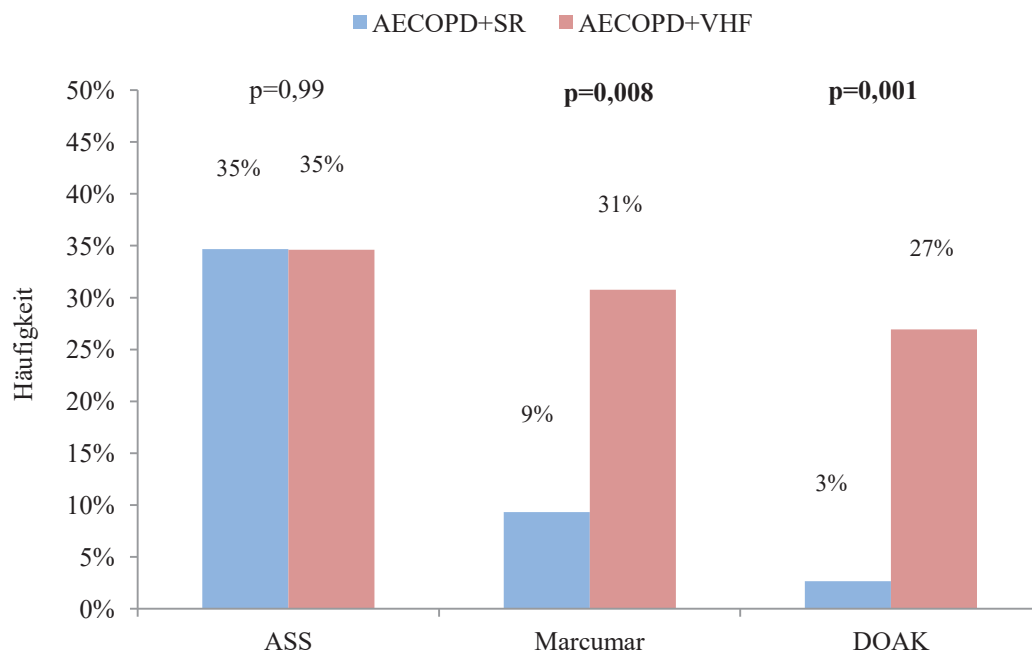


Abb. 10: Medikamentöse blutverdünnende Medikation

Die Analyse blutverdünnender Medikamente zeigte einen signifikant häufigeren Einsatz von Marcumar und direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) bei Patienten mit AECOPD+VHF als bei Patienten mit Sinusrhythmus. Der Einsatz von Acetylsalicylsäure (ASS) zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen.

ASS: Acetylsalicylsäure; DOAK: Direkte orale Antikoagulantien

4.5 Laboruntersuchungen

Die folgende Tabelle 5 bietet eine Übersicht über die Mittelwerte und Standardabweichungen der betrachteten Laborparameter.

Signifikante Unterschiede zeigten sich im Hämoglobinwert: der durchschnittliche Wert lag in der Studiengruppe der Patienten mit AECOPD+SR höher als in der Studiengruppe der Patienten mit AECOPD+VHF (12,8±1,9 g/dl vs. 13,7±2 g/dl; p=0,036).

Der Kreatinin-Wert war bei Patienten mit AECOPD+VHF im Vergleich zu AECOPD+SR signifikant erhöht (1±0,4 ml/dl vs. 0,8±0,2 ml/dl; p=0,012). Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) hingegen unterschied sich in den beiden Studiengruppen nicht signifikant (73,5±25,6 ml/min vs. 81,9±23,3 ml/min; p=n.s).

Das proBNP war bei Patienten mit AECOPD+VHF im Vergleich zu Patienten mit AECOPD+SR signifikant erhöht (1379,4±1482,9 pg/ml vs. 366,8±642,5 pg/ml; p<0,001).

Parameter	Einheit	AECOPD+SR	AECOPD+VHF	p-Wert
Leukozyten	[Anzahl/ μ L]	11992,3 \pm 4276,7	10196,5 \pm 3330,9	0,055
Neutrophile	[%]	72,1 \pm 12,3	74,6 \pm 9,8	0,39
Eosinophile	[%]	1,4 \pm 1,7	1 \pm 1,5	0,34
Hämoglobin	[g/dl]	13,7 \pm 2	12,8 \pm 1,9	0,036
Natrium	[mmol/L]	139,7 \pm 4,1	138,6 \pm 4,1	0,22
Kalium	[mmol/L]	4,4 \pm 0,4	4,3 \pm 0,5	0,64
Kreatinin	[mg/dl]	0,8 \pm 0,2	1 \pm 0,4	0,012
GFR	[ml/min]	81,9 \pm 23,3	73,5 \pm 25,6	0,12
CRP	[mg/L]	26 \pm 36,3	23,9 \pm 26,1	0,78
CK	[U/L]	134,6 \pm 167,9	161 \pm 118,9	0,46
Troponin	[ng/ml]	0,2 \pm 0,5	4,2 \pm 10,9	0,37
proBNP	[pg/ml]	366,8 \pm 642,5	1379,4 \pm 1482,9	<0,001

Tabelle 4: Laborparameter der Patienten mit einer akuten Exazerbation ihrer COPD mit SR (AECOPD+SR) im Vergleich zu Patienten mit einer AECOPD und VHF (AECOPD+VHF).

Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ definiert.

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; CRP: C-Reaktives-Protein; CK: Kreatin-Kinase; proBNP: B-natriuretisches Peptid

4.6 Charakterisierung der Schwere der COPD

4.6.1 Nikotinkonsum

Das Studienkollektiv setzte sich aus 3 Nichtrauchern und 98 aktuellen oder ehemaligen Rauchern zusammen. Die Verteilung der Patienten abhängig von dem aktuellen Rauchstatus war zwischen den Studiengruppen vergleichbar. Der Nikotinkonsum gemessen an Packungsjahren (englisch: pack years (py)) wies keinen Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen auf.

Rauchgewohnheiten	AECOPD und SR	AECOPD und VHF	Total
Ex-Raucher	43	13	56
Raucher	29	13	42
Nicht-Raucher	3	0	3
Total	75	26	101

Tabelle 5: Rauchgewohnheiten in den 2 Studiengruppen

4.6.2 Lungenfunktion

Die lungenfunktionellen Eigenschaften in der Bodyplethysmographie und in der CO-Diffusion waren zwischen den beiden Studiengruppen vergleichbar (Tab. 7 und Abb.11).

Parameter	Einheit	AECOPD+SR	AECOPD+VHF	p-Wert
FEV ₁	[L]	1 ± 0,4	1,1 ± 0,5	0,28
FEV ₁	[%]	39,5 ± 15,8	42,5 ± 18,4	0,43
FEV ₁ /VC	[%]	48,5 ± 12,7	54,3 ± 14,6	0,059
RV/TLC	[%]	69,1 ± 10,5	68,3 ± 10,9	0,75
DLCO/SB	[%]	32 ± 18,3	35,5 ± 20,4	0,49
DLCO/VA	[%]	49,6 ± 25,3	53,9 ± 31,2	0,54

Tabelle 6: Lungenfunktionsparameter der Patienten mit einer akuten Exazerbation ihrer COPD mit SR (AECOPD+SR) im Vergleich zu Patienten mit einer AECOPD und VHF (AECOPD+VHF).

Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde bei p<0,05 definiert.

FEV₁: Einsekundenkapazität; FEV₁/VC: Tiffeneauindex; RV/TLC: Residualvolumen/Totale Lungenkapazität; DLCO/SB: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität, Transferfaktor; DLCO/VA: Transferkoeffizient

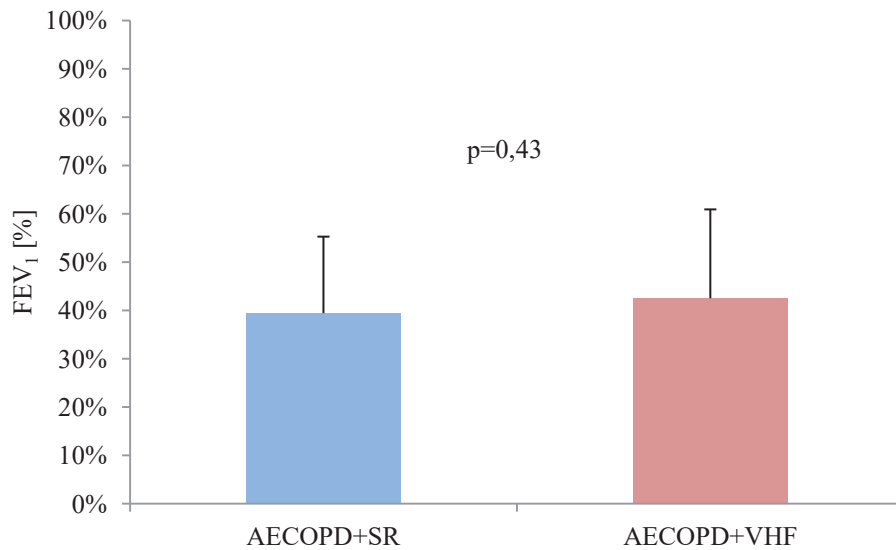


Abb. 11: FEV₁% zwischen den Studiengruppen

Die Einsekundenkapazität (FEV₁) in % war zwischen den Studiengruppen vergleichbar.

FEV₁: Einsekundenkapazität

4.6.3 Blutgasanalyse

In der kapillären oder arteriellen Blutgasanalyse wurden ebenso keine signifikanten Unterschiede gesehen. Der Sauerstoffpartialdruck (67 ± 9 vs. 66 ± 2 mmHg; $p=0,84$), der Kohlenstoffdioxidpartialdruck (45 ± 14 vs. 42 ± 9 mmHg; $p=0,45$), der pH ($7,4 \pm 0,04$ vs. $7,4 \pm 0,04$; $p=0,77$) sowie der Basenüberschuss ($4,1 \pm 5,3$ vs. $3,7 \pm 4,4$ mmol/L; $p=0,73$) waren zwischen den Studiengruppen vergleichbar (Abbildung 12 A-D).

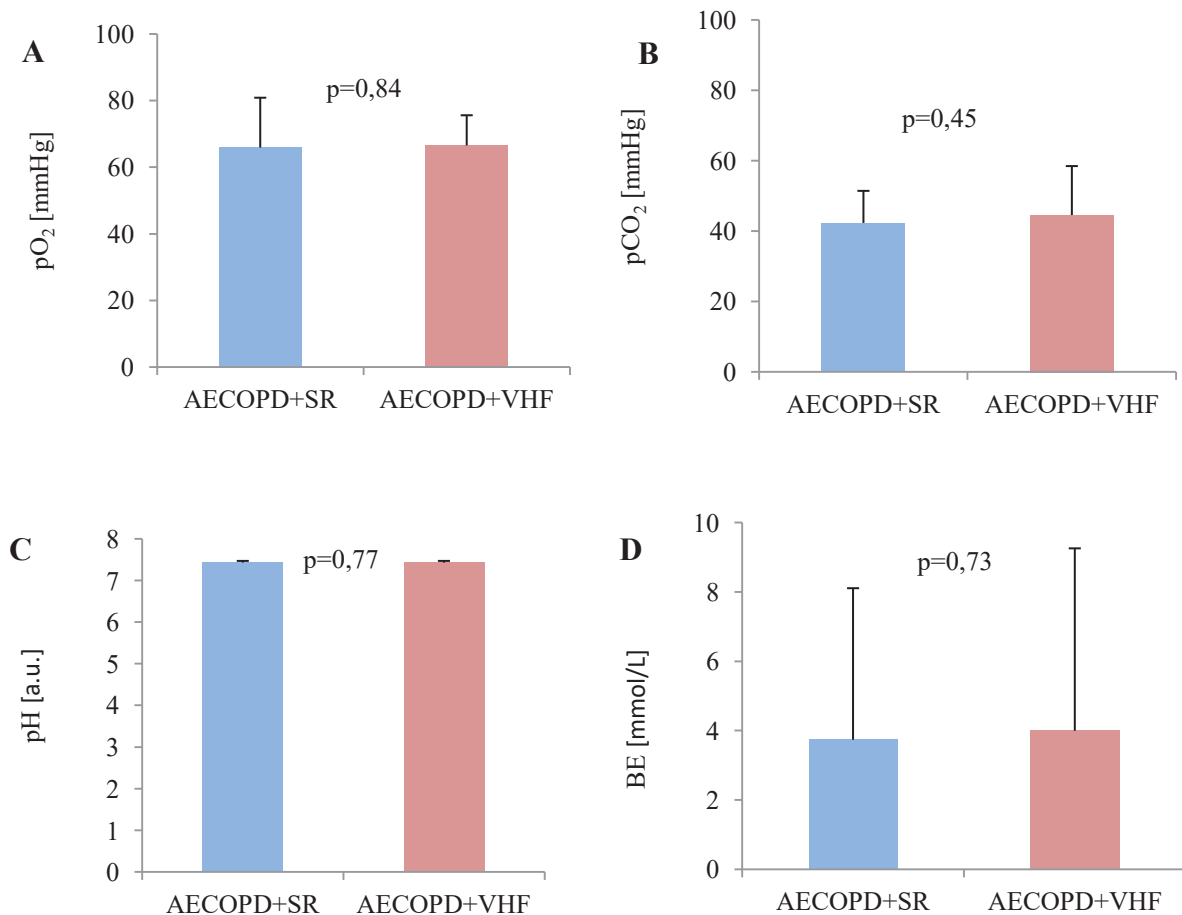


Abb. 12: Blutgasanalyse

Die Ergebnisse der Blutgasanalyse waren bezüglich Sauerstoffpartialdruck (pO₂; A), Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂; B), pH (C) und Basenüberschuss (D) zwischen den beiden Studiengruppen vergleichbar.

pO₂: Sauerstoffpartialdruck; pCO₂: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; BE: Basenüberschuss; pH: Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration

Der Anteil der Patienten, die mit einer Langzeit-Sauerstoff-Therapie (LTOT: 43% vs. 31%; p=n.s.) oder mit nicht-Invasiver Beatmung (NIV: 27% vs. 15%; p=n.s.) behandelt wurden, waren in beiden Gruppen vergleichbar.

4.6.4 Kardiale Untersuchungen

Elektrokardiografie

Rhythmus

Alle Patienten in der Studiengruppe AECOPD+SR zeigten im EKG einen Sinusrhythmus. In der Studiengruppe AECOPD+VHF zeigten 10 Patienten ein Vorhofflimmern, 16 Patienten einen Sinusrhythmus.

P-Pulmonale

Bei 20 der 75 Patienten mit AECOPD+SR (27%) konnte eine P-Welle $\geq 0,2\text{mV}$ festgestellt werden. Bei einem Patienten (4%) der Gruppe AECOPD+VHF im Sinusrhythmus zeigte sich ein P-pulmonale.

QRS-Komplex

Die QRS-Breite zeigte einen Trend zu einem breiteren QRS-Komplex bei den Patienten mit AECOPD+VHF im Vergleich zu den Patienten mit AECOPD+SR, wobei das Signifikanzniveau bei einer großen Standardabweichung nicht erreicht wurde (94 ± 24 vs. 84 ± 41 ms; $p=0,06$).

