

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Malte Kelm

Einschränkung der Belastbarkeit von Patienten mit chronisch  
obstruktiver Lungenerkrankung – Bedeutung kardialer Komorbiditäten

## Dissertation

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

vorgelegt von

Deborah Weber

2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Stefan Krüger

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Georg Pongratz

# Zusammenfassung

Die COPD ist eine häufige, vermeidbare und behandelbare Erkrankung [1]. Sie ist charakterisiert durch persistierende Atemwegsobstruktion und respiratorische Symptome [1]. Es ist bekannt, dass die COPD häufig mit kardiovaskulären Komorbiditäten assoziiert ist [1]. Die Bedeutung kardiovaskulärer Komorbiditäten für die Belastbarkeit von Patienten mit COPD ist bisher nur unzureichend untersucht. Da die Belastbarkeit als relevanter Einflussfaktor auf die Lebensqualität von COPD-Patienten gilt, wurde die Bedeutung kardiovaskulärer Komorbiditäten im Rahmen dieser Arbeit analysiert.

Hierfür erfolgte eine ausführliche pulmonale und kardiale Charakterisierung, einschließlich einer spiroergometrischen Untersuchung von 41 Patienten mit einer stabilen COPD GOLD I-III [2]. Die Studiengruppe wurde anhand der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung ( $VO_2\text{peak}$ ), normiert auf das Körpergewicht, in zwei Gruppen eingeteilt: 20 Patienten mit niedriger Belastbarkeit ( $VO_2\text{peak} < 13,9\text{ml}/\text{min}\cdot\text{kg}$ ) und 21 Patienten mit hoher Belastbarkeit ( $VO_2\text{peak} \geq 13,9\text{ml}/\text{min}\cdot\text{kg}$ ) [2].

Die Studiengruppen waren hinsichtlich der Lungenfunktion vergleichbar ( $FEV_1$   $56 \pm 15\%$  vs.  $64 \pm 17\%$ ;  $p=0,15$ ) [2]. Unter maximaler Belastung erreichten Patienten mit niedriger Belastbarkeit ein geringeres Atemminutenvolumen ( $39 \pm 12$  l/min vs.  $50 \pm 12$  l/min;  $p=0,004$ ) und Atemzugvolumen ( $1,2 \pm 0,3$  l vs.  $1,5 \pm 0,4$  l;  $p=0,003$ ) als Patienten mit hoher Belastbarkeit. Die arterielle Hypertonie ( $90\%$  vs.  $62\%$ ;  $p=0,04$ ), die Herzinsuffizienz ( $100\%$  vs.  $48\%$ ;  $p < 0,01$ ) und das Vorhofflimmern ( $40\%$  vs.  $10\%$ ;  $p=0,02$ ) lagen häufiger bei Patienten mit niedriger Belastbarkeit vor als bei Patienten mit hoher Belastbarkeit [2]. Die Patienten mit niedriger Belastbarkeit wiesen ein höheres NT-proBNP auf als Patienten mit hoher Belastbarkeit ( $1481 \pm 3619$  pg/ml vs.  $379 \pm 766$  pg/ml;  $p=0,001$ ) [2]. Unter maximaler Belastung erreichten Patienten mit niedriger Belastbarkeit einen geringeren Sauerstoffpuls als Patienten der Vergleichsgruppe ( $9,2 \pm 2,9$  ml/Schlag vs.  $12,0 \pm 3,3$  ml/Schlag;  $p=0,007$ ).

Kardiovaskuläre Komorbiditäten finden sich häufiger bei COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit als bei COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit. Somit erscheint eine spiroergometrische Beurteilung der Belastbarkeit in den verschiedenen Stadien der stabilen COPD zur Objektivierung der Leistungseinschränkung und zur Prüfung der kardiovaskulären Komorbiditäten sinnvoll. In weiteren Studien ist zu prüfen, ob die Optimierung der Therapie der vorliegenden kardiovaskulären Komorbiditäten zu einer Verbesserung der Belastbarkeit und damit zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten mit COPD führt [2].

# Summary

Chronic obstructive pulmonary disease is a common, preventable and treatable disease [1]. It is characterised by persistent airway obstruction and respiratory symptoms [1]. It is well known that COPD is associated with cardiovascular diseases [1]. The relevance of cardiovascular diseases for exercise capacity in patients with COPD is not completely analysed yet. Because exercise capacity is known as an important factor for quality of life, the relevance of cardiovascular comorbidity is analysed in this study.

Therefore, 41 patients with stable COPD (GOLD I-III) were characterised in detail concerning pulmonary and cardiac parameters including a cardiopulmonary exercise testing [2]. On the basis of oxygen uptake at the maximum of the exercise ( $VO_{2peak}$ ), standardised by weight, the study group was divided in two groups: 20 patients with low exercise capacity ( $VO_{2peak} < 13,9 \text{ ml/min*kg}$ ) and 21 patients with high exercise capacity ( $VO_{2peak} \geq 13,9 \text{ ml/min*kg}$ ) [2].

The study groups were comparable concerning lung function ( $FEV_1$   $56 \pm 15$  % vs.  $64 \pm 17$  %;  $p=0,15$ ) [2]. At the maximum of the exercise patients with low exercise capacity achieved a lower minute ventilation ( $39 \pm 12$  l/min vs.  $50 \pm 12$  l/min;  $p=0,004$ ) and tidal volume ( $1,2 \pm 0,3$  l vs.  $1,5 \pm 0,4$  l;  $p=0,003$ ) than patients with high exercise capacity. Arterial hypertension (90 % vs. 62 %;  $p=0,04$ ), heart failure (100 % vs. 48 %;  $p < 0,01$ ) and atrial fibrillation (40 % vs. 10 %;  $p=0,02$ ) were more frequent in patients with low exercise capacity in comparison to patients with high exercise capacity [2]. NT-proBNP was higher in patients with low exercise capacity than in patients with high exercise capacity ( $1481 \pm 3619$  pg/ml vs.  $379 \pm 766$  pg/ml;  $p=0,001$ ) [2]. At the maximum of the exercise patients with low exercise capacity achieved a lower oxygen pulse than patients with high exercise capacity ( $9,2 \pm 2,9$  ml/beat vs.  $12,0 \pm 3,3$  ml/beat;  $p=0,007$ ).

Cardiovascular comorbidities are more frequent in patients with COPD and low exercise capacity than in patients with COPD and high exercise capacity. Therefore cardiopulmonary exercise testing is useful for externalization of exercise capacity and testing of cardiovascular comorbidity at all stages of COPD. It should be tested in further studies whether the optimisation of therapy of cardiovascular comorbidities results in an improvement of exercise capacity and thereby to an improvement of quality of life of patients with COPD [2].

# Abkürzungsverzeichnis

AaDO <sub>2</sub>	.....	<i>alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz</i>
Abb.	.....	<i>Abbildung</i>
ASS	.....	<i>Acetylsalicylsäure</i>
AT	.....	<i>Anaerobe Schwelle</i>
BE	.....	<i>Basenüberschuss</i>
BMI	.....	<i>Body-Mass-Index</i>
bpm	.....	<i>Schläge pro Minute</i>
CAT	.....	<i>COPD Assessment Test</i>
cAVK	.....	<i>zerebrale arterielle Verschlusskrankheit</i>
cm	.....	<i>Zentimeter</i>
cm <sup>2</sup>	.....	<i>Quadratcentimeter</i>
CO	.....	<i>Kohlenstoffmonoxid</i>
COPD	.....	<i>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung</i>
CRP	.....	<i>C-reaktives Protein</i>
DGP	.....	<i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.</i>
dl	.....	<i>Deziliter</i>
DLCO-SB	.....	<i>Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid</i>
DLCO-VA	.....	<i>Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid/Alveolarvolumen</i>
DOAK	.....	<i>Direkte orale Antikoagulantien</i>
EKG	.....	<i>Elektrokardiogramm</i>
EQCO <sub>2</sub>	.....	<i>Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid</i>
EQO <sub>2</sub>	.....	<i>Atemäquivalent für Sauerstoff</i>
ERBST	.....	<i>Erregungsrückbildungsstörung</i>
FEV <sub>1</sub>	.....	<i>Forciertes expiratorisches Volumen nach einer Sekunde</i>
FVC	.....	<i>Forcierte Vitalkapazität</i>
g	.....	<i>Gramm</i>
GFR	.....	<i>Glomeruläre Filtrationsrate</i>

GOLD.....	<i>Global Initiative for Chronic Lung Disease</i>
HbA1c.....	<i>glykiertes Hämoglobin A1</i>
HRST.....	<i>Herzrhythmusstörung</i>
ICD.....	<i>Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator</i>
ICS.....	<i>Inhalatives Kortikosteroid</i>
IVS.....	<i>Interventrikuläres Septum</i>
kg.....	<i>Kilogramm</i>
KHK.....	<i>Koronare Herzkrankheit</i>
l.....	<i>Liter</i>
LA.....	<i>Linker Vorhof</i>
LABA.....	<i>Langwirksame Beta-Sympathomimetika</i>
LAMA.....	<i>Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten</i>
LTOT.....	<i>Langzeit-Sauerstofftherapie</i>
m <sup>2</sup> .....	<i>Quadratmeter</i>
mg.....	<i>Milligramm</i>
min.....	<i>Minute</i>
mm.....	<i>Millimeter</i>
mmHg.....	<i>Millimeter Quecksilbersäule</i>
mmol.....	<i>Millimol</i>
ms.....	<i>Millisekunden</i>
NT-proBNP.....	<i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i>
O <sub>2</sub> .....	<i>Sauerstoff</i>
OSAS.....	<i>Obstruktives Schlafapnoesyndrom</i>
PAPm.....	<i>pulmonaler arterieller Mitteldruck</i>
Pasys.....	<i>systolischer Pulmonalerteriendruck</i>
pAVK.....	<i>periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
pCO <sub>2</sub> .....	<i>Kohlenstoffdioxidpartialdruck</i>
PEAK VCO <sub>2</sub> .....	<i>Kohlenstoffdioxidabgabe bei maximaler Belastung</i>
PETCO <sub>2</sub> .....	<i>endexpiratorischer Kohlenstoffdioxidpartialdruck</i>

PETO <sub>2</sub>	.....	<i>endexpiratorischer Sauerstoffpartialdruck</i>
pg	.....	<i>Pikogramm</i>
pO <sub>2</sub>	.....	<i>Sauerstoffpartialdruck</i>
py	.....	<i>pack years</i>
RA	.....	<i>Rechter Vorhof</i>
RER	.....	<i>Respiratorische Austauschrate</i>
RV	.....	<i>Residualvolumen</i>
SABA	.....	<i>Kurzwirksame Beta-Sympathomimetika</i>
TAPSE	.....	<i>tricuspidal annular plane systolic excursion</i>
TDI	.....	<i>tissue doppler imaging</i>
TLC	.....	<i>Totale Lungkapazität</i>
Tsd	.....	<i>Tausend</i>
VC	.....	<i>Vitalkapazität</i>
VCO <sub>2</sub>	.....	<i>Kohlenstoffdioxidabgabe</i>
VE	.....	<i>Atemminutenvolumen</i>
VO <sub>2</sub>	.....	<i>Sauerstoffverbrauch</i>
VO <sub>2</sub> peak	.....	<i>Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung</i>
VT	.....	<i>Atemzugvolumen</i>
W	.....	<i>Watt</i>
WHO	.....	<i>Weltgesundheitsorganisation</i>
ZVD	.....	<i>Zentraler Venendruck</i>
µl	.....	<i>Mikroliter</i>