Parameter	Einheit	AECOPD und SR	AECOPD und VHF	p-Wert
HF	[Anzahl/min]	92±16	86±21	0,13
QRS-Breite	[ms]	84,2±40,8	94,1±23,9	0,06
QTc-Zeit	[ms]	439,9±25,3	454,9±32,3	0,04
Sokolow-Lyon	[mV]	1,7±0,7	1,5±0,6	0,36

Tabelle 7: Darstellung der betrachteten EKG-Parameter der Patienten mit einer akuten Exazerbation ihrer COPD mit SR (AECOPD+SR) im Vergleich zu Patienten mit einer AECOPD und VHF (AECOPD+VHF).

Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde bei $p<0,05$ definiert.

HF: Herzfrequenz; QTc-Zeit: Frequenzkorrigierte QT-Zeit; Sokolow-Lyon-Index: S in der Ableitung V1 + R in V5/6

Der Sokolow-Lyon Index als Indikator für eine linksventrikuläre Hypertrophie zeigte keine Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen ($1,5 \pm 0,6$ vs. $1,7 \pm 0,7$ mV; $p=0,36$).

Ein Blockbild wurde bei Patienten mit AECOPD+VHF in 13 von 26 Fällen beobachtet während nur 11 der 75 Patienten mit AECOPD+SR ein Blockbild im EKG aufwiesen. Die genaue Verteilung zwischen Rechts- und Linksschenkelblöcken sowie linksanteriorer Hemiblock zwischen den beiden Studiengruppen lässt sich Tabelle 9 entnehmen.

Schenkelblöcke	Einheit	AECOPD+SR	AECOPD+VHF
Blockbild	[%]	15	50
-Linksschenkelblock	[n]	2	0
-LAHB	[n]	3	6
-Rechtsschenkelblock	[n]	6	7

Tabelle 8: Darstellung der Verteilung der Schenkelblöcke zwischen den Studiengruppen

LAHB: Linksanteriorer Hemiblock

Erregungsrückbildung

Erregungsrückbildungsstörungen im Sinne von ST-Streckensenkungen bzw. ST-Streckenhebungen sowie T-Negativierungen zeigten sich in beiden Studiengruppen gleich häufig (7% vs 8%; $p=1$). Die QTc-Zeit unterschied sich zwischen den beiden Studiengruppen signifikant, bei den Patienten mit AECOPD+VHF war eine längere QTc-Zeit im Vergleich zu den Patienten mit AECOPD+SR nachweisbar (440 ± 25 vs. 455 ± 32 ms; $p=0,04$; Tab.8).

4.6.5 Echokardiographie

Eine reduzierte systolische linksventrikuläre Funktion (visueller Eindruck und/oder Ejektionsfraktion $< 55\%$) wurde bei 21% der Patienten mit AECOPD+VHF im Vergleich zu 8% der Patienten mit AECOPD+SR gesehen. Der Unterschied erreichte nicht die statistische Signifikanz ($p=0,077$).

Eine diastolische Dysfunktion ($E/E' > 8$) hingegen wurde signifikant häufiger bei Patienten mit AECOPD+VHF als bei Patienten mit AECOPD+SR beobachtet (63% vs. 29%; $p=0,004$). Weitere Charakteristika einer diastolischen Dysfunktion wie E/A oder Größe des linken

Vorhofs wurden nicht systematisch gemessen bzw. dokumentiert, so dass eine Analyse in dem retrospektiven Design nicht sinnvoll möglich war. Gleiches galt für die Dokumentation einer linksventrikulären Hypertrophie.

Zur Beurteilung einer pulmonalen Hypertonie wurden ein erhöhter systolischer pulmonalarterieller Druck und die rechtsventrikuläre Funktion anhand der TAPSE analysiert. Ein pathologischer, systolischer Pulmonalarteriendruck ($P_{a_{sys}} > 25 \text{ mmHg}$) lag in beiden Studiengruppen gleich häufig vor (19% vs 15%; $p = \text{n.s.}$). Eine Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion anhand einer reduzierten TAPSE ($< 20 \text{ mm}$) wurde ebenso in vergleichbarer Häufigkeit gefunden (17% vs. 8%; $p = \text{n.s.}$).

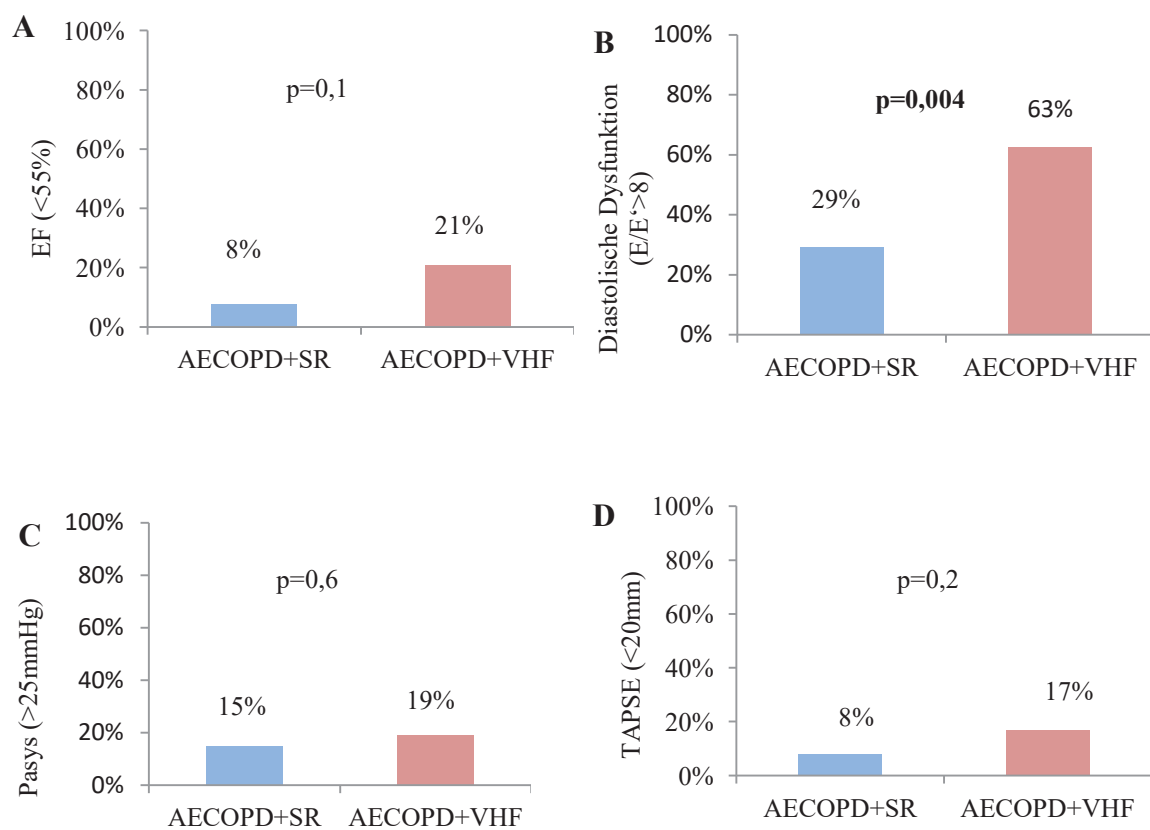


Abb. 13: Übersicht der betrachteten Echokardiographie-Parameter

Die Analyse der Echokardiographiebefunde zeigte einen signifikanten Unterschied im Auftreten einer diastolischen Dysfunktion. Patienten der Studiengruppe AECOPD+VHF zeigten signifikant häufiger eine eingeschränkte diastolische Dysfunktion im Gegensatz zu Patienten der Studiengruppe AECOPD+SR (B). Es zeigten sich keine Unterschiede in der Häufigkeit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion (EF) (A), eines erhöhten systolischen Pulmonalarteriendrucks (Pasys) (C) und in einer eingeschränkten rechtsventrikulären Funktion, gemessen anhand der TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion) (D).

EF: Ejektionsfraktion; Pasys: Systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion

4.6.6 6-Minutengehtest

Die Gehstrecke im 6-Minutengehtest war bei Patienten der Studiengruppe AECOPD+SR signifikant weiter als bei Patienten der Studiengruppe AECOPD+VHF (226±89 vs. 287±113 m; $p=0,018$).

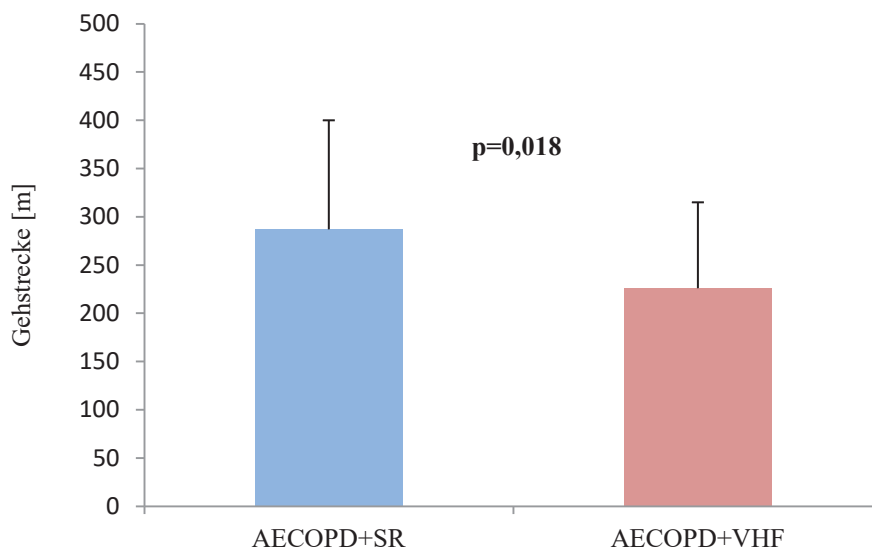


Abb. 14: Gehstrecke im 6-Minutengehtest zwischen den beiden Studiengruppen.

Die Gehstrecke in Metern war bei Patienten mit AECOPD+VHF signifikant kürzer als bei Patienten mit AECOPD+SR.

4.6.7 Komorbiditäten

Besonders häufig traten kardiale Komorbiditäten auf (aHT: 61,4%; KHK: 19,8%; pAVK: 7,8%; Herzinsuffizienz: 20,8%). Auch Diabetes mellitus (11,9%), Hyperlipoproteinämie (34,7%) und Niereninsuffizienz (22,8%) traten gehäuft innerhalb der Studienpopulation als Komorbiditäten auf.

4.6.7.1 Kardiale Komorbiditäten

Die häufigste Komorbidität beider Studiengruppen stellt die arterielle Hypertonie dar (77% vs. 56%). Es zeigte sich ein Trend zu einem häufigeren Auftreten der arteriellen Hypertonie bei Patienten mit Vorhofflimmern. Das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht ($p=0,06$). Eine Herzinsuffizienz konnte signifikant häufiger bei den Patienten der

Studiengruppe AECOPD+VHF gezeigt werden (42% vs. 13%; $p=0,041$). Auch lagen eine koronare Herzkrankheit (35% vs. 15%; $p=0,028$) und eine pAVK (19% vs. 4%; $p=0,025$) häufiger in dieser Studiengruppe vor. Das Auftreten von Diabetes mellitus zeigte einen Trend zu einem höheren Auftreten bei Patienten mit AECOPD+VHF (23% vs. 8%; $p=0,072$), das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht.

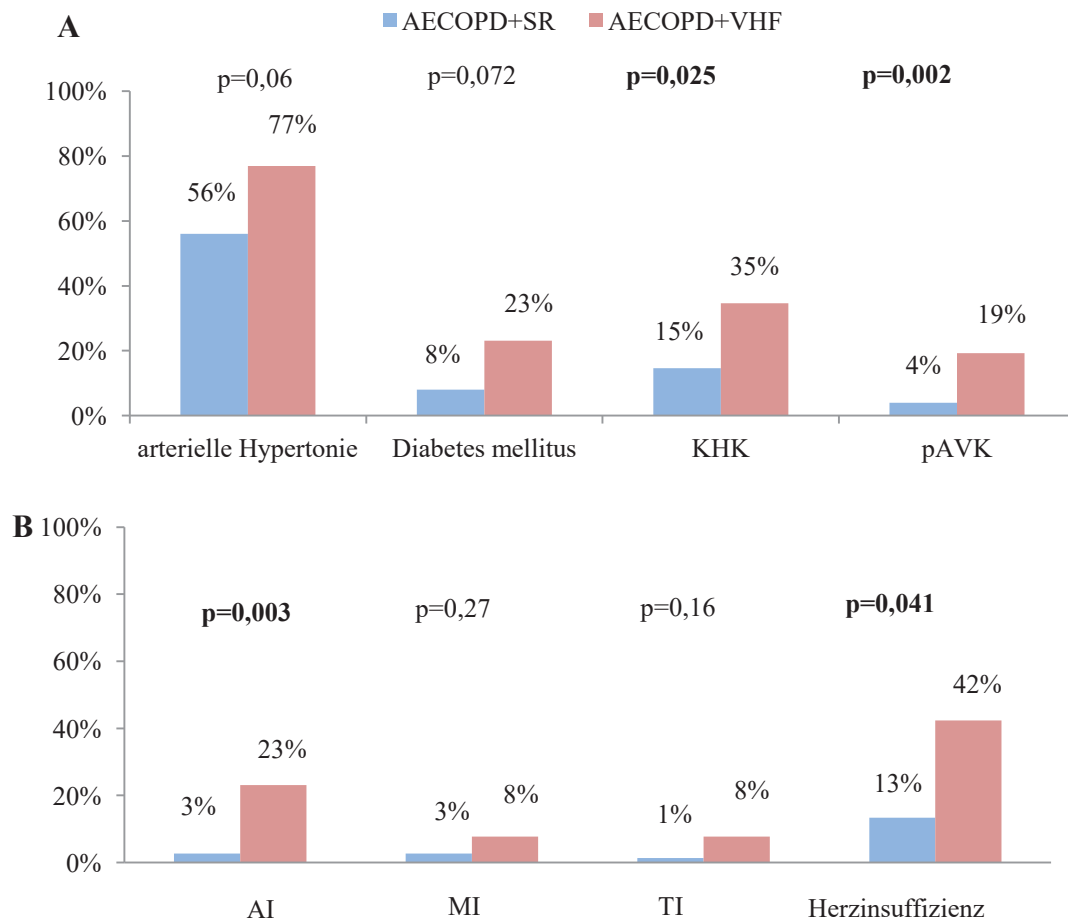


Abb. 15: Verteilung der kardialen Komorbiditäten in Abhängigkeit von der Studiengruppe

Die Komorbiditäten KHK und pAVK (A) und Herzinsuffizienz (B) traten signifikant häufiger bei Patienten der Studiengruppe AECOPD+VHF auf.

KHK: koronare Herzkrankheit; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; AI: Aortenklappen-Insuffizienz; MI: Mitralklappen-Insuffizienz; TI: Trikuspidalklappen-Insuffizienz

Berechnungen der Odds Ratio mittels Kreuztabellen ergaben, dass das Risiko von Vorhofflimmern bei Patienten mit einer akut exazerbierten COPD beim Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (OR: 3,1), eines Diabetes mellitus (OR: 4,8) oder einer

Herzinsuffizienz (OR: 4,8) signifikant erhöht ist gegenüber Patienten mit AECOPD+SR (Tabelle 10). Ebenso ist das Risiko signifikant erhöht bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (OR:3).

Komorbidität	Odds-Ratio	Konfidenzintervall
Adipositas	2,9	0,995-8,390
Arterielle Hypertonie	2,6	0,945-7,262
Diabetes mellitus	3,5	1,002-11,877
Hyperlipoproteinämie	1,6	0,623-3,89
Koronare Herzkrankheit	3,1	1,099-8,633
Herzinsuffizienz	4,8	1,712-13,27
Vitien	4,2	1,16-15,207
Niereninsuffizienz	3	1,107-8,028

Tabelle 9: Risiko von VHF bei Anwesenheit verschiedener Komorbiditäten

Dargestellt sind die Odds ratio für das Auftreten von Vorhofflimmern beim Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren, kardiovaskulärer Erkrankungen und Niereninsuffizienz.

4.6.8 BNP als Marker der Herzinsuffizienz

Der proBNP-Wert war in der Studiengruppe AECOPD+VHF signifikant erhöht gegenüber der Studiengruppe AECOPD+SR (1379 ± 1483 vs. 367 ± 643 pg/ml; $p < 0,001$; Abbildung 16).

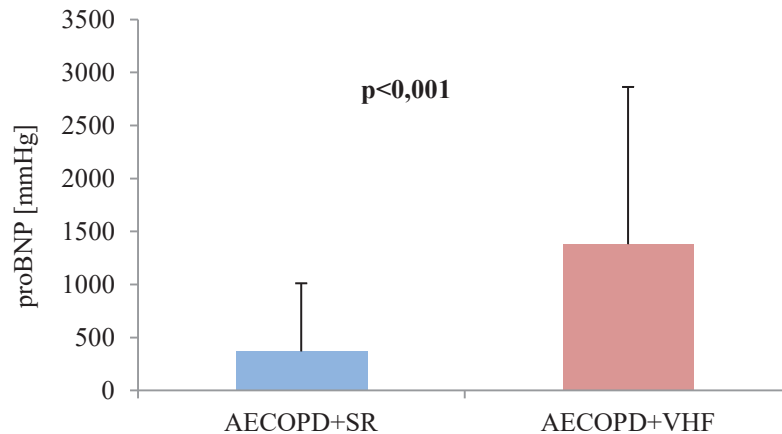


Abb. 16: proBNP-Werte in Abhängigkeit von der Studiengruppe

Bei Patienten mit AECOPD und Vorhofflimmern war das proBNP im Vergleich zu AECOPD+SR signifikant erhöht.

proBNP: Vorläuferprotein des B-type natriuretisches Peptids

Die Diskriminierungsqualität des proBNP-Wertes als diagnostischer Vorhersagewert für das Vorliegen von Vorhofflimmern bei Patienten mit AECOPD erfolgte anhand einer ROC-Analyse. Berücksichtigt wurden 96 der 101 Patienten der beiden Studienpopulationen, bei 5 Patienten fehlte der proBNP-Wert.

Die area under the curve (AUC) hierfür ergab 0,82 (Abbildung 17).

Der für proBNP empfohlene Grenzwert in der Literatur beträgt 125pg/mL. Die Sensitivität für das Vorliegen eines Vorhofflimmerns betrug bei einer proBNP-Konzentration von 125pg/mL 96%, die Spezifität des Tests betrug allerdings nur 28%.

Unter Zuhilfenahme des Youden-Index konnte bei einem Grenzwert von 400,7 pg/ml eine Sensitivität bzw. Spezifität von 72% bzw. 79% für das Vorliegen eines Vorhofflimmerns berechnet werden (Tabelle 11).

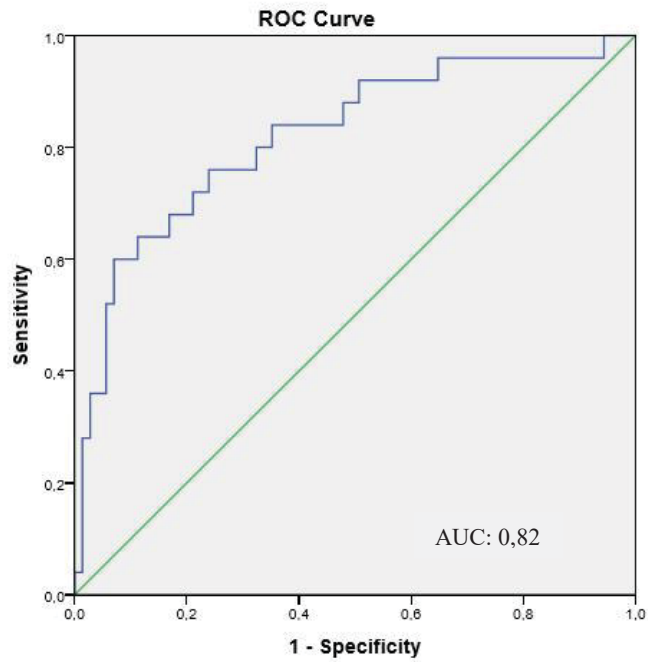


Abb. 17: Receiver operator curve des proBNP bei Patienten mit AECOPD für das Vorliegen von Vorhofflimmern gegenüber dem Vorliegen eines Sinusrhythmus

Die Fläche unter der ROC-Kurve für proBNP als Vorhersagewert für Vorhofflimmern bei Patienten mit AECOPD betrug 0,82.

AUC: area under the curve

pro-BNP- Wert in pg/ml	Sensitivität	1-Spezifität	pro-BNP-Wert in pg/ml	Sensitivität	1-Spezifität
102,10	0,960	0,817	250,10	0,840	0,479
106,40	0,960	0,803	253,40	0,840	0,465
111,60	0,960	0,789	255,00	0,840	0,451
114,20	0,960	0,775	262,65	0,840	0,437
116,40	0,960	0,761	274,80	0,840	0,432
119,75	0,960	0,746	287,45	0,840	0,394
121,60	0,960	0,732	295,30	0,840	0,380
124,55	0,960	0,718	303,15	0,840	0,352
132,80	0,960	0,704	307,70	0,800	0,338
142,35	0,960	0,704	315,25	0,800	0,324
147,50	0,960	0,676	319,80	0,760	0,324
150,55	0,960	0,648	323,85	0,760	0,310
154,00	0,920	0,648	327,30	0,760	0,296
159,10	0,920	0,634	328,50	0,760	0,282
168,05	0,920	0,620	339,60	0,760	0,268
174,35	0,920	0,606	356,75	0,760	0,254
180,00	0,920	0,592	368,55	0,760	0,239
190,85	0,920	0,577	393,00	0,720	0,225
201,95	0,920	0,563	400,70	0,720	0,211
211,70	0,920	0,549	406,90	0,680	0,211
217,55	0,920	0,535	426,25	0,680	0,197
221,20	0,920	0,521	445,95	0,680	0,183
227,45	0,920	0,507	457,20	0,680	0,169
233,15	0,880	0,507	476,35	0,640	0,155
238,10	0,880	0,493	520,60	0,640	0,141
244,95	0,880	0,493	563,90	0,640	0,127

Tabelle 10: Darstellung der Sensitivität sowie 1-Spezifität in Abhängigkeit vom proBNP-Wert in pg/ml.

Bei einem proBNP-Wert von 400,70 pg/ml wird eine Sensitivität von 72% und eine Spezifität von 79% angegeben.

Die Blutgase der Patienten wurden vor und nach Durchführung des 6 Minutengehtests gemessen. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der $p\text{CO}_2$ -Differenz ($-4,7 \pm 4,5$ vs. $-1,8 \pm 4,4$ mmHg; $p=0,011$) während die Differenz des $p\text{O}_2$ -Wertes zwischen beiden Studiengruppen vergleichbar war.

Signifikante Korrelationen konnten zwischen der 6 Minutengehtest Strecke und dem Alter ($r=-0,36$; $p=0,002$), dem Body Mass Index (BMI: $r=-0,242$; $p=0,036$), der Einsekundenkapazität (FEV_1 : $r=0,284$; $p=0,014$), dem Residualvolumen/ Totale Lungenkapazität (RV/TLC : $r=-0,359$; $p=0,002$), dem Transferfaktor von Kohlenstoffmonoxid (TLCO : $r=0,296$; $p=0,017$) und dem NTproBNP-Wert ($r=-0,32$; $p=0,006$) identifiziert werden.

4.6.9 Krankenhausverweildauer

Die Krankenhausaufenthaltsdauer war bei Patienten mit AECOPD+VHF und Patienten mit AECOPD+SR vergleichbar ($11,6 \pm 5,7$ vs. $11,1 \pm 5,4$ Tage; $p=n.s.$).

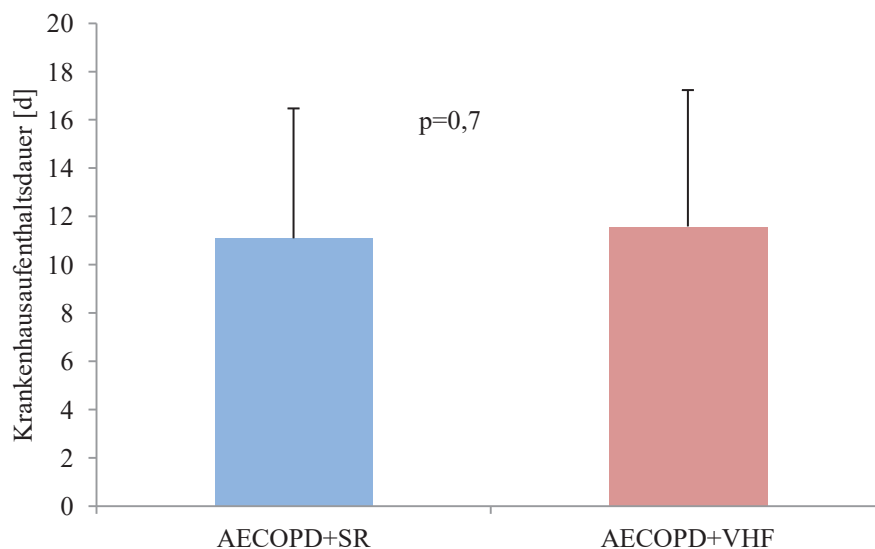


Abb. 18: Darstellung der Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen der beiden Studiengruppen

Die Krankenhausaufenthaltsdauer war zwischen beiden Studiengruppen vergleichbar.

4.6.10 Stationärer Behandlungsverlauf

Die Häufigkeit einer NIV-Beatmung (15% vs. 19%; $p=1$) war zwischen den beiden Studiengruppen vergleichbar.

Es wurde bei keinem Patienten während des stationären Aufenthaltes eine Kardioversion durchgeführt. Die Anzahl der Koronarangiographien, die während des stationären Aufenthaltes durchgeführt wurden, war gering und unterschied sich nicht zwischen den betrachteten Studiengruppen (8% vs. 3%; $p=0,272$).

5 Diskussion

In der präsentierten retrospektiven Studie wurden 101 Patienten mit einer akut exazerbierten COPD mit und ohne Vorhofflimmern untersucht. Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Patienten mit AECOPD und Vorhofflimmern weisen keine schwerere COPD auf als Patienten mit AECOPD und Sinusrhythmus. Es zeigte sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Schwere der COPD und der Koexistenz von Vorhofflimmern. Die Lungenfunktionsparameter in beiden Studiengruppen wiesen keine Unterschiede auf.
2. Bei Patienten mit einer AECOPD und Vorhofflimmern wird häufiger eine Herzinsuffizienz als bei Patienten mit AECOPD und Sinusrhythmus beobachtet. Die proBNP-Werte waren bei Patienten mit VHF signifikant erhöht.
3. Bei Patienten mit AECOPD und Vorhofflimmern liegen über das Vorhofflimmern hinaus häufiger weitere kardiale Komorbiditäten vor als bei Patienten mit AECOPD und Sinusrhythmus. Patienten mit AECOPD+VHF zeigten ein höheres Alter, einen erhöhten Body mass Index, eine erhöhte Rate einer koronaren Herzkrankheit, peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und Herzinsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit AECOPD+SR.
4. Bei Patienten mit einer AECOPD und Vorhofflimmern ist die Belastbarkeit im Vergleich zu Patienten mit AECOPD und Sinusrhythmus reduziert.
5. Bei Patienten mit einer AECOPD und Vorhofflimmern wird keine längere Krankenhausverweildauer im Rahmen der Exazerbation im Vergleich zu Patienten mit AECOPD und Sinusrhythmus beobachtet.

In der Diskussion soll zunächst auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Schwere der COPD und der Koexistenz von Vorhofflimmern eingegangen werden (5.1). In dem folgenden Abschnitt wird auf die Bedeutung kardialer Komorbiditäten bzw. Multimorbidität bei akuter Exazerbation der COPD eingegangen (5.2). Im Weiteren wird auf die Limitationen der Studie eingegangen (6) und ein klinischer Ausblick (7) gegeben.

5.1 Schwere der COPD und Koexistenz von Vorhofflimmern

In Deutschland liegt die Häufigkeit für VHF in der Bevölkerung mittleren Alters (52,2 Jahre) bei 2,5% und nimmt im steigenden Alter stetig zu. Ohlmeier et al. beobachteten in einer Studie die Entwicklung von VHF bei Patienten ab dem 65. Lebensjahr im Zeitraum von 2004-2007. Sie konnten zeigen, dass die Prävalenz von Jahr zu Jahr anstieg (7,7% in 2004, 9,4% in 2005, 9,8% in 2006 und 10,3% in 2007) ⁸⁶. Das Lebenszeitrisiko überwiegend älterer Menschen an einem VHF zu erkranken, liegt heute bei 25% (85-89 Jahre) ⁸⁷.

In der Literatur werden unterschiedliche Prävalenzen für VHF bei Patienten mit einer COPD beschrieben. Sidney et al. berichten in ihrer Analyse von einer Prävalenz von 4,7% bei Patienten mit stabiler COPD gegenüber 1,1% bei Patienten ohne COPD ⁴¹. In einer amerikanischen Studie bei Veteranen wurde eine Prävalenz für Vorhofflimmern von 14,2% gegenüber 10,4% bei Patienten mit stabiler COPD bzw. ohne COPD beschrieben ⁴³. Das Patientenkollektiv dieser Studie war im Durchschnitt älter als das Kollektiv von Sidney, wodurch sich möglicherweise der Unterschied in der Häufigkeit erklären lässt. Terzano et al. gaben bei Patienten mit AECOPD und Hyperkapnie die Häufigkeit von Vorhofflimmern mit 21,7% an ⁸². In den Untersuchungen zur Validierung des DECAF-Scores zeigte sich eine Prävalenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit einer AECOPD von 12,5% ⁸³ bzw. 17,2% ⁸⁴. Interessanterweise war die Häufigkeit von Vorhofflimmern mit 26% höher bei den Patienten, die während des stationären Aufenthaltes verstarben ⁸³.

In unserem Studienkollektiv wurde eine Prävalenz für VHF bei Patienten mit AECOPD von 27% ermittelt. Die hohe Prävalenz lässt sich im Vergleich zur bisher veröffentlichten Studien möglicherweise durch folgende Faktoren erklären: 1. klinische Charakteristika. In der Untersuchung von Terzano et al. wurden Patienten mit kardialen Komorbiditäten wie arterieller Hypertension oder Klappendefekten ausgeschlossen ⁸². Es ist davon auszugehen, dass weitere kardiale Erkrankungen wie arterielle Hypertonie das Risiko von Vorhofflimmern bei COPD Patienten erhöht. 2. Definition der Studiengruppe Vorhofflimmern: Patienten, die

zum Zeitpunkt der Vorstellung Vorhofflimmern aufwiesen versus Patienten, bei den die Diagnose Vorhofflimmern besteht. Dies schließt dann auch Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ein, die zum Zeitpunkt der Vorstellung einen Sinusrhythmus aufwiesen.