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologische Daten .....	1
1.2	Risikofaktoren.....	2
1.3	Symptomatik.....	4
1.4	Diagnostik und Klassifikation .....	5
1.5	Therapie und Prävention.....	7
1.6	Komorbiditäten .....	7
1.6.1	Kardiovaskuläre Komorbiditäten .....	8
1.7	Ziele der Arbeit .....	12
2	Material und Methoden .....	13
2.1	Studiendesign.....	13
2.2	Studienkollektiv.....	13
2.3	Datenerfassung .....	14
2.3.1	Anamnese .....	15
2.3.2	COPD.....	15
2.3.3	Komorbiditäten .....	15
2.3.4	Symptomatik.....	16
2.3.5	Laboruntersuchungen.....	16
2.3.6	EKG.....	16
2.3.7	Lungenfunktion .....	16
2.3.8	Transthorakale Echokardiographie .....	17
2.3.9	Spiroergometrie .....	17
2.4	Definition der Studiengruppen .....	18
2.5	Statistische Methoden .....	18
2.5.1	Vergleich metrischer Variablen .....	19
2.5.2	Vergleich kategorialer Variablen .....	19
3	Ergebnisse.....	20
3.1	Demographische Daten .....	20
3.2	COPD .....	20
3.3	Symptomatik.....	22
3.4	Medikamentöse Therapie .....	23
3.5	Laboruntersuchungen.....	25
3.6	Lungenfunktion .....	25
3.7	EKG.....	27
3.8	Transthorakale Echokardiographie .....	28
3.9	Spiroergometrie .....	29
3.9.1	Leistungsfähigkeit.....	29

3.9.2	Kardiale Parameter .....	32
3.9.3	Pulmonale Parameter .....	35
3.9.4	Blutgasanalyse .....	38
3.9.5	Limitation und Abbruchgrund .....	39
3.10	Komorbiditäten .....	40
4	Diskussion .....	43
4.1	Sind Patienten mit stabiler COPD und niedriger Belastbarkeit stärker pulmonal eingeschränkt als Patienten mit hoher Belastbarkeit? .....	44
4.2	Weisen die COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit häufiger kardiale Komorbiditäten auf als die Patienten mit hoher Belastbarkeit? .....	48
4.3	Stärken und Schwächen der Studie .....	52
4.4	Schlussfolgerungen .....	53
5	Literatur .....	54
6	Anhang .....	61
7	Danksagung .....	1

# 1 Einleitung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine häufige, vermeidbare und behandelbare Erkrankung [1]. Sie ist charakterisiert durch eine persistierende Atemwegsobstruktion und respiratorische Symptome [1]. Pathophysiologisch sind eine Entzündung der kleinen Atemwege (obstruktive Bronchiolitis) und eine Destruktion des Lungengewebes (Emphysem) bedeutend, deren Beitrag zum Krankheitsbild variabel ist [3]. Diese pathophysiologischen Prozesse können einen Kollaps der Atemwege während der Ausatmung bedingen und dadurch zur Überblähung der Lunge führen [1].

## 1.1 Epidemiologische Daten

Die COPD gehört hinsichtlich Morbidität und Mortalität zu einer der führenden Erkrankungen [3]. Die Zahl der COPD-Fälle im Jahr 2010 wird auf 384 Millionen Fälle weltweit geschätzt [4]. Dies entspricht einer globalen Prävalenz von 11,7 % (8,4 %-15,0 %) [4]. In Deutschland wird die Prävalenz basierend auf der *BOLD*-Studie auf 5-10 % geschätzt [5]. Es wird erwartet, dass die Prävalenz der COPD weiter zunimmt [1]. Gründe hierfür sind die ansteigende Prävalenz des Rauchens sowie die zunehmende Lebenserwartung, welche mit einer erhöhten Expositionszeit gegenüber den Risikofaktoren einhergeht [1].

Schätzungsweise waren 3 Millionen Todesfälle im Jahr 2015 durch die COPD bedingt [6]. Dies entspricht 5 % aller Todesfälle in diesem Jahr [6]. Aktuell ist die COPD die vierthäufigste Todesursache weltweit [7]. Es wird vorhergesagt, dass die COPD im Jahr 2030 die dritthäufigste Todesursache nach ischämischen Herzerkrankungen und zerebrovaskulären Erkrankungen sein soll [7]. Die *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* führt die ansteigende Mortalität der COPD auf die reduzierte Mortalität anderer häufiger Todesursachen und die geringe Verfügbarkeit effektiver Therapiemaßnahmen zurück [1].

Laut der *Global Burden Of Disease Study 2013* war die COPD im Jahr 2013 die fünfhäufigste Ursache für den Verlust von gesunden Lebensjahren [8]. Damit war ein Anstieg seit 2005 zu verzeichnen [8]. Die Morbidität der COPD-Patienten ist stark abhängig von den Komorbiditäten der Patienten [1]. Hierzu gehören insbesondere kardiovaskuläre, muskuloskelettale, metabolische und psychische Erkrankungen [1]. Die Deutsche

Atemwegsliga empfiehlt daher bei COPD-Patienten proaktiv nach Komorbiditäten zu suchen [3].

## 1.2 Risikofaktoren

Die COPD resultiert aus einem komplexen Zusammenspiel von langjähriger Exposition gegenüber gesundheitsschädlichen Gasen und Partikeln und einer Bandbreite individueller Faktoren [1].

Als führender Risikofaktor für die Entstehung einer COPD gilt das Zigarettenrauchen [1]. Eine Meta-Analyse von Studien zeigt, dass die Prävalenz der COPD bei Rauchern und Ex-Rauchern bedeutend höher ist als bei Nichtrauchern [9]. Obgleich sind schätzungsweise 25-45 % der COPD-Patienten Nieraucher [10]. Häufig unterschätzt wird die berufliche Exposition gegenüber Stäuben, Rauchen und Chemikalien [1]. 15 % der COPD-Fälle sollen beruflich mitbedingt sein [11]. Darüber hinaus gilt die Verschmutzung der Umgebungsluft, welche für über 40.000 Todesfälle (6 % aller Todesfälle) jährlich verantwortlich ist, als wichtiger Risikofaktor für die COPD [12]. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (*WHO*) nutzen außerdem 3 Millionen Menschen weltweit die Energie aus Festbrennstoffen zum Kochen in offenem Feuer oder schlecht funktionierenden Öfen [13]. Zahlreiche Studien zeigen, dass die dadurch entstehende Verschmutzung der Raumluft ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer COPD assoziiert ist [14, 15].

Trotz der engen Assoziation zwischen Tabakkonsum und dem Risiko für die Entwicklung einer COPD scheint es relevante Unterschiede in der Reaktion auf das Rauchen zu geben [16]. Es ist davon auszugehen, dass hierfür unter anderem eine genetisch determinierte Empfindlichkeit bestimmter Individuen für die Entwicklung einer COPD verantwortlich ist [17, 18]. Der im Jahre 1963 zuerst durch Laurell und Eriksson beschriebene Alpha1-Antitrypsin-Mangel ist der zurzeit am besten erforschte genetische Risikofaktor für die COPD [1]. Alpha-1-Antitrypsin wird zum größten Teil in der Leber produziert und dient dem Schutz der Lunge vor proteolytischem Schaden durch neutrophile Elastasen [19]. Es spielt damit eine wichtige Rolle für das Protease-Antiprotease-Gleichgewicht [20].

Des Weiteren scheint das Risiko für die Entwicklung einer COPD mit zunehmendem Alter anzusteigen [1]. Mit dem natürlichen Alterungsprozess gehen viele strukturelle Veränderungen der Lunge einher, die zu Einschränkungen der Lungenfunktion und damit zur Entwicklung von Lungenerkrankung wie der COPD führen können [21]. Gleichzeitig geht das zunehmende Alter auch mit einer erhöhten kumulativen Exposition gegenüber gesundheitsschädlichen Gasen und Partikeln einher, die das Risiko für die COPD erhöhen [1].

Bei einer COPD-Prävalenz von 14,3 % aller Männer und 7,6 % aller Frauen im Jahr 2010 vermuten Adeloje et al., dass das Risikoprofil von Männern die Entwicklung einer COPD begünstigt [4]. Es ist jedoch zu erwarten, dass sich die Geschlechterunterschiede durch den steigenden Tabakkonsum der Frauen in Industrieländern und die erhöhte Exposition der Frauen in Entwicklungsländern gegenüber Raumlufverschmutzung zukünftig ausgleichen [4]. Studien zeigen außerdem, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Tabakrauch aufweisen [22].

In der *Copenhagen City Heart Study* stellt sich auch der sozioökonomische Status als Einflussfaktor auf das COPD-Risiko dar [23]. Auch unabhängig vom Raucherstatus scheint es eine Assoziation zwischen dem sozioökonomischen Status und der Lungenfunktion zu geben [23]. Prescott et al. vermuten einen multifaktoriellen Zusammenhang zwischen einem niedrigen sozioökonomischen Status und dem Risiko für die Entwicklung einer COPD [23].

Auch sogenannte *Childhood disadvantage factors* im frühen Kindesalter gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD im Erwachsenenalter [1]. Hierzu gehören Infektionen des Respirationstrakts in der Kindheit, die mit einer reduzierten Lungenfunktion im Erwachsenenalter assoziiert sind [24]. Vermutet wird, dass der zurückbleibende Schaden im Lungenparenchym und in den kleinen Atemwegen die Empfindlichkeit gegenüber exogenen Faktoren erhöht und damit für die Entwicklung einer COPD prädisponiert [25].

Das *European Community Respiratory Health Survey* nennt die Neigung zur Hyperreagibilität der Atemwege als zweitwichtigsten Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD nach dem Zigarettenrauchen [26]. Es wurde gezeigt, dass obgleich Asthmapatienten

beschwerdefrei sind und seit mehreren Jahren keinen Bedarf für eine medikamentöse Therapie haben, häufig eine persistierende Hyperreaktivität der Atemwege nachzuweisen ist [27].

### 1.3 Symptomatik

Die COPD ist eine komplexe und heterogene Erkrankung mit einem breiten Spektrum an Symptomen [28]. Sie kann unabhängig von einer vorhandenen Atemflusslimitierung in der Spirometrie symptomatisch sein [1]. Die Symptome der COPD variieren sowohl tageszeitabhängig als auch saisonal [29]. Zu den Symptomen der COPD gehören Dyspnoe, Husten, Auswurf, thorakales Engegefühl und pfeifende Atemgeräusche [1, 30].