Es werden verschiedene potentielle Ursachen für die hohe Prävalenz des Vorhofflimmerns bei Patienten mit einer AEOPD diskutiert ¹¹. Sowohl pulmonale als auch kardiale Charakteristika spielen eine mögliche Rolle. Neben der Schwere der COPD kommen kardiale Begleiterkrankungen mit resultierenden ischämischen und/oder strukturellen Konsequenzen für das linke und/oder rechte Herz in Betracht (Abbildung 19).

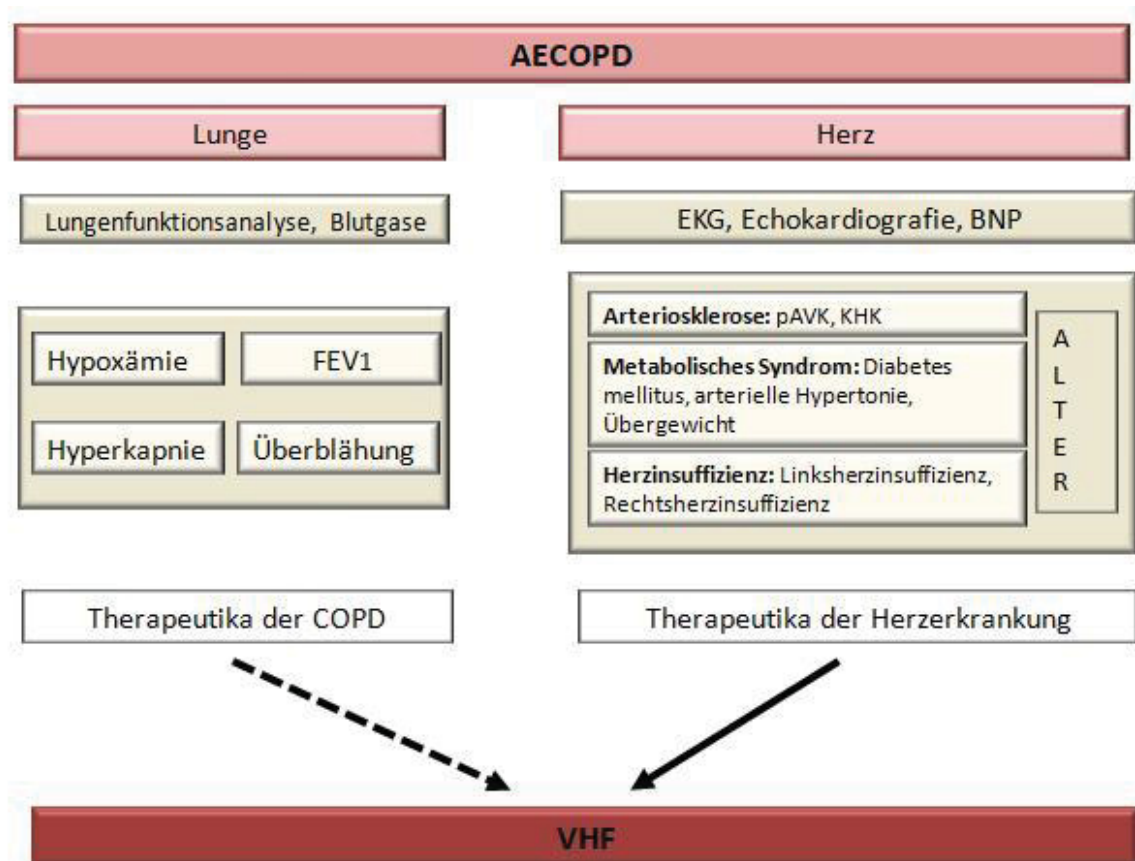


Abb. 19: Darstellung der Einflussfaktoren auf die Entwicklung von Vorhofflimmern bei Patienten mit AECOPD

Die Abbildung fasst sowohl pulmonale als auch kardiale Komponenten, die als potentielle Einflussfaktoren auf die Herzrhythmusstörung VHF gesehen werden, zusammen.

pO₂: Sauerstoffpartialdruck; CO₂: Kohlenstoffdioxid; FEV₁: Einsekundenkapazität ; RV: Residualvolumen; CO-Diffusion: Kohlenstoffmonoxid-Diffusion; EKG: Elektrokardiografie; pAVK: periphere Verschlusskrankheit; KHK: Koronare Herzkrankheit; BNP: Brain natriuretic Peptide; BMI: Body-mass-index

5.1.1 Schwere der COPD

In der Literatur liegen Hinweise vor, dass eine reduzierte FEV₁ mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern assoziiert ist ^{58,59,62-64}. Longitudinale epidemiologische Studien wie die prospektive Copenhagen City Heart Study berichten über eine Kohorte (n>19.000) aus der Normalbevölkerung im Raum Kopenhagen innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 5 Jahren. Ergebnisse zeigten ein 1,8-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines VHF bei einer FEV₁ zwischen 60-80% im Gegensatz zu einer FEV₁ über 80% ⁵⁹. Auch Shibata et al. publizierten 2011, dass eine niedrige FEV₁ und FVC die Prävalenz an VHF zu erhöhen ⁶³. Größere Studien mit einem längeren Follow-up wie das Malmö-Projekt und die ARIC-Studie bestätigten die Erkenntnis ^{62,64}.

Koneczny et al. haben in einer retrospektiven Untersuchung gezeigt, dass die Häufigkeit von Vorhofflimmern/-flattern bei Patienten mit stabiler COPD mit dem Schweregrad der COPD zunimmt: 11% der Patienten ohne COPD litten an einem VHF, während 21,8% der Patienten mit milder COPD diese Herzrhythmusstörung präsentierten. 26% waren es bei einer schweren COPD und sogar 31,8% der Patienten mit einer schweren COPD zeigten ein zusätzliches Vorhofflimmern ⁵⁸.

In der prospektiven Studie von Terzano wurden Patienten mit AECOPD und VHF untersucht. Bei Patienten mit einem Vorhofflimmern wurde eine signifikant niedrigere FEV₁ beobachtet ⁸². Zudem wiesen die Ergebnisse daraufhin, dass diese Herzrhythmusstörung häufiger bei Patienten mit einem hohen paCO₂ auftrat ⁸².

Die Lungenfunktion zeigte in unserer Studie keinen Unterschied zwischen Patienten mit AECOPD+VHF und AECOPD+SR. Das Residualvolumen im Verhältnis zur totalen Lungenkapazität als Messwert der Überblähung war nicht unterschiedlich. Sowohl die FEV₁ als Absolutwert und als prozentualer Anteil des Sollwertes sowie der Tiffeneau-Index waren zwischen beiden Studiengruppen vergleichbar.

Auch in der Literatur finden sich Hinweise dafür, dass die Schwere der COPD nicht im direkten Zusammenhang mit dem Auftreten von VHF zu sehen ist.

In der vielzitierten ECLIPSE Studie wurden Patienten mit COPD im Vergleich zu Rauchern und Nichtrauchern ohne COPD untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass Arrhythmien häufiger bei COPD Patienten als bei Rauchern auftreten. Es war jedoch kein Unterschied in der Häufigkeit von Arrhythmien zwischen den spirometrischen GOLD Stadien nachweisbar ⁸⁸. Auch bei einer separaten Auswertung von Männern und Frauen waren keine Unterschiede

in der Häufigkeit von Arrhythmien zwischen den spirometrischen GOLD Stadien nachweisbar ⁸⁹. Eine Analyse von 20296 Teilnehmern von zwei großen epidemiologischen Studien (Atherosclerosis Risk in Communities Study und Cardiovascular Health Study) hat gezeigt, dass das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit COPD GOLD 2, 3 und 4 gegenüber Studienteilnehmern mit normaler Lungenfunktion in einem vergleichbaren Ausmaß erhöht ist. Hier werden allerdings Arrhythmien nicht explizit präsentiert ⁹⁰.

5.1.2 Schwere der Überblähung

In der Literatur findet man weitere Hinweise darauf, dass ein Zusammenhang zwischen der Überblähung der Lunge bei COPD-Patienten und kardialen Effekten besteht.

Barr et al. haben bei 2816 Personen den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß eines Lungenemphysems und der kardialen Funktion untersucht. Es wurde gezeigt, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem bildmorphologisch quantifizierten Ausmaß des Lungenemphysems und dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen, dem Schlagvolumen und dem Herzzeitvolumen besteht ⁹¹.

In der randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten CLAIM Studie wurde untersucht, ob eine antiobstruktive bzw. eine antientzündliche Therapie die kardiale Funktion bei 62 Patienten mit COPD und Überblähung beeinflusst. Die Therapie führte zu einer Reduktion des Residualvolumens. Gleichzeitig nahmen das enddiastolische linksventrikuläre Volumen und die Herzleistung zu. Die Ergebnisse wurden so interpretiert, dass die Verbesserung des Herzindex bei unverändertem Ruhepuls mechanistisch auf eine Erhöhung des Schlagvolumens durch Verringerung der Überblähung hinweist ⁹². Ob ein Zusammenhang zwischen einer Überblähung und dem Auftreten von Arrhythmien besteht, konnte bisher nicht dargestellt werden.

5.1.3 Hypoxie/ Hyperkapnie

Grundlagenforschungen und tierexperimentelle Erkenntnisse liefern Hinweise darauf, dass eine Hypoxie zu elektrophysiologischen Veränderungen im Myokard führen könne, wodurch das Auftreten von VHF begünstigt werde ^{94,95}. Humane Daten diesbezüglich sind rar.

Studien, die die Auswirkungen von Hypoxie auf die atriale Elektrophysiologie untersuchten, haben zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt. In tierexperimentellen Modellen konnte beobachtet werden, dass durch eine Hypoxie keine atrialen elektrophysiologischen Effekte

ausgelöst wurden. Die VHF-Vulnerabilität ließ sich nicht durch die Hypoxie erklären⁹⁴. Ähnliche Ergebnisse wurden von Stevenson et al. berichtet, die keinen Effekt durch eine Hypoxie auf die atriale Refraktärität oder atriale Leitung zeigten. Eine indirekte Beeinflussung der Arrhythmogenese durch sympathische Aktivierung konnte jedoch in ihrer Studie nicht ausgeschlossen werden⁹⁶.

Im Gegensatz dazu berichteten Lammers et al. am Tiermodell, dass es durch eine Hypoxie zu einer erhöhten Vulnerabilität des Vorhofes für Reentry-Arrhythmien käme. Diese Veränderungen beruhten auf der Kombination einer Verkürzung der Wellenlänge und einer Zunahme der Inhomogenität in der elektrophysiologischen Leitung⁹⁵.

Auch Bober et al. sahen eine intermittierende Hypoxie als Risikofaktor für VHF. Am Rattenmodell untersuchten sie die Auswirkungen einer Hypoxie auf die atriale Elektrophysiologie und Arrhythmie-Vulnerabilität und beobachteten die Rolle von autonomen Prozessen bei der Entstehung von VHF⁹⁷. Sie konnten zeigen, dass eine Steigerung der atrialen Vulnerabilität und eine effektive Vorhofrefraktärzeit-Verkürzung durch cholinergen Agonisten bei hypoxischen Ratten mit der Empfindlichkeit gegenüber parasymphathischer Aktivierung übereinstimmen⁹⁷.

Tierexperimentelle Studien beschreiben auch einen möglichen Zusammenhang zwischen der Entstehung von VHF und einer Hyperkapnie. In einer Studie an Schafen von Stevenson et al. konnte gezeigt werden, dass Hyperkapnie einen Anstieg der atrialen Refraktärzeit und Verlangsamung der atrialen Leitungszeit bewirkt, was mit einer erhöhten Vulnerabilität für Arrhythmien erhöhen kann⁹⁶.

In einer humanen Arbeit wird diskutiert, dass Hypoxämie und Hyperkapnie mit Schwankungen des intrathorakalen Drucks und der kardialen Hämodynamik einhergehen können. Durch atriale Dehnung sowie Remodellierung des Vorhofs könne so ein Vorhofflimmern ausgelöst werden. Besonders eine Abnahme des pH-Wertes und die sich daraus resultierende Azidose durch Hyperkapnie könne den Effekt verstärken⁸².

5.2 Komorbiditäten

In der Analyse der Komorbiditäten zeigte sich eine erhöhte Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. manifester kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit AECOPD+VHF im Vergleich zu AECOPD+SR. Die Patienten waren im Durchschnitt älter und schwerer. Zudem konnten vermehrt eine koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Herzinsuffizienz beobachtet werden. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie war sowohl bei Patienten mit Vorhofflimmern als auch bei Patienten mit Sinusrhythmus hoch und stellte die häufigste Komorbidität dar. Im Vergleich der beiden Studiengruppen zeigte sich jedoch keine Signifikanz.

5.2.1 Koronare Herzkrankheit

Möglicherweise stellt die koronare Herzkrankheit eine entscheidende Verbindung zu der erhöhten Prävalenz von VHF bei Patienten mit COPD dar. Durch KHK verursachte Gefäßveränderungen führen zu einer erhöhten Prävalenz an koronaren Ischämien, welche die Entstehung von VHF triggern können⁹⁸. Bei akuter Exazerbation der COPD stellt Troponin als Marker einer myokardialen Ischämie einen Indikator für das Überleben der Patienten dar⁸¹. Sowohl Troponin als auch proBNP waren bei einer akuten Exazerbation erhöht und erlaubten eine Einschätzung der Prognose nach akuter COPD-Exazerbation. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit normalen Werten an Troponin T und NT-proBNP ein Jahr nach Exazerbation eine Überlebensrate von rund 90% hatten. Waren beide Parameter erhöht, betrug das kumulative Überleben nur noch 65%⁸¹. Donaldson et al. haben die Daten 25857 Patienten mit COPD untersucht. Das Risiko, einen Mykardinfarkt zu erleiden, war 1-5 Tage nach einer Exazerbation der COPD um den Faktor 2,27 erhöht⁷¹. In einer Studie von Pizarro et al. wurden Patienten mit AECOPD und erhöhtem Troponin mittels Koronarangiographie untersucht. Bei 67% der Studienpopulation wurde eine KHK diagnostiziert, bei 39% war eine Revaskularisierung erforderlich. Bemerkenswert ist, dass die Diagnose der KHK bei 77% der Patienten mit koronarer Intervention neu war¹⁰⁰.

Brekke et al. betont, dass Patienten mit einer akuten Exazerbation an zahlreichen undiagnostizierten Komorbiditäten leiden und die Prognose sich dadurch zunehmend verschlechtert. Patienten mit erhöhten Troponinspiegeln leiden häufig an einer KHK⁶⁹. Brekke et al. entwickelten einen Score zur Vorhersage eines Mykardinfarktes bei Patienten mit AECOPD (CII-Score; Cardiac Infarction Injury Score). Die Idee beruht auf dem Wissen,

dass nur etwa 1/3 der Infarkte während der Exazerbation überhaupt entdeckt werden. Ein CIIS ≥ 20 weist dabei auf ein um den Faktor 1,52 erhöhtes Risiko hin. Den Patientencharakteristika seiner Studie ist zu entnehmen, dass 18% der Patienten mit einem Score ≥ 20 ein VHF zeigten, während es bei den Patienten mit einem Score < 20 nur 8% waren ¹⁰¹.

5.2.2 Metabolisches Syndrom

Der Begriff metabolisches Syndrom bezeichnet die Kombination von gestörtem Kohlenhydratstoffwechsel (Diabetes mellitus), arterieller Hypertonie, Dyslipoproteinämie und abdomineller Adipositas. Es wird heute neben dem Rauchen als einer der entscheidenden Risikofaktoren für Erkrankungen der arteriellen Gefäße, insbesondere der koronaren Herzkrankheit, betrachtet. Untersucht man die Patienten mit verifizierter KHK auf das Vorhandensein eines metabolischen Syndroms, so findet es sich bei 89,3 % der Patienten ¹⁰². Die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei COPD-Patienten ist hoch und liegt in einer Studie aus Deutschland bei fast 50% ¹⁰³. In einer Studie von Marquis lag die Gesamtprävalenz an metabolischem Syndrom bei Patienten mit COPD bei 21%. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz bei steigender GOLD-Stufe (III, IV) um jeweils 10% abfiel ¹⁰⁴. Diez-Mangano konnte bei 375 Patienten mit COPD mit oder ohne eines metabolischen Syndroms zeigen, dass Patienten mit metabolischem Syndrom mehr Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Osteoporose, KHK und Herzinsuffizienz aufwiesen ¹⁰⁵.

Bezüglich eines Diabetes mellitus konnte zudem gezeigt werden, dass sich sowohl die Hospitalisierungsdauer als auch die Mortalität bei stationär aufgenommenen AECOPD-Patienten mit koexistentem Diabetes mellitus erhöht ⁷⁴⁻⁷⁶.

5.2.3 Herzinsuffizienz

Chronische Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern sind zwei häufige Krankheiten, die mit erheblicher Morbidität und Mortalität verbunden sind ^{106,107}. Es ist bekannt, dass Patienten mit Herzinsuffizienz und begleitendem Vorhofflimmern höhere Krankenhausaufnahme- und Mortalitätsquoten haben, unabhängig davon, welche Krankheit zuerst auftritt ^{108,109}. Zusätzlich wird die Prävalenz von Vorhofflimmern durch die Schwere der Herzinsuffizienz (NYHA) bestimmt ¹¹⁰. Zudem liegt bei jedem dritten Herzinsuffizienzpatienten zeitgleich eine obstruktive Ventilationsstörung vor ¹¹¹. Diese Koinzidenz bereitet nicht nur diagnostische

Schwierigkeiten, sondern ist auch mit einer erheblich schlechteren Prognose vergesellschaftet (5-Jahres-Überleben 31 % vs. 71 %) ¹¹².

Die Prävalenz von Herzinsuffizienz bei Patienten mit stabiler COPD wird in der Literatur zwischen 7,2%-31,3% angegeben ^{41,43,46,113-115}. In einer großen amerikanischen Studie mit fast 46.000 Patienten wurde in einem 4 Jahres Follow-Up eine Prävalenz von 7,2% bei Patienten mit COPD vs. 0,9 % bei Patienten ohne COPD angegeben ⁴¹. In der ECLIPSE-Studie wurde eine Prävalenz von 10% beobachtet ⁸⁸. Untersuchungen von Curkendall und Mapel errechneten Prävalenzen von 19% und 24,4% für eine Herzinsuffizienz bei Patienten mit COPD ^{43,113}.

Bei einer COPD wird eine Herzinsuffizienz häufig als Folge der Lungenerkrankung verstanden und somit als Rechtsherzinsuffizienz interpretiert. Die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie ist bereits beim alleinigen Vorliegen einer COPD mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Das 5-Jahres-Überleben von 36 % wird dabei stärker von der Hämodynamik als von ventilatorischen Parametern negativ beeinflusst ¹¹⁶. In einer Studie von Terzano war das relative Risiko (RR) für die Entwicklung von Rechtsherzinsuffizienz bei COPD-Patienten 4,5-mal höher als das der Kontrollpersonen ¹¹⁷.

Es liegen Ergebnisse vor, die einen möglichen Zusammenhang zwischen der Struktur, Größe und Funktion des rechten Vorhofes und dem Auftreten von VHF zeigten ^{118,119}. Studien lieferten Hinweise darauf, dass Patienten mit COPD und pulmonaler Hypertonie an einer hämodynamisch relevanten Überbelastung des rechten Ventrikels litten. Durch eine daraus resultierende rechtsventrikuläre Hypertrophie und einem erhöhten Fibrosierungsgrad des Vorhofmyokards nahm die diastolische Funktion ab und der rechte Ventrikel dehnte sich aus ^{118,120}. Zudem konnte eine verzögerte rechtsatriale Überleitungszeit durch die hämodynamische Überbelastung aufgezeigt werden ¹²¹. Als Resultat dieser hämodynamischen, strukturellen und elektrophysiologischen Veränderungen konnte eine erhöhte Vulnerabilität für Vorhofflimmern festgestellt werden ¹²¹. Dabei erschien eine geschwächte RV-Funktion als stärkster Prädiktor für das Auftreten von Vorhofflimmern ¹²².

Mechanistisch lässt sich das Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit COPD auch durch eine koexistente Linksherzerkrankung erklären. Bei etwa einem von fünf COPD-Patienten ist nach umfassender kardiologischer Aufarbeitung mit einer bis dato nicht

diagnostizierten Linksherzinsuffizienz zu rechnen¹²³. In einer prospektiven Studie, in die 135 Patienten mit AECOPD eingeschlossen wurden, lag die Prävalenz für eine linksventrikuläre Dysfunktion bei 47,7%.¹²⁴ Auch die Prävalenz einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels bei COPD-Patienten ist nicht zu unterschätzen¹²⁵. Je nach Studienpopulation und Echokardiographie-Methoden variiert die Prävalenz zwischen 4-32%¹²⁶⁻¹³⁰. In der Literatur wird eine interessante Erklärung für das Auftreten einer diastolischen Dysfunktion bei Patienten mit häufigen COPD-Exazerbationen beschrieben. Vermutet wird ein Anstieg des rechtsventrikulären Volumens und Drucks im Rahmen der COPD Exazerbation. Dies soll zu einer Septumverschiebung in Richtung des linken Ventrikels und einem erhöhten intrathorakalen Druck führen, wodurch wiederum die Füllung des linken Ventrikels und somit die diastolische Funktion beeinträchtigt wird^{125,131,132}.

Die Zusammenschau der Ergebnisse liefert Hinweise darauf, dass hämodynamische und strukturelle Veränderungen am linken sowie am rechten Herzen in der Lage sind, ein VHF auszulösen und aufrecht zu erhalten. Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, KHK und Ischämien können das Entstehen dieser Arrhythmien noch verstärken und zudem die Krankenhausaufenthaltsdauer und die Mortalität erhöhen.

5.2.4 Multimorbidität

Angesichts der demografischen Entwicklung und der damit einhergehenden deutlichen Zunahme von chronischen Erkrankungen gewinnen die Konzepte von Komorbidität und Multimorbidität an Bedeutung. Unter Multimorbidität fasst man im Allgemeinen das gleichzeitige, parallele Auftreten von zwei oder mehr Erkrankungen oder Krankheitszuständen in ein und derselben Person zusammen^{33,133,134}.

Allerdings gibt es in der Literatur keine standardisierte Definition. Multimorbidität ist ein komplexes Phänomen mit einer potenziell unüberschaubaren Zahl an Kombinationsmöglichkeiten von Krankheiten mit teils unklaren Auswirkungen. Insgesamt kann Multimorbidität als ein eigenes Krankheitsbild mit möglichen eigenständigen Pathophysiologien charakterisiert werden¹³³.

Demgegenüber prägten Feinstein und Valderas den Begriff der Komorbidität. Sie gingen davon aus, dass alle bei einem Patienten zusätzlich zu einer bestimmten betrachteten Haupt- oder Indexerkrankung vorliegenden Gesundheitsprobleme den Krankheitsverlauf und die

Prognose dieses Patienten beeinflussen^{135,136}. Anders als bei der Komorbidität wird bei der Multimorbidität keine bestimmte Erkrankung vorrangig betrachtet^{134,136}. Bislang konnte kein wissenschaftlicher Konsens erzielt werden, der die besondere Belastung bei einer Mehrfacherkrankung darstellen konnte. Aber es besteht kein Zweifel daran, dass das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Gesundheitsprobleme von hoher sozialmedizinischer und gesundheitsökonomischer Bedeutung ist^{137,138}.

Die Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit COPD wird zunehmend wahrgenommen. Doch ob es sich dabei um Komorbiditäten oder Multimorbiditäten handelt, kann anhand der aktuellen Literatur nur als Theorie diskutiert werden.

5.2.5 Cluster

Verschiede Studien berichten über die Unterschiede zwischen COPD Patienten mit metabolischen und kardiovaskulären Komorbiditäten und COPD Patienten ohne nachweisbare Komorbiditäten^{139,140}. Garcia-Aymerich et al. entwickelte eine Einteilung der COPD Patienten in ein Cluster-System. Er betitelte die Gruppe der COPD Patienten mit metabolischen und kardiovaskulären Komorbiditäten als Patienten mit einer „systemischen COPD“. Charakterisiert wurden diese Patienten durch einen höheren BMI, hohe Raten an Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz sowie häufige ischämische Ereignisse. Sie zeigten zudem ein höheres Niveau an Dyspnoe und präsentierten sich in einem schlechteren gesundheitlichen Zustand als Patienten mit derselben Atemflusslimitation aber weniger/keinen kardiovaskulären und metabolischen Komorbiditäten. Es fiel auf, dass diese Patientengruppe eine höhere Hospitalisierungsrate und Langzeitmortalität hatte¹⁴⁰.

Diese Ergebnisse überschneiden sich mit denen von Burgel und Kollegen. Er zeigte in seiner Studie, dass Patienten mit Übergewicht, Diabetes mellitus und kardiovaskulären Komorbiditäten an einer größeren Symptomlast und einer höheren Exazerbationsrate litten. Diese Patienten waren im Durchschnitt älter¹⁴¹.

Vanfleteren et al. weiteten das Konzept der Clusterbildung bei COPD Patienten noch weiter aus. In ihrer Publikation wurden 5 Gruppen von COPD Patienten vorgestellt. Die erste Gruppe hatte eine große Zahl an kardiovaskulären Komorbiditäten. Davon abzugrenzen war eine weitere Gruppe bezeichnet als „metabolisches Cluster“ mit Adipositas, Arteriosklerose,

Dyslipidemie und einem hohen Herzinfarkttrisiko. Die Patienten der „kachektischen Gruppe“ litten an Emphysembildung, Muskelabbau und Osteoporose. Besonders viele Frauen wurden diesem Cluster zugeteilt. Eine weitere Gruppe bestand aus zumeist jungen Patienten ohne Komorbiditäten und eine fünfte Gruppe aus Patienten mit einer großen Zahl an psychischen Komorbiditäten³⁵. Orientiert man sich an Vanfleteren's Modell der Clusterbildung kann man die Patienten unserer Studiengruppe sowohl dem metabolischen Cluster (erhöhter BMI, fortgeschrittenes Alter), als auch dem kardiovaskulären Cluster (kardiovaskuläre Komorbiditäten) zuordnen.

5.2.6 Symptomüberlappung

Häufige Ursache einer akuten Atemnot ist eine akute Herzinsuffizienz oder eine Lungenerkrankung¹⁴². Es könnte vermutet werden, dass mit einfachen diagnostischen Mitteln zwischen einer kardialen und einer nicht kardialen Atemnot in der täglichen Praxis unterschieden werden kann. Eine systematische Untersuchung zeigt jedoch, dass es keine klinischen Symptome gibt, die eindeutig die eine oder die andere Diagnose zulassen¹⁴³. Überlappende Symptome wie Dyspnoe oder thorakale Schmerzen stellen eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar und erfordern eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit. Eine deutschsprachige Leitlinie für das Management einer akuten oder chronischen Dyspnoe existiert bisher nicht.

Studien wie die von Beghe et al. sehen ein großes Problem in der Symptomüberlappung. Sowohl Patienten mit AECOPD als auch Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, Arrhythmien und ischämischen Herzerkrankungen leiden an Dyspnoe und/oder Husten. Rein klinisch sind sie nur schwer voneinander zu trennen. Es sind weiterführende apparative Untersuchungen wie EKG, Echokardiographie oder Biomarker wie NT-proBNP und Troponin erforderlich, um die verschiedenen Krankheitsbilder voneinander zu differenzieren⁶⁸. Auch unsere Studienpatienten ließen sich nicht durch die klinische Symptomatik unterscheiden. Beide Studiengruppen präsentierten sich mit vergleichbaren Symptomen wie Luftnot, Husten, Thoraxschmerz, Palpitationen und peripheren Ödemen in der Notaufnahme. Anhand dieser Symptome war es nicht möglich Patienten mit einem zusätzlichen VHF zu identifizieren.

5.2.7 EKG

Zu den typischen EKG-Veränderungen einer COPD als Zeichen der Rechtsherzbelastung gehören eine p-Achse über 60° und eine Rechtsabweichung der elektrischen QRS-Achse. Auch Zeichen einer rechtventrikulären Hypertrophie wie eine hohe R-Amplitude sind möglich. Die Abweichung der p-Achse nach rechts ($>60^\circ$) korreliert dabei mit der FEV₁ und dem GOLD-Stadium¹⁴⁴. Darüber hinaus beschrieben Vanfleteren et al. ein signifikant häufigeres Auftreten von ischämieähnlichen Veränderungen in den EKGs von Patienten mit COPD. Als ischämische Veränderungen wurden hier ST-Hebungen und -Senkungen, T-Wellen-Veränderungen sowie Linksschenkelblock gewertet. 21% der 593 Studienteilnehmer mit COPD wiesen ischämietypische EKG-Veränderungen auf. COPD-Patienten mit ischämischen EKG-Veränderungen waren durch eine stärkere Dyspnoe, eine geringe Belastbarkeit und eine stärkere systemische Inflammation im Vergleich zu COPD Patienten ohne ischämietypische EKG-Veränderungen assoziiert, während die FEV₁ vergleichbar war¹⁴⁵.

Unsere Auswertungen ergaben, dass die Patienten der Studiengruppe mit VHF eine signifikant längere frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc-Zeit) aufwiesen. In einer Studie von Mandyam et al. (ARIC Studie) wurde das QTc-Intervall im Zusammenhang mit dem Auftreten von VHF genauer untersucht. Es konnte ein fast 2-fach erhöhtes Risiko für VHF bei verlängertem QTc-Intervall festgestellt werden. Das QTc-Intervall spiegelt die ventrikuläre Repolarisation wieder und kann bei Verlängerung als Hinweis für das Auftreten von VHF gewertet werden^{146,147}.

5.2.8 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist aufgrund der Genauigkeit, Sicherheit und durch geringe Kosten ein sehr gutes Hilfsmittel zur kardialen Beurteilung der Patienten mit Dyspnoe, Husten und Thoraxschmerzen¹⁴⁸. Sie gehört in kardiologischen Abteilungen zum Goldstandard bei der Identifikation einer Herzinsuffizienz. Leider gehört diese Untersuchung in vielen pneumologischen Kliniken nicht zu den Routineuntersuchungen bei Patienten mit AECOPD¹⁴⁹. Die Untersuchung von COPD Patienten mit schwerer Luftnot gestaltet sich auch für einen erfahrenen Untersucher häufig sehr schwierig. Erfahrungsgemäß ist sie sehr untersucherabhängig und dazu bei Patienten aufgrund der schweren Dyspnoe nur schlecht durchführbar¹⁵⁰.