Ein chronischer Husten tritt nicht selten als erstes Symptom der COPD auf [1]. Chronischer Husten gilt als relevanter Einflussfaktor auf die Schwere der Atemnot [*modified Medical Research Council (mMRC)*-Grad] und das Wohlbefinden der COPD-Patienten [*COPD Assessment Test (CAT)*-Score] und scheint ein Prädiktor für ein schlechtes Outcome der COPD-Patienten zu sein [31].

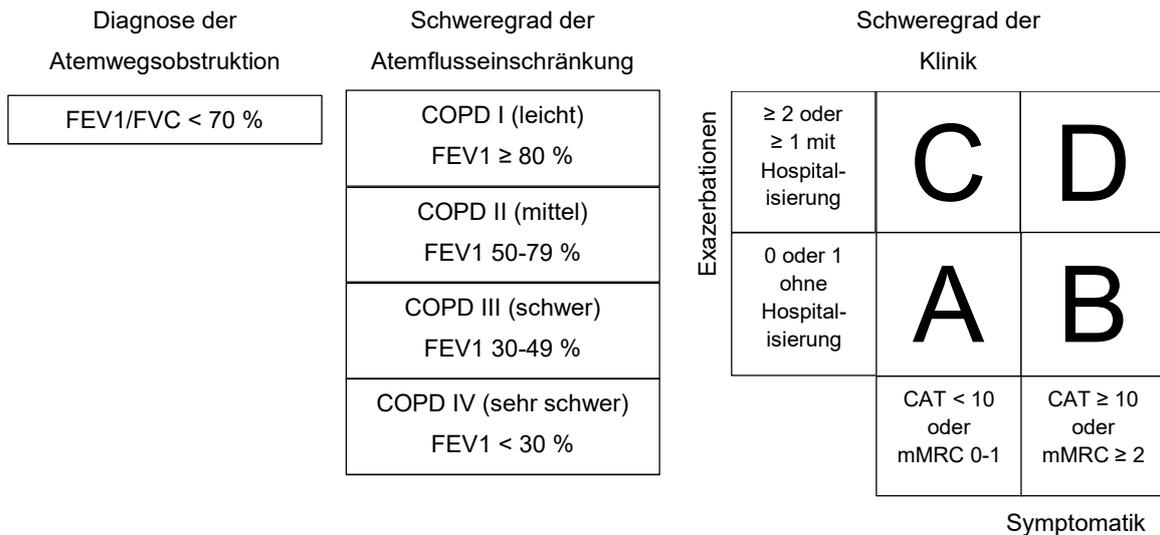
Das Kardinalsymptom der COPD ist die chronische, progressive Dyspnoe [1]. Die *American Thoracic Society* definiert Dyspnoe als subjektive Wahrnehmung von Atembeschwerden unterschiedlicher Intensität [32]. Der Empfindung von Dyspnoe liegen komplexe und multifokale Mechanismen zugrunde [33]. Hierzu gehören unter anderem die zentrale Atemregulation, neurophysiologische Mechanismen, die Atemmechanik und der Gasaustausch [33]. Als Ursache für das Auftreten von Dyspnoe wird häufig ein Ungleichgewicht zwischen einem erhöhten Atembedarf und der fehlenden Erfüllbarkeit dieses Atembedarfs vermutet [34]. Das Vorliegen von Dyspnoe gilt als Prädiktor für die Hospitalisierung und die Mortalität von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen [32]. Nach Nishimura et al. stellt das Ausmaß der Dyspnoe einen besseren Prädiktor für die 5-Jahres-Überlebensrate dar als die Schwere der COPD gemessenen anhand des forcierten expiratorischen Volumen nach einer Sekunde (FEV<sub>1</sub>) [33]. Dyspnoe ist ein häufiges Symptom mit einer großen differentialdiagnostischen Breite [35]. Studien zeigten Prävalenzen von milder bis moderater Dyspnoe bei 15-18 % der Bevölkerung über 40 Jahre [32]. Bei vielen Patienten ist die Ursache der Dyspnoe unklar oder die Dyspnoe persistiert trotz optimaler Behandlung [32]. Die Diagnosestellung der Dyspnoe wird dadurch

erschwert, dass die Dyspnoe einerseits subjektiv unterschiedlich erlebt wird und andererseits häufig Überlappungen mit Komorbiditäten bestehen [35].

Studien zeigen, dass die Belastbarkeit von Patienten mit COPD insbesondere durch das Auftreten von Dyspnoe eingeschränkt ist [36, 37]. Mit dem Ziel, das Auftreten von Belastungsdyspnoe zu vermeiden, reduzieren COPD-Patienten häufig ihre Alltagsaktivität [34]. Daraus folgend kommt es zu einer Dekonditionierung der Muskulatur, zu einer sozialen Isolation und zu negativen psychischen Folgen [34]. Die Belastbarkeit ist ein relevanter Einflussfaktor auf den Gesundheitsstatus und die Lebensqualität eines COPD-Patienten [38]. Gleichzeitig gilt die Einschränkung der Belastbarkeit als wichtiger Prädiktor für die Mortalität von COPD-Patienten [39].

#### 1.4 Diagnostik und Klassifikation

Die Diagnosestellung der COPD erfolgt anhand der Anamnese, der körperlichen Untersuchung auf charakteristische Symptome und der Lungenfunktionsprüfung vor und nach Bronchodilatation [3]. Die Definition einer Obstruktion in der Lungenfunktionsprüfung erfolgt dabei auf Grundlage des postbronchodilatatorisch gemessenen Tiffeneau-Index (FEV1/FVC)  $<70\%$  [3]. Anhand der FEV1 ist eine spirometrische Einteilung in die Schweregrade I-IV nach GOLD möglich [3]. Außerdem wird eine klinische Einteilung in die Gruppen A-D nach GOLD vorgenommen [3]. Hierbei werden die Anzahl und das Behandlungsmanagement der Exazerbationen in den letzten 12 Monaten sowie die Symptomatik der Patienten berücksichtigt [3].



**Abb. 1: Einteilung der COPD [3]**

Die Diagnose der Atemwegsobstruktion erfolgt in der Lungenfunktionsprüfung auf Grundlage des postbronchodilatatorisch gemessenen Tiffenau-Index (FEV1/FVC) <70 % [3]. Anhand der FEV1 erfolgt eine spirometrische Einteilung in die Schweregrade I-IV nach GOLD [3]. Anhand der Symptomatik und der Exazerbationen der Patienten erfolgt eine klinische Einteilung in die Gruppen A-D nach GOLD [3].

*FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen nach einer Sekunde; FVC: Forcierte Vitalkapazität; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CAT: COPD Assessment Test; mMRC: modified Medical Research Council*

Ergänzend können eine Bodyplethysmographie, die Bestimmung der CO-Diffusionskapazität, eine Blutgasanalyse oder eine Bildgebung der Lunge erfolgen [1].

Außerdem können kontrollierte Belastungstests durchgeführt werden [3]. Diese dienen bei COPD-Patienten zur Differentialdiagnose einer Belastungsdyspnoe, zur Quantifizierung der Belastbarkeit, zur Beurteilung von Therapieeffekten oder zur Auswahl individueller Trainingsprogramme [3]. Die Belastbarkeit eines COPD-Patienten ist ein geeigneter Indikator für seinen Gesundheitsstatus und ein Prädiktor für seine Prognose [1]. Die Spiroergometrie im Besonderen ermöglicht es, die Mechanismen der Leistungseinschränkung eines COPD-Patienten zu objektivieren und das limitierende Organ unter Belastung zu identifizieren [40–42]. Damit gilt die Spiroergometrie auch als geeignete Methode um kardiovaskuläre Komorbiditäten bei Patienten mit COPD aufzudecken [1]. Die Spiroergometrie kann auf einem Fahrrad in sitzender oder halbliegender Position oder auf einem Laufband erfolgen, wobei nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) das Fahrradergometer eine genauere Messung der Belastung erlaubt [42]. Die Steigerung der Belastung kann dabei einem Rampen- oder Stufenprotokoll folgen, wobei die DGP die Rampenbelastung für eine Bestimmung der maximalen Leistungsfähigkeit empfiehlt [42].

## 1.5 Therapie und Prävention

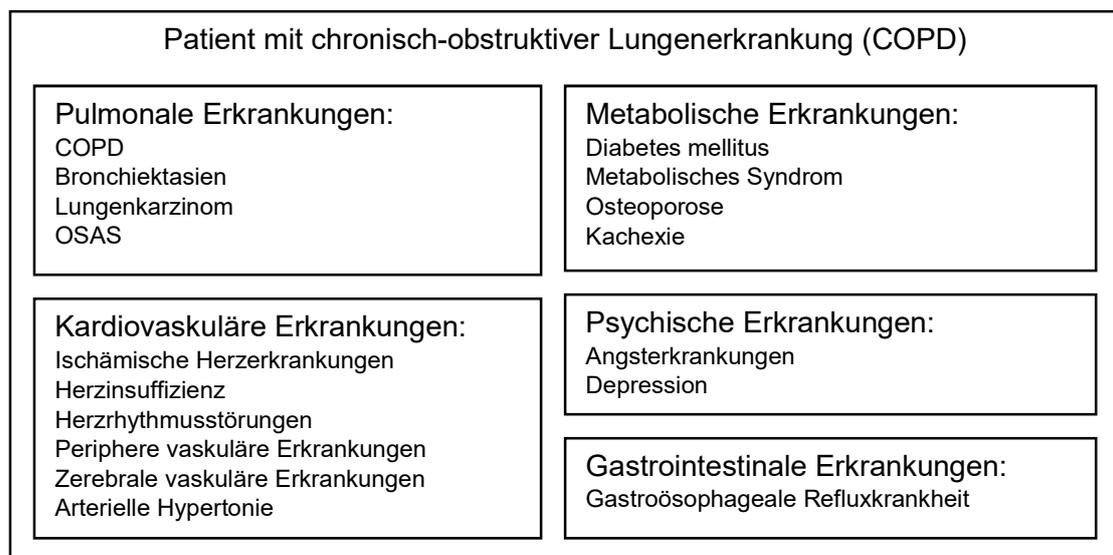
Ziel der medikamentösen Therapie der COPD ist die Reduktion der Symptomatik, die Vermeidung von Exazerbationen sowie die Verbesserung des Gesundheitsstatus sowie der Belastbarkeit der Patienten [3]. Eingesetzt werden insbesondere Bronchodilatoren, die zu einer Abnahme des Atemwegswiderstandes führen und antiinflammatorische Substanzen [3]. Zu den nicht-medikamentösen Maßnahmen bei Patienten mit COPD gehören regelmäßiges körperliches Training, die Atemtherapie, sowie Patientenschulungen und eine Ernährungsberatung [3]. Zur Behandlung fortgeschrittener Erkrankungen kommen Maßnahmen wie die Langzeitsauerstofftherapie, die nicht-invasive Beatmung und interventionelle Maßnahmen wie eine Lungenvolumenreduktion oder eine Lungentransplantation zum Einsatz [3]. Der Prävention der COPD kommt eine bedeutende Rolle zu [1]. Dabei ist insbesondere die Tabakentwöhnung zu nennen, die als effektivste Maßnahme gilt, um die Entstehung der COPD zu verhindern und den Progress der Erkrankung zu verlangsamen [1].