Die AECOPD wird häufig von einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion (LVSD) oder einer kardialen Dekompensation begleitet¹⁵⁰. Zur Vermeidung einer Fehldiagnose aufgrund überlappender Symptome und einer daraus resultierenden fehlerhaften Therapie bedarf es einer schnellen und sicheren Diagnosefindung. Die Echokardiographie eines der bevorzugten diagnostischen Instrumente zur Erkennung von LVSD gestaltet sich bei Patienten mit AECOPD aufgrund verfahrenstechnischer Probleme schwierig¹⁵⁰. Andere diagnostische Verfahrensweisen erreichen häufig keine signifikante Spezifität und Sensitivität¹⁵⁰. Darunter fallen die alleinige Bestimmung kardialer Biomarker wie NTproBNP/Troponin oder die Suche nach Hypertrophie Zeichen im EKG^{79,150,151}.

5.2.9 BNP

Die natriuretischen Peptide besitzen ihren primären Stellenwert im Ausschluss einer Herzinsuffizienz mit alters- und geschlechtsunabhängigen Grenzwerten für NT-pro-BNP („N-terminal pro-brain natriuretic peptide“) < 125 pg/ml und BNP < 35 pg/ml^{152,153}. In der Literatur ist die Datenlage bezüglich des prognostischen Markers BNP für kardiovaskuläre Erkrankungen und Herzinsuffizienz hoch. In einer Studie von Inoue et al. konnte ein signifikant verkürztes Zeitintervall bis zum Auftreten einer ersten Exazerbation in Abhängigkeit eines erhöhten BNP-Spiegels gezeigt werden. Zudem konnte eine vermehrte Exazerbationstendenz bei höheren BNP-Werten im Vergleich zur Gruppe mit Normwerten dargestellt werden⁷⁸. Darüber hinaus ist ein erhöhter BNP Wert bei akut exazerbierten COPD-Patienten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert^{72,73,79,80}. In einer Metaanalyse von Pavasini et al. aus 2017 konnte gezeigt werden, dass erhöhte NT-proBNP Werte bei Patienten mit COPD/AECOPD mit einer erhöhten Mortalität im Zusammenhang stehen (Hazard ratio bei COPD (HR): 2,87, p < 0,0001 und HR bei AECOPD: 3,34, p = 0,04)¹⁵⁴.

Es ist möglich, dass der NT-proBNP Wert bereits frühzeitig bei Patienten mit AECOPD ansteigt, auch wenn noch keine kardiovaskuläre Erkrankung diagnostiziert wurde¹⁵⁴. Eine NT-proBNP-Erhöhung wird als negativer Risikofaktor angesehen. Studien konnten zeigen, dass Patienten mit normalen NT-proBNP und Troponin T Werten eine geringere Mortalitätsrate aufweisen als Patienten mit erhöhten Werten¹⁵⁵. Die Erhöhung dieser laborchemischen Marker wird mit einem schlechteren Outcome wie längerer ICU-Aufenthaltsdauer und einer höheren 30-Tages Mortalität in Zusammenhang gebracht¹⁵⁵.

In anderen Studien konnten bei Patienten mit Vorhofflimmern erhöhte natriuretische Peptidspiegel im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus nachgewiesen werden ^{156,157}. Ebenso zeigten verschiedene Untersuchungen, dass natriuretische Peptide Prädiktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern sein können ¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ und mit der hämodynamischen Belastung korrelieren ¹⁶¹.

In unserer Studie hatten 74,3% aller akut exazerbierten COPD Patienten einen proBNP-Wert über 125 pg/ml: 96% der Patienten mit AECOPD+VHF und 72,9% der Patienten mit SR.

Aus der Diagnosenliste und/oder den Ergebnissen der Echokardiographie ermittelten wir hingegen nur eine Prävalenz für Herzinsuffizienz von 42% bei der Studiengruppe AECOPD+VHF vs. 13% bei der Gruppe mit SR.

Der für proBNP empfohlene Grenzwert in der Literatur beträgt 125pg/mL. Das BNP-Level wird unter Anderem durch das Vorliegen einer Herzinsuffizienz bzw. eines VHF modifiziert. Interessanterweise liegt bei Patienten ohne Herzinsuffizienz der proBNP-Wert höher, wenn diese Patienten an einem VHF leiden als bei Patienten ohne VHF. Dagegen kann bei Patienten mit Herzinsuffizienz anhand des BNP-Wertes nicht zwischen Patienten mit oder ohne zusätzlichem VHF unterschieden werden^{162,163}. Daten zu klinischen Ergebnissen und zur Rolle erhöhter BNP-Werte bei COPD sind begrenzt ¹⁶⁴. In einer Studie mit 69 Patienten, die mit Dyspnoe und chronischem Cor pulmonale aufgenommen wurden, wurden BNP-Werte retrospektiv untersucht. COPD (40,6%) und die durch Tuberkulose zerstörte Lunge (TDL, 27,5%) waren dabei die Hauptursachen für ein chronisches Cor pulmonale ¹⁶⁴. Der BNP-Wert galt dabei als wichtigster Vorhersagewert für eine Wiederaufnahme ins Krankenhaus. Patienten mit einem Cut-off-Wert über 709,1 pg/ml hatten ein deutlich erhöhtes Risiko für eine stationäre Wiederaufnahme. Die Fläche unter der Kurve (AUC) betrug dabei 0,788 (95%-Konfidenzintervall, 0,673–0,904), die Sensitivität betrug 80,6% und die Spezifität lag bei 77,4%. Zusammenfassend wurde festgehalten, dass bei Patienten mit hohen BNP-Spiegeln eine intensive Behandlung und ein engmaschiges Follow-up erforderlich zu sein scheint ¹⁶⁴.

In unserer Studie ist der Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität bei der Messung des proBNP-Wertes in der ROC-Kurve (siehe Abschnitt 4.6.8) dargestellt. Die area under the curve (AUC) hierfür ergab einen Wert mit 0,82. Bei unserer Auswertung zeigte sich, dass ein als Cut-off definierter Wert von 400,7 pg/ml mit einer Sensitivität von 72% und einer Spezifität von 79,0% ein VHF bei den Patienten mit AECOPD diagnostizieren konnte.

6 Stärken und Schwächen der Studie

Zu den Stärken dieser Studie zählt die ausführliche kardiale Charakterisierung eines primär pneumologischen Patientenkollektivs. Dazu zählen die Bestimmung der proBNP- sowie Troponinwerte, die Durchführung einer Echokardiographie und eines 6-Minutengehtests sowie die detaillierte Erfassung der Komorbiditäten und der Medikamente.

Zu den Schwächen gehören der monozentrische Charakter der Studie sowie das retrospektive Studiendesign. Daraus könnte sich ein Selektionsbias ergeben. Im Gegensatz zu randomisierten kontrollierten Studien wird hierbei die Gruppe der betrachteten Personen nicht nach dem Zufallsprinzip zusammengestellt, wodurch die Ergebnisse theoretisch in eine bestimmte Richtung gelenkt sein könnte. Das retrospektive Studiendesign bedingt, dass eine gewisse Unvollständigkeit verschiedener Studienparameter, z.B. Echokardiographie oder Troponin besteht. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Da die Studie nicht interventionell war, kann sie der Bildung von Hypothesen dienen aber keine tatsächlichen Kausalzusammenhänge liefern. Sie sind Grundlage für die Planung einer prospektiven interventionellen Studie zum Management kardialer Komorbiditäten bei Patienten mit AECOPD.

7 Klinische Bedeutung und Ausblick

Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit waren die Ergebnisse der Etablierung des DECAF-Scores. Der DECAF-Score berücksichtigt die 5 stärksten Mortalitätsprädiktoren bei COPD-Exazerbationen: die Atemnot am besten Tag der letzten 3 Monate, Eosinopenie, Konsolidierung in der Bildgebung, Azidose und Vorhofflimmern. Für jeden dieser Prädiktoren wird ein Punkt vergeben. Bei schwerer Dyspnoe werden zwei Punkte angerechnet^{83,84}. Der DECAF-Wert ist ein robuster Prädiktor für die Mortalität bei einer stationären Aufnahme aufgrund einer akuten Exazerbation. Die Validierung bestätigt, dass der Score verallgemeinerbar ist und helfen kann, die Patienten zu identifizieren, die potenziell rasch wieder ambulant versorgt werden können (DECAF 0-1) und diejenigen, die aufgrund eines erhöhten Mortalitätsrisikos möglicherweise einer Eskalation der Therapie bedürfen oder frühzeitig palliativ versorgt werden müssen (DECAF 3-6)^{83,84}. Vorhofflimmern war in der ersten internen Validierung einer der 5 stärksten Prädiktoren für die Krankenhausmortalität, die Odds Ratio betrug 2,66⁸³. In der Publikation von Steer et al. konnte gezeigt werden, dass nur 10% der Patienten mit AECOPD, die nach Behandlung entlassen werden konnten, ein VHF hatten, während 26% der Patienten, die während des stationären Aufenthaltes verstarben, an einem VHF litten ($p < 0,001$). Der Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen war hoch signifikant. Daher wurde Vorhofflimmern als einer der stärksten Prädiktoren für die Krankenhaus-Mortalität gewertet.

Die Herzrhythmusstörung VHF ist dabei jedoch möglicherweise Ausdruck eines komplexeren Zusammenhangs mit der Präsenz weiterer Komorbiditäten. Es steht für die sichtbare Spitze eines Eisberges, unter dessen Oberfläche sich zahlreiche Risikofaktoren und Prädiktoren verbergen (Abbildung 21). Diese scheinen beim Auftreten von Vorhofflimmern die Mortalität und Morbidität zu erhöhen.

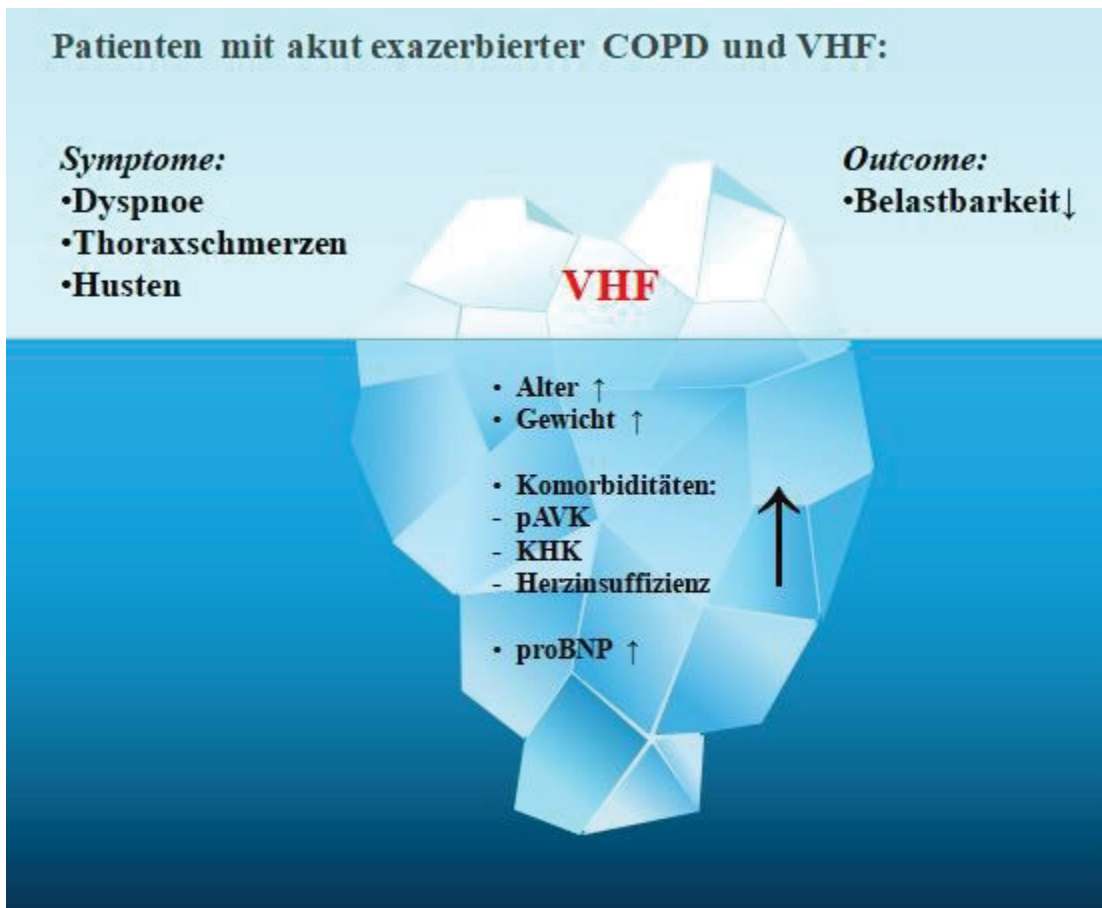


Abb. 20: Darstellung von Vorhofflimmern als Spitze eines Eisberges bei Patienten mit AECOPD

Symptome wie Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Husten sowie eine Einschränkung der Belastbarkeit stellen nur die Spitze des Eisberges bei Patienten mit AECOPD+VHF dar. Unter der Oberfläche leiden die Patienten zusätzlich an einer Vielzahl von Komorbiditäten, sind älter und schwerer und haben einen erhöhten proBNP Wert.

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; KHK: koronare Herzkrankheit; proBNP: pro brain natriuretic peptid

Bei 26% unseres Studienkollektivs konnte ein VHF in der Anamnese ermittelt werden. Die Rhythmusstörung ist für den behandelnden Arzt durch ein EKG leicht zu ermitteln, doch ist sie Ausdruck eines größeren Problems. Unter der Oberfläche lassen sich bei genauerer Betrachtung noch weitere Probleme identifizieren.

Symptome wie Dyspnoe, Husten und Thoraxschmerzen können sowohl Ausdruck einer Exazerbation darstellen, werden aber auch von Patienten mit kardialen Problemen beschrieben. Das Problem der Überlappung der beschriebenen Symptome, begegnet uns tagtäglich in der Notaufnahme und erschwert die Diagnosestellung erheblich.

Wir konnten in unserer Studie erkennen, dass die Patienten mit AECOPD und VHF in der Regel unter multiplen Begleiterkrankungen leiden. Insbesondere kardiovaskuläre Komorbiditäten beeinflussen die Morbidität und Mortalität dieser Patienten. Zunehmend kommt es in der Literatur zur Identifikation komplexer kardiorespiratorischer Wechselwirkungen, die nicht alleine durch gemeinsame Risikofaktoren wie Tabakkonsum oder Adipositas erklärt werden können¹⁴². Zudem stellt die bereits erläuterte Multimorbidität eine große Herausforderung für unser Gesundheitssystem dar, das überwiegend auf die Behandlung einzelner eigenständiger Erkrankungen ausgerichtet ist. Aktuelle Leitlinien beziehen sich dennoch überwiegend auf das Management der individuellen Erkrankung.