## 1.6 Komorbiditäten

Der Begriff Komorbiditäten kann definiert werden als das gleichzeitige Auftreten weiterer Störungsbilder zusätzlich zu einer Grunderkrankung [43]. Die COPD geht häufig mit Begleiterkrankungen einher [44]. Vanfleteren et al. zeigten in einer Studie, dass bei 97,7 % der untersuchten COPD-Patienten mindestens eine Komorbidität festgestellt werden konnte [45]. Demnach ist die COPD nicht als isolierte Lungenerkrankung, sondern in ihrer gesamten Komplexität und Heterogenität zu betrachten [46]. Häufige Komorbiditäten im Zusammenhang mit der COPD sind kardiovaskuläre Komorbiditäten, Lungenkarzinome, das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS), Angst und Depression, metabolische Erkrankungen und gastrointestinale Erkrankungen [1, 44, 47].

Es ist davon auszugehen, dass die Komorbiditäten einen negativen Einfluss auf den Gesundheitsstatus und die Prognose der COPD-Patienten haben [1, 47]. Beobachtungen zeigten, dass die Mehrheit der COPD-Patienten an nicht-respiratorischen Erkrankungen versterben [48]. Hierbei sind insbesondere kardiovaskuläre und neoplastische Erkrankungen als häufige Todesursachen zu nennen [48]. Es konnte gezeigt werden, dass ein Drittel der COPD-Patienten an progressivem Atemversagen und ein Viertel der COPD-Patienten aufgrund kardiovaskulärer Komorbiditäten versterben [49]. Gleichzeitig besteht die Gefahr, dass Symptome von Komorbiditäten aufgrund der Ähnlichkeit zur COPD

übersehen werden [1]. Als Beispiele werden Myokardinfarkte bei Patienten mit exazerbierter COPD oder eine Herzinsuffizienz bei Patienten mit stabiler COPD häufiger übersehen [50, 51]. Roversi et al. beschrieben, dass die Differentialdiagnose insbesondere bei akut erkrankten Patienten erschwert ist, da akute respiratorische Symptome gemischt pulmonalen und kardialen Ursprungs sein können [49]. Aus den genannten Gründen empfiehlt die Deutsche Atemwegsliga proaktiv nach Komorbiditäten bei COPD-Patienten zu suchen [3].



**Abb. 2: Komorbiditäten bei Patienten mit COPD [1]**

Häufige Komorbiditäten bei Patienten mit COPD sind kardiovaskuläre Komorbiditäten, Lungenkarzinome, OSAS, Angst und Depression, metabolische Erkrankungen und gastrointestinale Erkrankungen [1].

*COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; OSAS: Obstruktives Schlafapnoesyndrom*

### 1.6.1 Kardiovaskuläre Komorbiditäten

Besonders häufig sind kardiovaskuläre Erkrankungen mit der COPD vergesellschaftet [1, 44]. Die Symptomatik und Prognose eines COPD-Patienten wird maßgeblich durch kardiovaskuläre Komorbiditäten beeinflusst [1]. Kardiovaskuläre Ereignisse zählen zu den häufigsten Ursachen für das Versterben eines COPD-Patienten [52]. COPD-Patienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein etwa zweifach erhöhtes Risiko, an kardiovaskulären Komorbiditäten zu versterben [53]. Das Risiko, durch kardiovaskuläre Erkrankungen zu versterben, steigt mit Verschlechterung der FEV1 [54]. Unklar ist, ob die Häufigkeit kardiovaskulärer Komorbiditäten bei COPD-Patienten auf gemeinsamen Risikofaktoren beruht oder ob die COPD selbst, zum Beispiel im Rahmen einer systemischen Inflammation, das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht [47, 55].

Studien wie die *COSYCONET Study* zeigen, dass kardiovaskuläre Komorbiditäten bei COPD-Patienten häufig nicht diagnostiziert und nicht therapiert werden [56].

Die *GOLD* unterscheidet fünf Entitäten kardiovaskulärer Komorbiditäten: Ischämische Herzerkrankungen, die Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, periphere vaskuläre Erkrankungen und die arterielle Hypertonie [1].

Ischämische Herzerkrankungen:

Die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) bei COPD-Patienten liegt zwischen 4,7 % und 60 % [55]. Nach der DGP ist das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden bei Patienten mit COPD 2,5fach erhöht [57]. Studien zeigen, dass das Risiko für eine KHK mit der Verstärkung der Atemwegsobstruktion steigt [55]. Es wird vermutet, dass insbesondere gemeinsame Risikofaktoren, wie das Zigarettenrauchen, hohes Alter und Immobilität für die Assoziation von COPD und KHK verantwortlich sind [47]. Gleichzeitig wird angenommen, dass die systemische Entzündungsreaktion im Rahmen der COPD die Entwicklung einer Arteriosklerose begünstigt und damit das Risiko für die KHK erhöht [47]. COPD-Patienten haben bei einem akuten ischämischen Ereignis außerdem ein schlechteres Outcome hinsichtlich Krankenhausmortalität, Rehospitalisierungsrate und allgemeinem Gesundheitsstatus als Patienten ohne COPD [49]. Es wurde gezeigt, dass die Mortalität durch ischämische Herzerkrankungen mit Reduktion der FEV1 steigt [54].

Herzinsuffizienz:

Die Herzinsuffizienz gilt als die häufigste Ursache von Hospitalisierungen des alten Menschen [58]. Die häufigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz sind eine fortgeschrittene KHK, primäre Kardiomyopathien, Hypertonie und Klappenvitien [35]. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei COPD-Patienten ist deutlich erhöht gegenüber der allgemeinen Bevölkerung [49]. Laut einem Review aus 25 Studien von Müllerova et al. beträgt die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei COPD-Patienten zwischen 7,1 % und 31,3 % [55]. Die COPD gilt sowohl als Risikofaktor für die rechtsventrikuläre Dysfunktion als auch für die linksventrikuläre Dysfunktion, letztere am ehesten in Folge einer bestehenden KHK [58]. Aufgrund der Ähnlichkeit der Symptomatik ist die Differentialdiagnose zwischen der Exazerbation einer COPD und der Dekompensation einer Herzinsuffizienz schwierig [47]. Studien wie die *COSYNET Study* zeigen Hinweise darauf, dass COPD-Symptome unter Belastung durch eine Herzinsuffizienz verstärkt werden [56].

Herzrhythmusstörungen:

Die COPD ist mit supraventrikulären und ventrikulären Herzrhythmusstörungen assoziiert [59]. Die Prävalenz von Herzrhythmusstörungen bei COPD-Patienten liegt zwischen 0,3 % und 29 % [55]. Konecny et al. zeigten, dass Vorhofflimmern, nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien und anhaltende ventrikuläre Tachykardien häufiger bei COPD-Patienten auftreten als bei Patienten ohne COPD [52]. Als Ursachen für die Entstehung von Arrhythmien bei COPD-Patienten werden insbesondere die Hypoxie, die Azidose, das Cor pulmonale und koexistente ischämische Herzerkrankungen diskutiert [60]. Das Risiko für das Auftreten von Arrhythmien ist abhängig von der Schwere der Lungenerkrankung [60].

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung im höheren Lebensalter und damit von besonderer klinischer Relevanz [60]. Nach einer retrospektiven Studie von Mapel et al. beträgt die Prävalenz des Vorhofflimmerns bei COPD-Patienten 14,3 % [61]. Studien zeigen, dass das Auftreten von Vorhofflimmern im Zusammenhang mit der Schwere der COPD steht [52, 60]. Das Auftreten von Vorhofflimmern ist assoziiert mit der Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion und einer Herzinsuffizienz [62]. Eine Studie von Lam et al. zeigte außerdem den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern, dem Vorhandensein einer Herzinsuffizienz und der Reduktion der Belastbarkeit der Patienten [63].

Gleichzeitig ist die COPD mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod assoziiert, welcher vorwiegend im Rahmen ventrikulärer Herzrhythmusstörungen eintritt [64]. Insbesondere Patienten mit häufigen Exazerbationen haben ein erhöhtes Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden [64].

Periphere und zerebrale vaskuläre Erkrankungen:

Nach Angaben der Deutschen Atemwegsliga haben COPD-Patienten ein 2,5fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) [57]. Laut einer Studie von Houben-Wilke et al. beträgt die Prävalenz der pAVK bei COPD-Patienten 8,8 % [65]. Im Vergleich hierzu beträgt die Prävalenz der pAVK bei Kontrollen mit ähnlichen Risikofaktoren, aber ohne COPD, 1,8 % [65]. Studienteilnehmer mit pAVK zeigten eine relevante Einschränkung der Leistungsfähigkeit gegenüber Studienteilnehmern ohne pAVK [65].

Gleichzeitig zeigt sich, dass COPD-Patienten auch ein erhöhtes Risiko haben, einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall zu erleiden [66]. Die Prävalenz von Schlaganfällen bei COPD-Patienten liegt bei 7-10 % [55].

#### Arterielle Hypertonie:

Die arterielle Hypertonie ist die häufigste Komorbidität bei COPD-Patienten [1]. Nach Barr et al. beträgt die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei COPD-Patienten 55 % [67]. Eine diastolische Dysfunktion auf dem Boden einer arteriellen Hypertonie ist assoziiert mit einer Einschränkung der Belastbarkeit [1]. Gleichzeitig ist die arterielle Hypertonie mit einem erhöhten kardiovaskulären Gesamtrisiko und daher mit anderen kardialen Komorbiditäten assoziiert [68]. Die *GOLD* empfiehlt daher eine optimale Blutdruckkontrolle bei COPD-Patienten mit arterieller Hypertonie [1].

#### Kardiovaskuläre Komorbiditäten unter Belastung:

Die Einschränkung der Belastbarkeit ist eine Komponente der COPD sowie kardialer Komorbiditäten, wie der Herzinsuffizienz und KHK [69, 70]. Sie gilt als Resultat der Beeinträchtigung verschiedener Komponenten der Atmung [41]. Hierzu gehören die Ventilation, der Gasaustausch, die Zirkulation und der Muskelstoffwechsel [41]. Damit spiegelt sich das enge Zusammenspiel von Herz und Lunge auch in Belastungsuntersuchungen wider [47]. Mit Hilfe der Spiroergometrie lassen sich die Mechanismen der Leistungseinschränkung objektivieren und die für die Belastungsintoleranz relevanten Organsysteme identifizieren [41, 42].