Durch die in der Literatur beschriebene erhöhte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit AECOPD+VHF betrachten wir das Thema als sehr aktuell und wichtig. Als wichtig erachten wir eine bessere und schnellere Identifikation der Patienten mit zusätzlichen kardiovaskulären Komorbiditäten wie VHF bereits in der Notaufnahme. Oberstes Ziel sollte es sein, keinen Patienten mit AECOPD zu übersehen, der zusätzlich auch kardial betroffen ist. Ziel für zukünftige Studien ist, einen Algorithmus für eine Risikostratifizierung für das Vorliegen von kardialen Komorbiditäten zu entwickeln. Günstige und schnelle Maßnahmen, die bereits Hinweise liefern können, sind das EKG und die Betrachtung der Laborparameter Troponin und BNP.

Patient mit Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Husten bei Verdacht auf akut exazerbierte COPD →



Abb. 21: Darstellung eines wünschenswerten Vorgehens in der Notaufnahme bei Patienten mit Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Husten bei Verdacht auf AECOPD

HF: Herzfrequenz; RR: Blutdruck; SO₂: Sauerstoffsättigung; AF: Atemfrequenz; BB: Blutbild; proBNP: pro brain natriuretic peptid; O₂: Sauerstoff; EKG: Elektrokardiogramm; VHF: Vorhofflimmern; QTc-Zeit: frequenzkorrigierte QT-Zeit; NIV: Nicht-invasive Beatmung; 6MGT: 6-Minutengehtest

8 Literaturverzeichnis

- 1 World Health Organization. World Health Statistics. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS08_Full.pdf 2008.
- 2 Murray, CJL, Lopez, AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020. Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 1997; 349:1498–1504.
- 3 Adeloye, D, Chua, S, Lee, C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence. Systematic review and meta-analysis. *Journal of global health* 2015; 5:20415.
- 4 Terzano, C, Conti, V, Di Stefano, F, et al. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD. Results from a longitudinal study. *Lung* 2010; 188:321–329.
- 5 Valderas, JM, Starfield, B, Sibbald, B, et al. Defining comorbidity. Implications for understanding health and health services. *Annals of family medicine* 2009; 7:357–363.
- 6 Maclay, JD, Macnee, W. Cardiovascular disease in COPD. Mechanisms. *Chest* 2013; 143:798–807.
- 7 Barnes, PJ, Celli, BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *The European respiratory journal* 2009; 33:1165–1185.
- 8 Almagro, P, Cabrera, FJ, Diez, J, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. The EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest* 2012; 142:1126–1133.
- 9 Sin, D. D., Wu, L. and Man, S. F. 2005. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 127 (6), 1952-59; 2005.
- 10 Rodriguez-Manero, M, Lopez-Pardo, E, Cordero, A, et al. A prospective study of the clinical outcomes and prognosis associated with comorbid COPD in the atrial fibrillation population. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2019; 14:371–380.
- 11 Goudis, CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation. An unknown relationship. *Journal of cardiology* 2017; 69:699–705.
- 12 GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017. Im Internet: www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html.
- 13 Russell, R, Biswas, N. Management of Exacerbation of COPD. *Acute medicine* 2008; 7:21–27.
- 14 Brunekreef, B, Holgate, ST. Air pollution and health. *The Lancet* 2002; 360:1233–1242.

- 15 Sethi, S, Murphy, TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000. A state-of-the-art review. *Clinical microbiology reviews* 2001; 14:336–363.
- 16 Hericks, B. An overview of alpha-1 antitrypsin deficiency 2007.
- 17 Koehler, U, Greulich, T, Gross, V, et al. Telemonitoring in patients with COPD and acute exacerbations. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2013; 138:837–841.
- 18 Barnes, PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacological reviews* 2004; 56:515–548.
- 19 Barnes, PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016; 138:16–27.
- 20 Vogelmeier, CF, Criner, GJ, Martinez, FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Respirology (Carlton, Vic.)* 2017; 22:575–601.
- 21 Domej, W, Oettl, K, Renner, W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2014; 9:1207–1224.
- 22 Hogg, JC, McDonough, JE, Gosselink, JV, et al. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? *Proceedings of the American Thoracic Society* 2009; 6:668–672.
- 23 Pauwels, RA, Buist, AS, Ma, P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respiratory care* 2001; 46:798–825.
- 24 Mannino, DM, Thorn, D, Swensen, A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *The European respiratory journal* 2008; 32:962–969.
- 25 Geldmacher, H, Biller, H, Herbst, A, et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2008; 133:2609–2614.
- 26 Seemungal, TA, Donaldson, GC, Paul, EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998; 157:1418–1422.
- 27 Hurst, JR. The rhythm of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Journal of clinical epidemiology* 2010; 63:1285–1286.

- 28 Hoogendoorn, M, Hoogenveen, RT, Rutten-van Molken, MP, et al. Case fatality of COPD exacerbations. A meta-analysis and statistical modelling approach. *The European respiratory journal* 2011; 37:508–515.
- 29 Suissa, S, Dell'Aniello, S, Ernst, P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease. Severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; 67:957–963.
- 30 Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exazerbations and mortality in patients with chronic obstructive pumonary disease 2005.
- 31 Decramer, M, Janssens, W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *The Lancet. Respiratory medicine* 2013; 1:73–83.
- 32 Menzin, J, Boulanger, L, Marton, J, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a U.S. Medicare population. *Respiratory medicine* 2008; 102:1248–1256.
- 33 Negewo, NA, Gibson, PG, McDonald, VM. COPD and its comorbidities. Impact, measurement and mechanisms. *Respirology (Carlton, Vic.)* 2015; 20:1160–1171.
- 34 Starfield, B. Threads and yarns. Weaving the tapestry of comorbidity. *Annals of family medicine* 2006; 4:101–103.
- 35 Vanfleteren, LEGW, Spruit, MA, Groenen, M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013; 187:728–735.
- 36 Worth, H, Buhl, R, Criece, C-P, et al. The 'real-life' COPD patient in Germany. The DACCORD study. *Respiratory medicine* 2016; 111:64–71.
- 37 Brown, JP, Martinez, CH. Chronic obstructive pulmonary disease comorbidities. *Current opinion in pulmonary medicine* 2016; 22:113–118.
- 38 MacDonald, MI, Shafuddin, E, King, PT, et al. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet. Respiratory medicine* 2016; 4:138–148.
- 39 Jorres, RA, Welte, T, Bals, R, et al. Systemic manifestations and comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their effect on clinical state and course of the disease--an overview of the cohort study COSYCONET. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2010; 135:446–449.
- 40 Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD 2005.

- 41 Sidney, S, Sorel, M, Quesenberry, CP, JR, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality. Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005; 128:2068–2075.
- 42 Mullerova, H, Agusti, A, Erqou, S, et al. Cardiovascular comorbidity in COPD. Systematic literature review. *Chest* 2013; 144:1163–1178.
- 43 Mapel, DW, Dedrick, D, Davis, K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991-1999. *COPD* 2005; 2:35–41.
- 44 Chen, W, Thomas, J, Sadatsafavi, M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Respiratory medicine* 2015; 3:631–639.
- 45 Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease; *Eur Respir J.* 2003 Feb;21(2):347-60. Review.
- 46 Finkelstein, J, Cha, E, Scharf, SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2009; 4:337–349.
- 47 Portegies, MLP, Lahousse, L, Joos, GF, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. The Rotterdam Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016; 193:251–258.
- 48 Feary, JR, Rodrigues, LC, Smith, CJ, et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke. A comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010; 65:956–962.
- 49 Barr, RG, Celli, BR, Mannino, DM, et al. Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with COPD. *The American journal of medicine* 2009; 122:348–355.
- 50 Yin, H-L, Yin, S-Q, Lin, Q-Y, et al. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. A meta-analysis. *Medicine* 2017; 96:e6836.
- 51 Miller, J, Edwards, LD, Agusti, A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respiratory medicine* 2013; 107:1376–1384.
- 52 Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Heart failure in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Dtsch Med Wochenschr.* 2008 Apr;133(14):717-9. doi: 10.1055/s-2008-1067313. Review. German; 2008.

- 53 Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, Hoes AW. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J*. 2005 Sep;26(18):1887-94. Epub 2005 Apr 28; 2005.
- 54 Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 16;49(2):171-80. Epub 2006 Dec 29. Review; 2007.
- 55 Griffo, R, Spanevello, A, Temporelli, PL, et al. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients. Evidence from SUSPIRIUM, a multicentre Italian survey. *European journal of preventive cardiology* 2017; 24:567–576.
- 56 Fuster, RG, Argudo, JAM, Albarova, OG, et al. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in coronary artery bypass grafting. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2006; 29:202–209.
- 57 Lahousse, L, Tiemeier, H, Ikram, MA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease. A comprehensive review. *Respiratory medicine* 2015; 109:1371–1380.
- 58 Konecny, T, Park, JY, Somers, KR, et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *The American journal of cardiology* 2014; 114:272–277.
- 59 Buch, P, Friberg, J, Scharling, H, et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *The European respiratory journal* 2003; 21:1012–1016.
- 60 Curkendall, SM, Lanes, S, Luise, C de, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *European journal of epidemiology* 2006; 21:803–813.
- 61 Johnston, AK, Mannino, DM, Hagan, GW, et al. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax* 2008; 63:599–605.
- 62 Li, J, Agarwal, SK, Alonso, A, et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2014; 129:971–980.

- 63 Shibata, Y, Watanabe, T, Osaka, D, et al. Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation. The Takahata study. *International journal of medical sciences* 2011; 8:514–522.
- 64 Johnson, LSB, Juhlin, T, Engstrom, G, et al. Reduced forced expiratory volume is associated with increased incidence of atrial fibrillation. The Malmo Preventive Project. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2014; 16:182–188.
- 65 Chahal, H, Heckbert, SR, Barr, RG, et al. Ability of Reduced Lung Function to Predict Development of Atrial Fibrillation in Persons Aged 45 to 84 Years (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Lung Study). *The American journal of cardiology* 2015; 115:1700–1704.
- 66 Owens, RC, JR, Nolin, TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation. *Pointes of interest. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006; 43:1603–1611.
- 67 van der Hooft, CS, Heeringa, J, Brusselle, GG, et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Archives of internal medicine* 2006; 166:1016–1020.
- 68 Beghe, B, Verduri, A, Roca, M, et al. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *The European respiratory journal* 2013; 41:993–995.
- 69 Brekke, PH, Omland, T, Holmedal, SH, et al. Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *The European respiratory journal* 2008; 31:563–570.
- 70 McAllister, DA, Maclay, JD, Mills, NL, et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *The European respiratory journal* 2012; 39:1097–1103.
- 71 Donaldson, GC, Hurst, JR, Smith, CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010; 137:1091–1097.
- 72 Chang, CL, Sullivan, GD, Karalus, NC, et al. Predicting early mortality in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using the CURB65 score. *Respirology (Carlton, Vic.)* 2011; 16:146–151.
- 73 Marcun, R, Sustic, A, Brguljan, PM, et al. Cardiac biomarkers predict outcome after hospitalisation for an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of cardiology* 2012; 161:156–159.

- 74 Baker, EH, Janaway, CH, Philips, BJ, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61:284–289.
- 75 Gudmundsson, G, Gislason, T, Lindberg, E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital. The role of treatment and co-morbidity. *Respiratory research* 2006; 7:109.
- 76 Wang, Y, Stavem, K, Dahl, FA, et al. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2014; 9:99–105.
- 77 Singanayagam, A, Schembri, S, Chalmers, JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society* 2013; 10:81–89.
- 78 Inoue, Y, Kawayama, T, Iwanaga, T, et al. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2009; 48:503–512.
- 79 Hoiseith, AD, Omland, T, Hagve, T-A, et al. NT-proBNP independently predicts long term mortality after acute exacerbation of COPD - a prospective cohort study. *Respiratory research* 2012; 13:97.
- 80 Medina, AM, Marteles, MS, Saiz, EB, et al. Prognostic utility of NT-proBNP in acute exacerbations of chronic pulmonary diseases. *European journal of internal medicine* 2011; 22:167–171.
- 81 Lee, MHS, Chang, CL, Davies, AR, et al. Cardiac dysfunction and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Internal medicine journal* 2013; 43:595–598.
- 82 Terzano, C, Romani, S, Conti, V, et al. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *European review for medical and pharmacological sciences* 2014; 18:2908–2917.
- 83 Steer, J, Gibson, J, Bourke, SC. The DECAF Score. Predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; 67:970–976.
- 84 Echevarria, C, Steer, J, Heslop-Marshall, K, et al. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2016; 71:133–140.
- 85 Durheim, MT, Holmes, DN, Blanco, RG, et al. Characteristics and outcomes of adults with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)* 2018; 104:1850–1858.

- 86 Ohlmeier, C, Mikolajczyk, R, Haverkamp, W, et al. Incidence, prevalence, and antithrombotic management of atrial fibrillation in elderly Germans. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2013; 15:1436–1444.
- 87 Schnabel, RB, Wilde, S, Wild, PS, et al. Atrial fibrillation. Its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Deutsches Arzteblatt international* 2012; 109:293–299.
- 88 Miller, J, Edwards, LD, Agustí, A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respiratory medicine* 2013; 107:1376–1384.
- 89 Agusti, A, Calverley, PMA, Celli, B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory research* 2010; 11:122.
- 90 Mannino, DM, Thorn, D, Swensen, A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *The European respiratory journal* 2008; 32:962–969.
- 91 Barr, RG, Bluemke, DA, Ahmed, FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *The New England journal of medicine* 2010; 362:217–227.
- 92 Vogel-Claussen, J, Schonfeld, C-O, Kaireit, TF, et al. Effect of Indacaterol/Glycopyrronium on Pulmonary Perfusion and Ventilation in Hyperinflated COPD Patients (CLAIM). A Double-Blind, Randomised, Crossover Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2019.
- 93 Hohlfeld, J, Biller, H, Hagedorn, I, et al. Ein neuartiges Studiendesign mit Magnetresonanz-Bildgebungsverfahren zur Untersuchung des Effekts der Indacaterol/Glycopyrronium Fixdosiskombination auf die kardiale Funktion bei COPD Patienten. *Die CLAIM-Studie. Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 2016; 70:P62.
- 94 Krause, PC, Inoue, H, Zipes, DP. Electrophysiologic alterations produced by hypoxia in the canine heart. *American heart journal* 1989; 117:550–561.
- 95 Lammers, WJ, Kirchhof, C, Bonke, FI, et al. Vulnerability of rabbit atrium to reentry by hypoxia. Role of inhomogeneity in conduction and wavelength. *The American journal of physiology* 1992; 262:H47-55.
- 96 Stevenson, IH, Roberts-Thomson, KC, Kistler, PM, et al. Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia. Implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea. *Heart rhythm* 2010; 7:1263–1270.

- 97 Bober, SL, Ciriello, J, Jones, DL. Atrial Arrhythmias and Autonomic Dysfunction in Rats Exposed to Chronic Intermittent Hypoxia. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 2018.
- 98 Dursunoglu, N, Dursunoglu, D, Yildiz, AI, et al. Severity of coronary atherosclerosis in patients with COPD. *The clinical respiratory journal* 2017; 11:751–756.
- 99 Chang, CL, Robinson, SC, Mills, GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011; 66:764–768.
- 100 Pizarro, C, Herweg-Steffens, N, Buchenroth, M, et al. Invasive coronary angiography in patients with acute exacerbated COPD and elevated plasma troponin. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2016; 11:2081–2089.
- 101 Brekke, PH, Omland, T, Smith, P, et al. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respiratory medicine* 2008; 102:1243–1247.
- 102 Sourij, H, Wascher, TC. Undiagnosed Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Patients with Diagnostic Coronary Angiography. *J Kardiol* 2004; 11: 317–21 2004; 2004.
- 103 Watz, H, Waschki, B, Kirsten, A, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD. Frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest* 2009; 136:1039–1046.
- 104 Marquis, K, Maltais, F, Duguay, V, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation* 2005; 25:226-32; discussion 233-4.
- 105 Díez-Manglano, J, Barquero-Romero, J, Almagro, P, et al. COPD patients with and without metabolic syndrome. Clinical and functional differences. *Internal and Emergency Medicine* 2014; 9:419–425.
- 106 McMurray, JJV, Adamopoulos, S, Anker, SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2012; 33:1787–1847.
- 107 Camm, AJ, Lip, GYH, Caterina, R de, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special

- contribution of the European Heart Rhythm Association. *European heart journal* 2012; 33:2719–2747.
- 108 Dries, DL, Exner, DV, Gersh, BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction. A retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. Journal of the American College of Cardiology* 1998; 32:695–703.
- 109 Wang, TJ, Larson, MG, Levy, D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality. *The Framingham Heart Study. Circulation* 2003; 107:2920–2925.
- 110 Maisel, WH, Stevenson, LW. Atrial fibrillation in heart failure. *Epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. The American journal of cardiology* 2003; 91:2D-8D.
- 111 Macchia, A, Rodriguez Moncalvo, JJ, Kleinert, M, et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *The European respiratory journal* 2012; 39:51–58.
- 112 Rusinaru, D, Saaidi, I, Godard, S, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure. *The American journal of cardiology* 2008; 101:353–358.
- 113 Curkendall, SM, DeLuise, C, Jones, JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Annals of epidemiology* 2006; 16:63–70.
- 114 Garcia Rodriguez, LA, Wallander, M-A, Tolosa, LB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in UK primary care. Incidence and risk factors. *COPD* 2009; 6:369–379.
- 115 Mullerova, H, Agusti, A, Erqou, S, et al. Cardiovascular comorbidity in COPD. *Systematic literature review. Chest* 2013; 144:1163–1178.
- 116 Seeger, W, Adir, Y, Barbera, JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62:D109-16.
- 117 Terzano, C, Romani, S, Gaudio, C, et al. Right heart functional changes in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *BioMed research international* 2014; 2014:596051.
- 118 Bilge, M, Eryonucu, B, Guler, N, et al. Right atrial appendage function in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation. *Japanese heart journal* 2000; 41:451–462.

- 119 Houltz, B, Johansson, B, Berglin, E, et al. Left ventricular diastolic function and right atrial size are important rhythm outcome predictors after intraoperative ablation for atrial fibrillation. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)* 2010; 27:961–968.
- 120 Cargill, RI, Kiely, DG, Lipworth, BJ. Adverse effects of hypoxaemia on diastolic filling in humans. *Clinical science (London, England : 1979)* 1995; 89:165–169.
- 121 Komiyama, K, Hojo, R, Fukamizu, S, et al. Prevalence and electrophysiological characteristics of typical atrial flutter in patients with atrial fibrillation and chronic obstructive pulmonary disease. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2013; 15:1777–1783.
- 122 Majos, E, Dabrowski, R, Szwed, H. The right ventricle in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Cardiology journal* 2013; 20:220–226.
- 123 Rutten, FH, Cramer, M-JM, Grobbee, DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *European heart journal* 2005; 26:1887–1894.
- 124 Almagro, P, Calbo, E, Ochoa de Echaguïen, A, et al. Mortality After Hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121:1441–1448.
- 125 Boussuges, A, Pinet, C, Molenat, F, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000; 162:670–675.
- 126 Farouk, H, Albasmi, M, El Chilali, K, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Impact of methods of assessment. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)* 2017; 34:359–364.
- 127 Vizza, CD, Lynch, JP, Ochoa, LL, et al. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998; 113:576–583.
- 128 Render, ML, Weinstein, AS, Blaustein, AS. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995; 107:162–168.
- 129 Funk, G-C, Lang, I, Schenk, P, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest* 2008; 133:1354–1359.

- 130 Caram, LMdO, Ferrari, R, Naves, CR, et al. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2013; 68:772–776.
- 131 Tutar, E, Kaya, A, Gulec, S, et al. Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in chronic cor pulmonale. *The American journal of cardiology* 1999; 83:1414-7, A9.
- 132 Abusaid, GH, Barbagelata, A, Tuero, E, et al. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgraduate medicine* 2009; 121:76–81.
- 133 van den Akker, M, Buntinx, F, Roos, S, et al. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *Journal of clinical epidemiology* 2001; 54:675–679.
- 134 van den Akker, M, Buntinx, F, Metsemakers, JF, et al. Multimorbidity in general practice. Prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *Journal of clinical epidemiology* 1998; 51:367–375.
- 135 Feinstein, AR. THE PRE-THERAPEUTIC CLASSIFICATION OF CO-MORBIDITY IN CHRONIC DISEASE. *Journal of chronic diseases* 1970; 23:455–468.
- 136 Valderas, JM, Starfield, B, Sibbald, B, et al. Defining comorbidity. Implications for understanding health and health services. *Annals of family medicine* 2009; 7:357–363.
- 137 Gensichen, J, Muth, C, Butzlaff, M, et al. The future is chronic. German primary care and the Chronic Care Model--The comprehensive principles in the proactive treatment of the chronically ill. *Zeitschrift fur arztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 2006; 100:365–374.
- 138 Scheidt-Nave, C, Richter, S, Fuchs, J, et al. Challenges to health research for aging populations using the example of "multimorbidity". *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2010; 53:441–450.
- 139 Burgel, P-R, Paillasseur, J-L, Roche, N. Identification of Clinical Phenotypes Using Cluster Analyses in COPD Patients with Multiple Comorbidities. *BioMed research international* 2014; 2014:9. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/420134>.
- 140 Garcia-Aymerich, J, Gómez, FP, Benet, M, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011; 66:430.
- 141 Burgel, P-R, Paillasseur, J-L, Caillaud, D, et al. Clinical COPD phenotypes. A novel approach using principal component and cluster analyses. *European Respiratory Journal* 2010; 36:531.

- 142 Mueller, C, Laule-Kilian, K, Frana, B, et al. The use of B-type natriuretic peptide in the management of elderly patients with acute dyspnoea. *Journal of internal medicine* 2005; 258:77–85.
- 143 Wang, CS, FitzGerald, JM, Schulzer, M, et al. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 2005; 294:1944–1956.
- 144 Klok, FA, Surie, S, Kempf, T, et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thrombosis Research*; 128:21–26.
- 145 Vanfleteren, LEGW, Franssen, FME, Uszko-Lencer, NHMK, et al. Frequency and relevance of ischemic electrocardiographic findings in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of cardiology* 2011; 108:1669–1674.
- 146 Mandyam, MC, Soliman, EZ, Alonso, A, et al. The QT interval and risk of incident atrial fibrillation. *Heart rhythm* 2013; 10:1562–1568.
- 147 Nguyen, KT, Gladstone, RA, Dukes, JW, et al. The QT Interval as a Noninvasive Marker of Atrial Refractoriness. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2016; 39:1366–1372.
- 148 Echeverri-Rico, JV, Aceves-Millan, R, Amezcua-Gomez, L, et al. Heart failure. Importance and utility of the echocardiographic evaluation. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2014; 52:188–191.
- 149 Abroug, F, Ouanes-Besbes, L, Nciri, N, et al. Left heart dysfunction and severe exacerbation of COPD. Diagnostic performance of cardiac biomarkers. *AJRCCM Articles in Press*. Published on July 2006; 13.
- 150 Andrijevic, I, Milutinov, S, Lozanov Crvenkovic, Z, et al. N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) as a Diagnostic Biomarker of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD). *Lung* 2018; 196:583–590.
- 151 Buchan, A, Bennett, R, Coad, A, et al. The role of cardiac biomarkers for predicting left ventricular dysfunction and cardiovascular mortality in acute exacerbations of COPD. *Open heart* 2015; 2:e000052.
- 152 AWMF. S3 Leitlinie: Nationale Versorgungs Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2018-04.pdf (16 Apr 2019).
- 153 Ponikowski, P, Voors, AA, Anker, SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and

- treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2016; 37:2129–2200.
- 154 Pavasini, R, Tavazzi, G, Biscaglia, S, et al. Amino terminal pro brain natriuretic peptide predicts all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Systematic review and meta-analysis. *Chronic respiratory disease* 2017; 14:117–126.
- 155 Adrish, M, Nannaka, VB, Cano, EJ, et al. Significance of NT-pro-BNP in acute exacerbation of COPD patients without underlying left ventricular dysfunction. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2017; 12:1183–1189.
- 156 Ellinor, PT, Low, AF, Macrae, CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *European heart journal* 2006; 27:222–226.
- 157 Silvet, H, Young-Xu, Y, Walleigh, D, et al. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *The American journal of cardiology* 2003; 92:1124–1127.
- 158 Wazni, OM, Martin, DO, Marrouche, NF, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2004; 110:124–127.
- 159 Hou, J-L, Gao, K, Li, M, et al. Increased N-terminal pro-brain natriuretic peptide level predicts atrial fibrillation after surgery for esophageal carcinoma. *World journal of gastroenterology* 2008; 14:2582–2585.
- 160 Patton, KK, Ellinor, PT, Heckbert, SR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation. The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2009; 120:1768–1774.
- 161 McMurray, JJV, Adamopoulos, S, Anker, SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure* 2012; 14:803–869.
- 162 Richards, M, Di Somma, S, Mueller, C, et al. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients. Results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure). *JACC. Heart failure* 2013; 1:192–199.

- 163 Mueller, C, McDonald, K, Boer, RA de, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European journal of heart failure* 2019; 21:715–731.
- 164 Park, SY, Lee, CY, Kim, C, et al. One-year prognosis and the role of brain natriuretic peptide levels in patients with chronic cor pulmonale. *Journal of Korean medical science* 2015; 30:442–449.

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Klassifizierung der COPD nach spirometrischen und klinischen Kriterien (adaptiert aus der GOLD Leitlinie 2017 (GOLD 2017))	4
Abb. 2: Darstellung der häufigsten Komorbiditäten bei Patienten mit COPD	7
Abb. 3: Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei Patienten mit COPD	12
Abb. 4: Prozentuale Verteilung der spirometrischen GOLD-Stadien in der Studienpopulation	24
Abb. 5: Darstellung der Studiengruppen	25
Abb. 6: Medikamentöse Dauertherapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung	28
Abb. 7: Medikamentöse Dauertherapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung	28
Abb. 8: Medikamentöse antiarrhythmische Dauertherapie	29
Abb. 9: Medikamentöse kardiologische Dauertherapie	30
Abb. 10: Medikamentöse blutverdünnende Medikation	31
Abb. 11: FEV ₁ % zwischen den Studiengruppen	34
Abb. 12: Blutgasanalyse	35
Abb. 13: Übersicht der betrachteten Echokardiographie-Parameter	38
Abb. 14: Gehstrecke im 6-Minutengehtest zwischen den beiden Studiengruppen.	39
Abb. 15: Verteilung der kardialen Komorbiditäten in Abhängigkeit von der Studiengruppe	40
Abb. 16: proBNP-Werte in Abhängigkeit von der Studiengruppe	42
Abb. 17: Receiver operator curve des proBNP bei Patienten mit AECOPD für das Vorliegen von Vorhofflimmern gegenüber dem Vorliegen eines Sinusrhythmus	43
Abb. 18: Darstellung der Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen der beiden Studiengruppen	45
Abb. 19: Darstellung der Einflussfaktoren auf die Entwicklung von Vorhofflimmern bei Patienten mit AECOPD	49
Abb. 20: Darstellung von Vorhofflimmern als Spitze eines Eisberges bei Patienten mit AECOPD	64
Abb. 21: Darstellung eines wünschenswerten Vorgehens in der Notaufnahme bei Patienten mit Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Husten bei Verdacht auf AECOPD	66

9.2 Tabellenübersicht

Tabelle 1: Übersicht der analysierten Parameter	19
Tabelle 2: Demografische Daten von Patienten mit einer akuten Exazerbation ihrer COPD mit SR (AECOPD+SR) im Vergleich zu Patienten mit einer AECOPD und VHF (AECOPD+VHF).	26
Tabelle 3: Häufigkeit der klinischen Symptome bei Aufnahme von Patienten mit einer akuten Exazerbation ihrer COPD mit SR (AECOPD+SR) im Vergleich zu Patienten mit einer AECOPD und VHF (AECOPD+VHF).	26
Tabelle 4: Laborparameter der Patienten mit einer akuten Exazerbation ihrer COPD mit SR (AECOPD+SR) im Vergleich zu Patienten mit einer AECOPD und VHF (AECOPD+VHF).	32
Tabelle 5: Rauchgewohnheiten in den 2 Studiengruppen	33
Tabelle 6: Lungenfunktionsparameter der Patienten mit einer akuten Exazerbation ihrer COPD mit SR (AECOPD+SR) im Vergleich zu Patienten mit einer AECOPD und VHF (AECOPD+VHF).	33
Tabelle 7: Darstellung der betrachteten EKG-Parameter der Patienten mit einer akuten Exazerbation ihrer COPD mit SR (AECOPD+SR) im Vergleich zu Patienten mit einer AECOPD und VHF (AECOPD+VHF).	36
Tabelle 8: Darstellung der Verteilung der Schenkelblöcke zwischen den Studiengruppen	37
Tabelle 9: Risiko von VHF bei Anwesenheit verschiedener Komorbiditäten	41
Tabelle 10: Darstellung der Sensitivität sowie 1-Spezifität in Abhängigkeit vom proBNP-Wert in pg/ml.	44

10 Danksagung

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Christian Jung aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit selbstständiges wissenschaftliches Arbeiten zu erlernen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Arbeitsgruppenleiterin und Betreuerin Frau Dr. med. Stefanie Keymel. Für ihre uneingeschränkten Bemühungen und ihrer Hilfe bei theoretischen und praktischen Problemen möchte ich mich ganz herzlich bedanken. Ihre ständige Diskussionsbereitschaft und konstruktive Kritik bei der Planung und Durchführung der vorliegenden Arbeit haben diese überhaupt erst möglich gemacht. Nicht nur wissenschaftlich sondern auch vor allem menschlich wird sie mir immer ein großes Vorbild sein.

Ebenso danke ich Frau Prof. Dr. med. Kröpil sowie Herrn Prof. Dr. med. Krüger für ihre gutachterlichen Tätigkeiten und die Teilhabe an der Promotionskommission.

Herrn Dr. Hemat, Frau Weber und Frau Tesfazgi danke ich herzlich für ihre zahlreichen Anregungen und Tipps sowie ihre Hilfe und konstruktive Kritik bei der Durchführung und der Verfassung meiner Doktorarbeit.

Nicht genug danken kann ich meinen Eltern, meinen Geschwistern und meiner Großmutter. Ihre unermüdbare und liebevolle Unterstützung hat mir mein Studium, diese Promotion und Vieles mehr erst ermöglicht. Ihnen ist diese Arbeit in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.