## 1.7 Ziele der Arbeit

Es ist bekannt, dass die COPD häufig mit Begleiterkrankungen vergesellschaftet ist [3]. Am häufigsten sind dabei kardiovaskuläre Komorbiditäten [1]. Die Bedeutung kardiovaskulärer Komorbiditäten für die Belastbarkeit von Patienten mit einer stabilen COPD ist bisher nur unzureichend bekannt. Da die Belastbarkeit als relevanter Einflussfaktor auf die Lebensqualität der COPD-Patienten gilt, soll die Bedeutung kardiovaskulärer Komorbiditäten im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden. Ziel dieser Arbeit ist eine pulmonale und kardiovaskuläre Charakterisierung von stabilen COPD-Patienten in Ruhe und unter Belastung mittels Spiroergometrie [2]. Im Mittelpunkt der Arbeit steht die Beantwortung folgender Fragestellungen:

- Sind Patienten mit stabiler COPD und niedriger Belastbarkeit in Ruhe stärker pulmonal eingeschränkt als Patienten mit hoher Belastbarkeit?
- Wie verhalten sich die ventilatorischen Parameter der beiden Studiengruppen unter Belastung?
- Weisen die COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit häufiger kardiale Komorbiditäten auf als die Patienten mit hoher Belastbarkeit?

Die Ergebnisse sollen einen relevanten Beitrag für das zukünftige diagnostische und therapeutische Management bei Patienten mit einer COPD und koexistenten kardiovaskulären Erkrankungen leisten.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden 41 Patienten im Zeitraum vom 06.03.2018 bis zum 21.05.2019 untersucht. Das Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung war Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie. Die Auswertung der Daten erfolgte pseudoanonymisiert. Die Durchführung der Studie wurde am 20.02.2018 unter der Studiennummer 6087R von der Ethikkommission bestätigt.

### 2.2 Studienkollektiv

Es wurden Patienten mit einer stabilen COPD untersucht. Es erfolgte eine Einteilung der Patienten in die Stadien I-IV und in die Gruppen A-D nach *GOLD*.

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Patienten mit einer stabilen COPD Stadium I-IV und Gruppe A-D nach *GOLD*: keine Exazerbation in den letzten 3 Monaten, keine Änderung der Medikation in den letzten 4 Wochen
- Alter: 40-80 Jahre

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Notwendigkeit einer LTOT
- Akuter ST-Hebungsinfarkt in den letzten 30 Tagen
- Akute oder chronische Einschränkung der Nierenfunktion mit einem Serumkreatinin >2 mg/dl
- Höhergradige Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion <35 %
- Höhergradige HRST
- Höhergradige Mitral- oder Aortenklappenitien
- Aktive maligne Erkrankungen
- Aktive rheumatische Erkrankungen

## 2.3 Datenerfassung

Eine Übersicht der erfassten Parameter gibt die Tabelle 1.

<b>Demografische Daten</b>			
Alter	Geschlecht	Größe	Gewicht
BMI			
<b>COPD</b>			
Stadium I-IV	Gruppe A-D	Nikotinkonsum	Raucherstatus
<b>Komorbiditäten</b>			
Arterielle Hypertonie	Diabetes mellitus	Hyperlipoproteinämie	KHK
cAVK	pAVK	Herzinsuffizienz	Vorhofflimmern
Schrittmacher/ICD			
<b>Symptomatik</b>			
Luftnot	Husten	Auswurf	Thoraxschmerz
Palpitationen	Periphere Ödeme	CAT-Score	mMRC-Score
Exazerbationen in den letzten 12 Monaten			
<b>Medikamente</b>			
Kurzwirksame $\beta_2$ -Agonisten	Langwirksame $\beta_2$ -Agonisten	Langwirksame Muskarinantagonisten	Inhalative Kortikosteroide
Systemische Steroid-Dauertherapie	Roflumilast	Theophyllin	Betablocker
Calciumantagonisten	Renin-Angiotensin-Antagonisten	Diuretika	Digitalis
Amiodaron	ASS	Vitamin-K-Antagonisten	DOAK
<b>Laborwerte</b>			
Leukozyten	Hämoglobin	Hämatokrit	Kreatinin
GFR	HbA1c	CRP	NT-proBNP
<b>EKG</b>			
Rhythmus	Herzfrequenz	Lagetyp	p-pulmonale
P-Dauer	PQ-Zeit	QRS-Breite	Schenkelblock
QTc-Zeit	ST-Streckenveränderungen	T-Negativierungen	Sokolow-Lyon-Index
<b>Lungenfunktion</b>			
FEV1	FEV/VC	VC	RV
DLCO-SB	DLCO-VA		
<b>Echokardiografie</b>			
Ejektionsfraktion	Diastolische Funktion	RA-Fläche	LA-Fläche
IVS-Dicke	Pasys + ZVD	Klappenvitien	TAPSE
PA-TDI			
<b>Spiroergometrie</b>			
Leistung	VO <sub>2</sub> , VO <sub>2</sub> /kg	VCO <sub>2</sub>	Aerobe Kapazität
Herzfrequenz	Herzfrequenzreserve	ERBST unter Belastung	HRST unter Belastung
Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck	O <sub>2</sub> -Sättigung	O <sub>2</sub> -Puls
RER	VE	VT	Atemfrequenz
Atemreserve	EQCO <sub>2</sub>	EQO <sub>2</sub>	PETCO <sub>2</sub>
PETO <sub>2</sub>	AaDO <sub>2</sub>	Abbruchgrund	Limitation
<b>Blutgasanalyse</b>			
pO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> -Sättigung	pH
Base excess	Laktat		

**Tabelle 1: Datenerfassung**

BMI: Body-Mass-Index; KHK: Koronare Herzkrankheit; cAVK: zerebrale arterielle Verschlusskrankheit; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; ICD: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; CAT: COPD Assessment Test; mMRC: modified Medical Research Council; ASS: Acetylsalicylsäure; DOAK: Direkte orale Antikoagulantien; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: glykiertes Hämoglobin A1; CRP: C-reaktives

*Protein; NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; FEV: Forciertes expiratorisches Volumen nach einer Sekunde; VC: Vitalkapazität; RV: Residualvolumen; DLCO-SB: single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxid; DLCO-VA: diffusing capacity of the lung for carbon monoxid/alveolar volume; Psys: systolischer Pulmonalarteriendruck; ZVD: Zentraler Venendruck; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; LA: Linker Vorhof; RA: Rechter Vorhof; IVS: Interventrikuläres Septum; TDI: tissue doppler imaging; AT: Anaerobe Schwelle; VO<sub>2</sub>: Sauerstoffverbrauch; VCO<sub>2</sub>: Kohlenstoffdioxidabgabe; ERBST: Erregungsrückbildungsstörung; HRST: Herzrhythmusstörung; RER: Respiratorische Austauschrate; VE: Atemminutenvolumen; VT: Atemzugvolumen; EQCO<sub>2</sub>: Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid; EQO<sub>2</sub>: Atemäquivalent für Sauerstoff; PETO<sub>2</sub>: endexpiratorischer Sauerstoffpartialdruck; PETCO<sub>2</sub>: endexpiratorischer Kohlenstoffdioxidpartialdruck; AaDO<sub>2</sub>: alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz; pO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck; pCO<sub>2</sub>: Kohlenstoffdioxidpartialdruck*

### 2.3.1 Anamnese

Die Anamnese wurde durch einen standardisierten klinischen Fragebogen, der routinemäßig in der pneumologischen Sprechstunde der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf eingesetzt wird, unterstützt. Folgende Angaben wurden bei allen Studienteilnehmern systematisch erfragt: Alter, Größe, Gewicht, Symptomatik, Komorbiditäten, Allergien, Medikation und Erkrankungen in der Familie. Hierbei wurden Medikamente zur Therapie der COPD und der kardiovaskulären Komorbiditäten erfragt. Hierunter fanden sich antihypertensive, antiarrhythmische und gerinnungshemmende Medikamente.

### 2.3.2 COPD

Nach den Leitlinien der *GOLD* und der DGP wurde die Diagnose der COPD durch den postbronchodilatatorisch ermittelten FEV<sub>1</sub>-FVC-Quotienten von <0,7 in der Spirometrie gestellt [1]. Die COPD wurde anhand des postbronchodilatatorisch ermittelten FEV<sub>1</sub> in die Schweregrade I-IV nach *GOLD* eingeteilt [3]. In Abhängigkeit von der Anzahl und dem Behandlungsmanagement der Exazerbationen sowie der Symptomatik wurden die Patienten in die Gruppen A-D nach *GOLD* eingeteilt (siehe Abbildung 1, Abschnitt 1.4) [3]. Im Rahmen der Anamnese wurden die Charakteristika der COPD (Erstdiagnose, Verlauf, Behandlungsmodalitäten) und die Rauchgewohnheiten der Patienten (Raucherstatus, Nikotinkonsum) ermittelt.

### 2.3.3 Komorbiditäten

Die Komorbiditäten der Studienpatienten wurden erfragt. Gleichzeitig wurden die Daten durch Informationen aus den Diagnoselisten der Arztbriefe und dem medikamentösen Therapieplan der Patienten ergänzt. Erfasst wurden die kardiovaskulären Komorbiditäten arterielle Hypertonie, KHK, cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK), pAVK,

Vorhofflimmern und die Herzinsuffizienz sowie metabolische Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und die Hyperlipoproteinämie. Außerdem wurde das Vorhandensein von Herzschrittmachern und implantierbaren Defibrillatoren erfragt.

#### 2.3.4 Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wurde erfragt. Der Schwerpunkt lag hierbei auf typischen Symptomen der COPD und der kardialen Komorbiditäten (Husten, Auswurf, Luftnot, Thoraxschmerzen, Palpitationen, Schwindel, Synkopen, periphere Ödeme). Gleichzeitig wurde die Symptomatik der Patienten anhand des *CAT-Scores* und des *mMRC-Scores* beurteilt.

#### 2.3.5 Laboruntersuchungen

Mittels venöser Punktion wurde Blut aus der Ellenbeuge entnommen. Es wurden klinische Routineparameter untersucht: Blutbild, Kreatinin, HbA1c, CRP und NT-proBNP.

#### 2.3.6 EKG

Bei allen Patienten wurde ein 12-Kanal-EKG durchgeführt (MAC® 1200 EKG Gerät, Firma GE Healthcare Frankfurt am Main). Das EKG wurde auf Rhythmus, Herzfrequenz, Lagetyp, P-Wellenkonfiguration, P-Dauer, PQ-Zeit, Blockbilder, QRS-Breite, Hypertrophiezeichen, ST-Streckenveränderungen und QTc-Zeit untersucht.

#### 2.3.7 Lungenfunktion

Bei allen Studienpatienten wurden eine Lungenfunktionsuntersuchung mittels Bodyplethysmographie und eine CO-Diffusionsmessung nach üblichem klinischem Standard durchgeführt (MasterScreen™ Body JAEGER™, Firma Carefusion Höchberg). Darüber hinaus wurde eine Blutgasanalyse aus dem hyperämisierten Ohrläppchen bei jedem Studienpatienten durchgeführt (ABL800 FLEX Blutgasanalysator, Firma Radiometer Krefeld).

### 2.3.8 Transthorakale Echokardiographie

Zur Beurteilung der Struktur und der Funktion des Herzens wurde eine transthorakale Echokardiographie nach üblichem klinischem Standard durchgeführt (Vivid™ S60, Firma GE Healthcare Frankfurt am Main). Hierbei wurden die Ejektionsfraktion und die diastolische Funktion des linken Ventrikels, die Größe der Vorhöfe und Kammern, die Dicke des interventrikulären Septums, die Klappenfunktionen, die *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE), der Pulmonalarteriendruck und der zentralen Venendruck bestimmt. Des Weiteren wurde bei Patienten im Sinusrhythmus das PA-TDI-Intervall als Risikoparameter für das Auftreten von Vorhofflimmern bestimmt. Die Messung des Intervalls erfolgte vom Anstieg der P-Welle im EKG bis zur Spitze der A'-Welle im Gewebedoppler [71]. Die Befundung erfolgte anhand eines standardisierten Befundungsprotokolls.

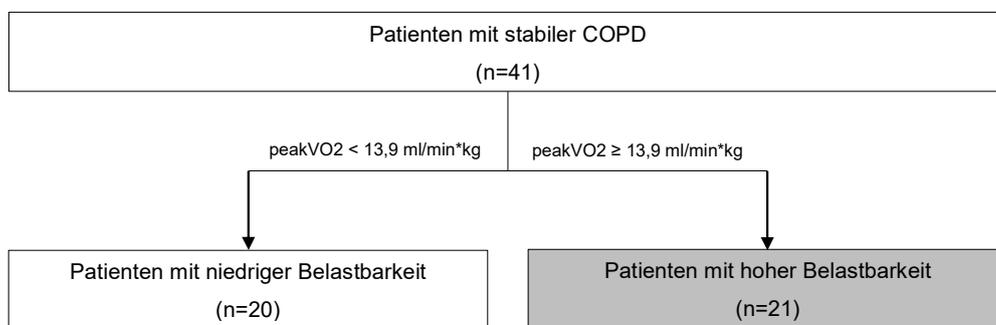
### 2.3.9 Spiroergometrie

Zur Prüfung der Belastbarkeit führten wir bei allen Patienten eine Spiroergometrie nach üblichem klinischen Standard und nach den Empfehlungen der DGP durch (Ergoline Ergometrics 900 JAEGER, Firma Carefusion Höchberg) [42]. Die Untersuchung erfolgte auf einem elektronisch gebremsten Fahrrad in halbliegender Position. Die Steigerung der Belastung erfolgte kontinuierlich nach einem Rampenprotokoll. Der Untersuchungsbeginn und die Steigerung der Belastung wurden individuell an die zu erwartende Leistung des Patienten angepasst, um eine Belastungszeit von 8-12 Minuten zu erreichen. Die Untersuchung erfolgte in vier Phasen: Ruhephase, Leerlaufphase, Belastungsphase und Erholungsphase. Vor Untersuchungsbeginn und am Ende der Belastungsphase wurden eine Spirometrie und eine kapilläre Blutgasanalyse durchgeführt. Während der Untersuchung wurden die Herzfrequenz, die Sauerstoffsättigung, der Blutdruck und das EKG in Echtzeit aufgezeichnet. Des Weiteren wurden folgende respiratorische Parameter über den gesamten Untersuchungszeitraum erfasst: Sauerstoffverbrauch ( $\text{VO}_2$ ), Kohlenstoffdioxidabgabe ( $\text{VCO}_2$ ), Atemminutenvolumen (VE), Atemzugvolumen (VT) und Atemfrequenz. Weitere Parameter wurden aus den gemessenen Werten errechnet. Hierzu gehören: Herzfrequenzreserve, Aerobe Kapazität,  $\text{O}_2$ -Puls, Kohlenstoffdioxid-Abgabe/Sauerstoff-Aufnahme, Atemreserve, Atemäquivalent für Sauerstoff (EQO<sub>2</sub>), Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid (EQCO<sub>2</sub>) und die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO<sub>2</sub>). Die Detektion der respiratorischen Parameter erfolgte mittels oro-nasaler Masken für den Einmalgebrauch (Hans Rudolph 6450 series V2 oro-nasal mask, Firma M. Devices Group Southport). Abbruchkriterien für die Spiroergometrie waren das Auftreten von Angina pectoris, Blässe, Verwirrung, Schwindel,

signifikanten ST-Streckenveränderungen, komplexen Herzrhythmusstörungen sowie eines AV-Blocks °II-III, einer QRS-Zunahme, eines bisher unbekanntes Schenkelblocks, eines Blutdruckanstiegs >250/120 mmHg, eines Blutdruckabfalls >20 mmHg, eines pulmonalarteriellen Mitteldrucks (PAPm) >50 mmHg, eines Abfalls des O<sub>2</sub>-Pulses, eines PaO<sub>2</sub> <40 mmHg oder einer Sauerstoffsättigung <80 %. [72] Die Auswertung der Spiroergometrie erfolgte standardisiert mittels der Wassermann-Kurven. Um Messfehler auszuschließen erfolgte eine Plausibilitätsprüfung sobald größere Abweichungen von den erwarteten Sollwerten gemessen wurden [42].

## 2.4 Definition der Studiengruppen

Die Studienteilnehmer wurden anhand der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung (peakVO<sub>2</sub>), normiert auf das Körpergewicht, in zwei Gruppen eingeteilt [2]. In der Gruppe der Patienten mit niedriger Belastbarkeit befanden sich 20 Patienten mit einer peakVO<sub>2</sub> < 13,9 ml/min\*kg. In der Gruppe der Patienten mit hoher Belastbarkeit befanden sich 21 Patienten mit einer peakVO<sub>2</sub> ≥ 13,9 ml/min\*kg.



**Abb. 3: Einteilung der Studiengruppe anhand der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung (peakVO<sub>2</sub>), normiert auf das Körpergewicht [2]**

Die Einteilung der Studiengruppe erfolgte anhand der Sauerstoffaufnahme in ml/min\*kg bei maximaler Belastung (peakVO<sub>2</sub>), normiert auf das Körpergewicht [2].

*COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; peakVO<sub>2</sub>: Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung; n: Anzahl*

## 2.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 24. Mit der Einteilung der Studiengruppen anhand der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung

lagen zwei unabhängige Stichproben vor. Für alle statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  (zweiseitig) als signifikant angesehen.

### 2.5.1 Vergleich metrischer Variablen

Für den Vergleich metrischer Variablen wurden für beide Studiengruppen die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung ermittelt.

Vor dem Vergleich der Mittelwerte wurde zunächst eine Prüfung der Normalverteilungsannahme der vorliegenden Daten durchgeführt. Diese erfolgte anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Bei einem p-Wert von  $> 0,05$  gingen wir davon aus, dass eine Normalverteilung der Daten vorlag. Gleichzeitig wurden Histogramme und Balkendiagramme zur Beurteilung der Normalverteilung herangezogen.

Bei Vorliegen der Normalverteilung der Daten führten wir den t-Test für unabhängige Stichproben als parametrischen Test durch um die Mittelwerte der beiden Studiengruppen zu vergleichen. Bei einem p-Wert von  $< 0,05$  gingen wir davon aus, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen vorlag. Voraussetzung für die Verwendung der Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben war außerdem das Vorliegen einer Varianzhomogenität, welche anhand des Levene-Tests geprüft wurde.

Wenn keine Normalverteilung der Daten festgestellt werden konnte, führten wir den Mann-Whitney-U-Test als non-parametrischen Test durch, um die Mittelwerte der beiden Studiengruppen zu vergleichen. Bei einem p-Wert von  $< 0,05$  gingen wir davon aus, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen vorlag.

### 2.5.2 Vergleich kategorialer Variablen

Für den Vergleich kategorialer Variablen wurden für beide Studiengruppen die Häufigkeiten ermittelt. Um die Häufigkeiten zwischen den beiden Studiengruppen zu vergleichen, führten wir einen Chi-Quadrat-Test durch. Bei einem p-Wert von  $< 0,05$  gingen wir davon aus, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen vorlag. Voraussetzung für die Anwendung des Chi-Quadrat-Tests war, dass alle erwarteten Häufigkeiten  $\geq 5$  betragen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Demographische Daten

Die Studiengruppen waren hinsichtlich Alter und Geschlecht, sowie Größe, Gewicht und Body-Mass-Index vergleichbar (Tabelle 2) [2].

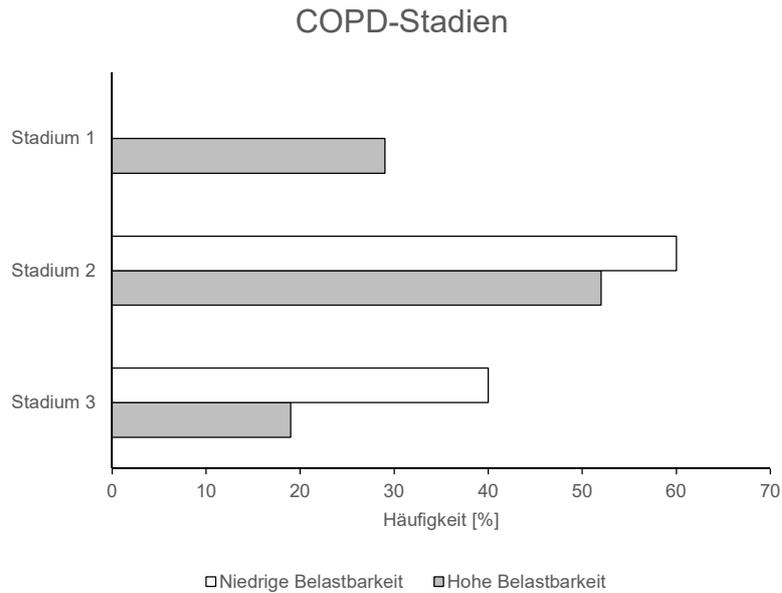
<i>Parameter</i>	<i>Einheit</i>	<i>Niedrige Belastbarkeit</i>	<i>Hohe Belastbarkeit</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Alter</i>	[Jahre]	68 ± 7	66 ± 10	0,62
<i>Männliches Geschlecht</i>	[%]	44	56	0,44
<i>Größe</i>	[cm]	171 ± 9	172 ± 10	0,72
<i>Gewicht</i>	[kg]	85 ± 20	77 ± 17	0,19
<i>BMI</i>	[kg/m <sup>2</sup> ]	29 ± 6	26 ± 4	0,053

**Tabelle 2: Demographische Daten von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit.**

*BMI: Body-Mass-Index; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*

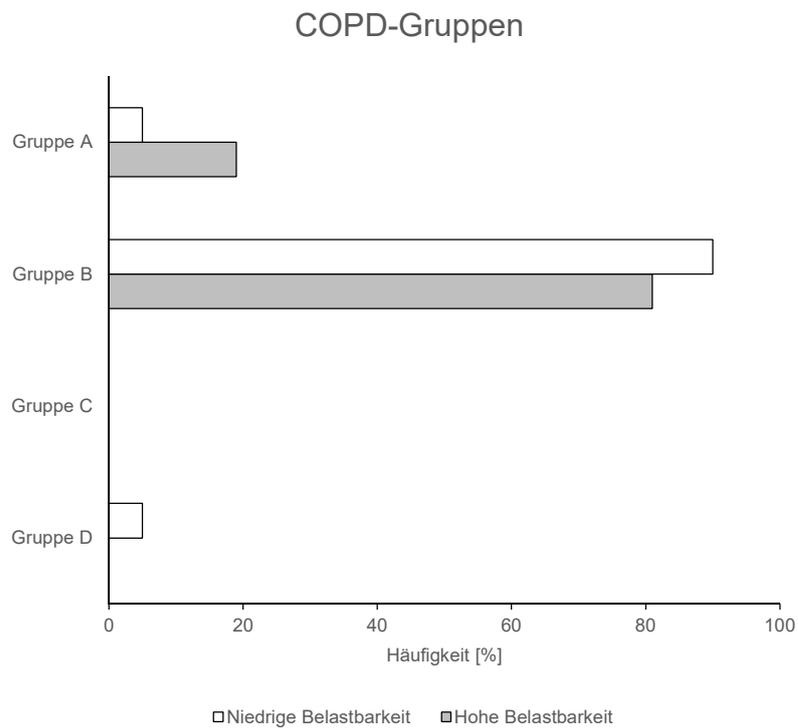
### 3.2 COPD

In Hinblick auf die Verteilung der COPD-Stadien nach *GOLD* auf die Studiengruppen zeigte sich, dass das Stadium 1 nur in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit vorkam (Abbildung 4). In der Studiengruppe der Patienten mit hoher Belastbarkeit waren 29 % der Patienten in Stadium 1, 52 % in Stadium 2 und 19 % in Stadium 3 (Abbildung 4). In der Studiengruppe der Patienten mit niedriger Belastbarkeit waren 60 % der Patienten in Stadium 2 und 40 % in Stadium 3 (Abbildung 4). In der Klassifizierung der COPD nach den *GOLD*-Gruppen waren in der Studiengruppe mit niedriger Belastbarkeit 5 % in Gruppe A, 90 % in Gruppe B und 5 % in Gruppe D (Abbildung 5). In der Studiengruppe mit hoher Belastbarkeit waren 19 % in Gruppe A und 81 % in Gruppe B (Abbildung 5). Hinsichtlich des Raucherstatus und des Nikotinkonsums waren die beiden Studiengruppen vergleichbar (Abbildung 6, Tabelle 3).



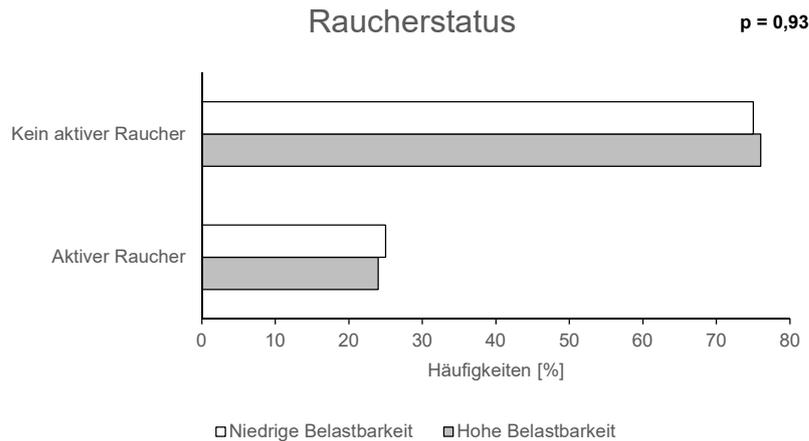
**Abb. 4: COPD-Stadien von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

*COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*



**Abb. 5: COPD-Gruppen bei COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

*COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*



**Abb. 6: Raucherstatus von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

Hinsichtlich des Raucherstatus gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

*COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*

Parameter	Einheit	Niedrige Belastbarkeit	Hohe Belastbarkeit	p-Wert
Nikotinkonsum	[py]	34 ± 22	43 ± 27	0,25

**Tabelle 3: Nikotinkonsum von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

*py: pack years; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*

### 3.3 Symptomatik

Hinsichtlich der Symptome Luftnot, Husten, Auswurf, Thoraxschmerz und Palpitationen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen (Tabelle 4). Periphere Ödeme konnten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit signifikant häufiger nachgewiesen werden als in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit (60 % vs. 19 %,  $p=0,007$ ) (Tabelle 4). Die Symptomatik, erhoben anhand des *CAT-Scores*, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen (Tabelle 5). Hinsichtlich der Schwere der Atemnot, erhoben anhand des *mMRC-Scores*, hatten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit 25 % einen Score von 1, 25 % einen Score von 2, 40 % einen Score von 3 und 10 % einen Score von 4 (Tabelle 5). In der Gruppe mit hoher Belastbarkeit hatten 10 % einen Score von 0, 37 % einen Score von 1, 37 % einen Score von 2 und 16 % einen Score von 3 (Tabelle 5).

Parameter	Einheit	Niedrige Belastbarkeit	Hohe Belastbarkeit	p-Wert
Luftnot	[%]	95	95	0,97
Husten	[%]	75	67	0,56
Auswurf	[%]	65	48	0,26
Thoraxschmerz	[%]	20	24	0,77
Palpitationen	[%]	25	10	0,19
Periphere Ödeme	[%]	60	19	<b>0,007</b>

**Tabelle 4: Symptomatik von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Parameter	Einheit	Niedrige Belastbarkeit	Hohe Belastbarkeit	p-Wert
CAT-Score	[Punkte]	21 ± 8	17 ± 7	0,056
CAT-Score Belastungsdyspnoe	[Punkte]	4,0 ± 1,2	3,6 ± 1,2	0,23
mMRC-Score 0 Punkte	[%]	0	10	
mMRC-Score 1 Punkt	[%]	25	37	
mMRC-Score 2 Punkte	[%]	25	37	
mMRC-Score 3 Punkte	[%]	40	16	
mMRC-Score 4 Punkte	[%]	10	0	
Exazerbationen in den letzten 12 Monaten	[n]	0,22 ± 0,43	0,14 ± 0,36	0,53

**Tabelle 5: Symptomatik von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

CAT: COPD Assessment Test; mMRC: modified Medical Research Council; n: Anzahl; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

### 3.4 Medikamentöse Therapie

Hinsichtlich der Einnahme von kurz- und langwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetika gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen (Tabelle 6). Die Einnahme langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonisten war jedoch signifikant häufiger in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit als in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit (85 % vs. 48 %,  $p=0,01$ ) (Tabelle 6). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen bezüglich der Einnahme weiterer, zur Therapie der COPD eingesetzter Medikamente (Tabelle 6).

Bezüglich der kardiovaskulären Medikation der Patienten fanden sich signifikante Unterschiede in der Einnahme von Renin-Angiotensin-Blockern (85 % vs. 52 %,  $p=0,03$ ), Diuretika (90 % vs. 29 %,  $p<0,01$ ) und direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) (35 % vs. 10 %,  $p=0,049$ ) (Tabelle 6). Diese wurden häufiger in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit eingenommen als in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit (Tabelle 6). Hinsichtlich weiterer Medikamente zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen gab es keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 6).

<i>Parameter</i>	<i>Einheit</i>	<i>Niedrige Belastbarkeit</i>	<i>Hohe Belastbarkeit</i>	<i>p-Wert</i>
SABA	[%]	30	33	0,82
LABA	[%]	75	57	0,23
LAMA	[%]	85	48	<b>0,01</b>
ICS	[%]	25	24	0,93
Systemische Steroid-dauertherapie	[%]	0	5	0,32
Roflumilast	[%]	5	0	0,30
Theophyllin	[%]	0	0	-
Beta-Blocker	[%]	60	38	0,16
Calciumantagonisten	[%]	45	24	0,15
Renin-Angiotensin-Blocker	[%]	85	52	<b>0,03</b>
Diuretika	[%]	90	29	<b>&lt;0,01</b>
Digitalis	[%]	5	0	0,30
Amiodaron	[%]	5	0	0,30
ASS	[%]	30	52	0,15
Marcumar	[%]	25	10	0,19
DOAK	[%]	35	10	<b>0,049</b>

**Tabelle 6: Medikamentöse Therapie von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

SABA: Kurzwirksame  $\beta$ -Sympathomimetika; LABA: Langwirksame  $\beta$ -Sympathomimetika; LAMA: Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten; ICS: Inhalatives Kortikosteroid; ASS: Acetylsalicylsäure; DOAK: Direkte orale Antikoagulantien; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

### 3.5 Laboruntersuchungen

Laborchemisch zeigte sich, dass Patienten der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit ein signifikant höheres HbA1c (5,9 % vs. 5,4 %,  $p=0,02$ ), ein signifikant höheres NT-proBNP (1481 pg/ml vs. 379 pg/ml,  $p=0,001$ ) und eine signifikant niedrigere glomeruläre Filtrationsrate (65 ml/min vs. 80 ml/min,  $p=0,02$ ) aufwiesen (Tabelle 7) [2]. Hinsichtlich weiterer untersuchter Laborparameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 7).

<i>Parameter</i>	<i>Einheit</i>	<i>Niedrige Belastbarkeit</i>	<i>Hohe Belastbarkeit</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Leukozyten</i>	[Tsd./ $\mu$ l]	7,6 $\pm$ 2,8	6,8 $\pm$ 1,5	0,66
<i>Hämoglobin</i>	[g/dl]	13,1 $\pm$ 1,9	13,6 $\pm$ 1,7	0,21
<i>Hämatokrit</i>	[%]	40,0 $\pm$ 5,4	41,1 $\pm$ 4,5	0,51
<i>HbA1c</i>	[%]	5,9 $\pm$ 0,8	5,4 $\pm$ 0,4	<b>0,02</b>
<i>CRP</i>	[mg/dl]	1,2 $\pm$ 1,5	0,5 $\pm$ 0,8	0,19
<i>NT-proBNP</i>	[pg/ml]	1481 $\pm$ 3619	379 $\pm$ 766	<b>0,001</b>
<i>Kreatinin</i>	[mg/dl]	1,1 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,3	0,08
<i>GFR</i>	[ml/min]	65 $\pm$ 23	80 $\pm$ 19	<b>0,02</b>

**Tabelle 7: Laborergebnisse von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

*CRP: C-reaktives Protein; HbA1c: glykiertes Hämoglobin A1; NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*

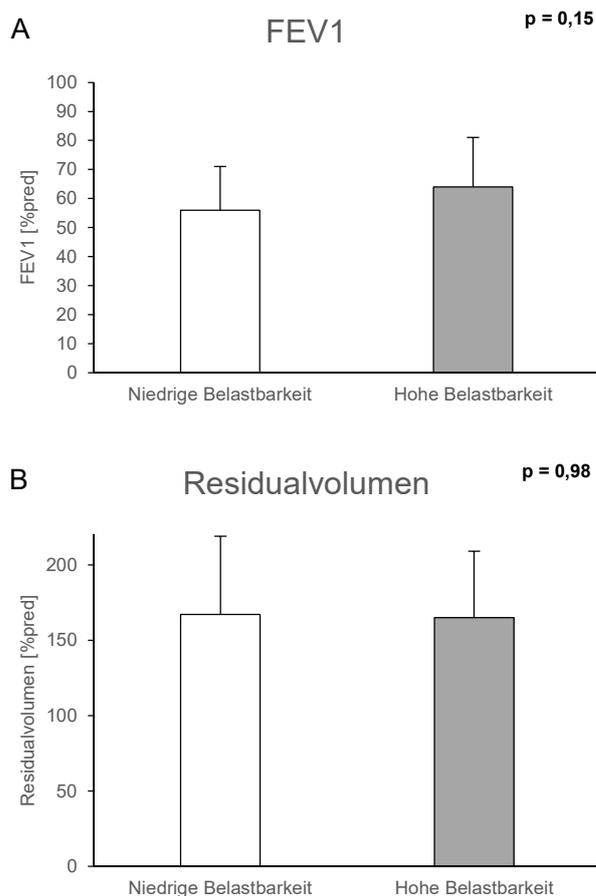
### 3.6 Lungenfunktion

In der Lungenfunktion der Patienten fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen (Tabelle 8, Abbildung 7) [2].

Parameter	Einheit	Niedrige Belastbarkeit	Hohe Belastbarkeit	p-Wert
FEV1	[l]	1,62 ± 0,53	1,96 ± 0,61	0,07
FEV1	[%pred]	56 ± 15	64 ± 17	0,15
FEV1/VC	[%]	60 ± 10	60 ± 9	0,78
VC	[%pred]	79 ± 14	87 ± 15	0,10
RV	[%pred]	167 ± 52	165 ± 44	0,98
DLCO-SB	[%]	63 ± 34	63 ± 16	0,29
DLCO-VA	[%]	64 ± 19	71 ± 20	0,25

**Tabelle 8: Lungenfunktion von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen nach einer Sekunde; VC: Vitalkapazität; RV: Residualvolumen; DLCO-SB: single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxid; DLCO-VA: diffusing capacity of the lung for carbon monoxid/alveolar volume; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung



**Abb. 7: FEV1 (A) und Residualvolumen (B) von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

Hinsichtlich der FEV1 und des Residualvolumens gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen nach einer Sekunde; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

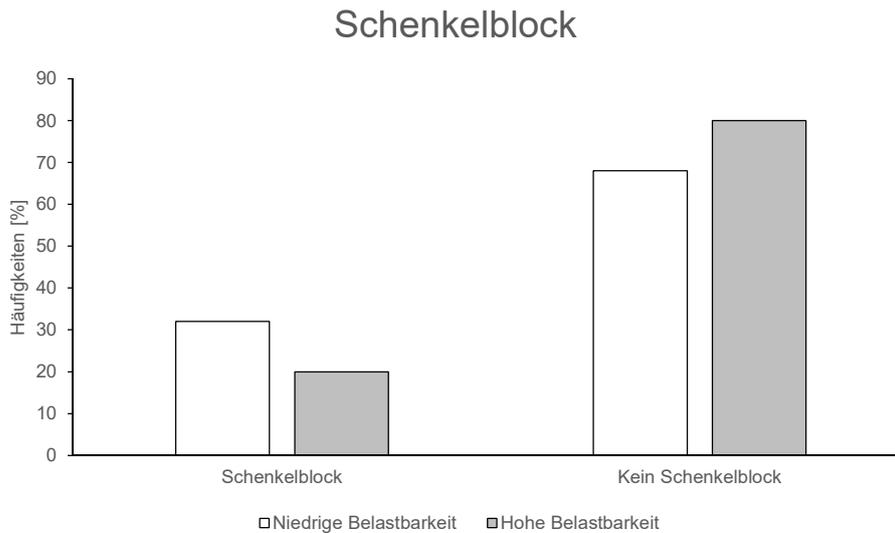
### 3.7 EKG

Im EKG zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen bezüglich der QTc-Zeit, welche bei Patienten der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit signifikant länger war als bei Patienten mit hoher Belastbarkeit (445 ms vs. 425 ms,  $p=0,04$ ) (Tabelle 9). Hinsichtlich weiterer im EKG bestimmter Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 9). In der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit hatten 79% einen Sinusrhythmus und 21% eine supraventrikuläre Herzrhythmusstörung (Tabelle 9). In der Gruppe mit hoher Belastbarkeit hatten 90,5% einen Sinusrhythmus und 9,5% eine supraventrikuläre Herzrhythmusstörung (Tabelle 9). In der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit konnte bei 32% der Patienten ein Schenkelblock festgestellt werden, in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit bei 20% der Patienten (Abbildung 8). In der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit hatten 48% einen Steiltyp, 32% einen Indifferenztyp, 16% einen Linkstyp und 5% einen überdrehten Linkstyp. In der Gruppe mit hoher Belastbarkeit hatten 52% einen Steiltyp, 24% einen Indifferenztyp, 19% einen Linkstyp und 5% einen überdrehten Linkstyp.

Parameter	Einheit	Niedrige Belastbarkeit	Hohe Belastbarkeit	p-Wert
Herzfrequenz	[Schläge/min]	77 ± 15	75 ± 14	0,86
P-Dauer	[ms]	115 ± 28	114 ± 19	0,91
PQ-Zeit	[ms]	166 ± 30	168 ± 21	0,75
QRS-Breite	[ms]	100 ± 29	92 ± 16	0,51
QTC-Zeit	[ms]	445 ± 32	425 ± 26	<b>0,04</b>
Sokolow-Lyon-Index	-	1,77 ± 0,92	1,66 ± 0,45	0,65
P-pulmonale	[%]	5	0	0,29
ST-Streckenveränderungen	[%]	28	14	0,30
T-Negativierungen	[%]	44	24	0,17
Sinusrhythmus	[%]	79	90,5	
SVRT	[%]	21	9,5	

**Tabelle 9: EKG-Parameter von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

QTC-Zeit: Frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Bazett; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; SVRT: Supraventrikuläre Rhythmusstörung



**Abb. 8: Blockbilder bei COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

*COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*

### 3.8 Transthorakale Echokardiographie

In der Echokardiographie zeigte sich, dass Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit eine signifikant geringere Ejektionsfraktion aufwiesen als Patienten der Gruppe mit hoher Belastbarkeit (54% vs. 63 %,  $p=0,03$ ) (Tabelle 10). Außerdem zeigte sich, dass Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit eine signifikant größere Fläche des linken Vorhofs (LA-Fläche) aufwiesen als Patienten in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit (21cm<sup>2</sup> vs. 15cm<sup>2</sup>,  $p=0,008$ ) (Tabelle 10). Hinsichtlich der Untersuchung der Herzklappen ergab sich, dass in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit häufiger eine Mitralklappeninsuffizienz vorlag als in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit (70 % vs. 29 %,  $p=0,008$ ) (Tabelle 11). Für weitere in der Echokardiographie bestimmte Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 10).

Parameter	Einheit	Niedrige Belastbarkeit	Hohe Belastbarkeit	p-Wert
Ejektionsfraktion	[%]	54 ± 11	63 ± 5	<b>0,03</b>
Diastolische Funktion E/A	-	1,1 ± 0,4	0,8 ± 0,3	0,09
Diastolische Funktion E/E' septal	-	10,6 ± 5,1	8,9 ± 2,6	0,32
Diastolische Funktion E/E' lateral	-	7,4 ± 1,4	7,3 ± 1,6	0,95
IVS-Dicke	[mm]	12 ± 3	10 ± 2	0,28
LA-Fläche	[cm <sup>2</sup> ]	21 ± 5	15 ± 5	<b>0,008</b>
RA-Fläche	[cm <sup>2</sup> ]	20 ± 8	16 ± 6	0,14
Pasys + ZVD	[mmHg]	38 ± 14	31 ± 14	0,29
TAPSE	[mm]	21 ± 5	23 ± 4	0,23
PA-TDI Mitralklappe	[ms]	140 ± 17	140 ± 19	0,98
PA-TDI Trikuspidalklappe	[ms]	121 ± 26	119 ± 32	0,91

**Tabelle 10: Echokardiographie-Parameter von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

IVS: Interventrikuläres Septum; LA: Linker Vorhof; RA: Rechter Vorhof; Pasys: systolischer Pulmonalarteriendruck; ZVD: Zentraler Venendruck; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; TDI: tissue doppler imaging; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Parameter	Einheit	Niedrige Belastbarkeit	Hohe Belastbarkeit	p-Wert
Pulmonalklappeninsuffizienz	[%]	26	5	0,06
Aortenklappeninsuffizienz	[%]	10	24	0,24
Mitralklappeninsuffizienz	[%]	70	29	<b>0,008</b>
Trikuspidalklappeninsuffizienz	[%]	65	43	0,16

**Tabelle 11: Klappeninsuffizienzen von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

## 3.9 Spiroergometrie

### 3.9.1 Leistungsfähigkeit

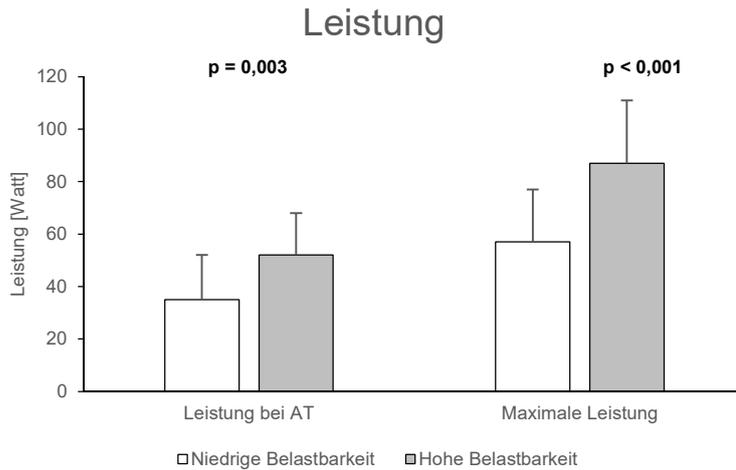
Entsprechend der Einteilung in die Studiengruppen zeigte sich bei Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit ein signifikant geringerer maximaler Sauerstoffverbrauch (peakVO<sub>2</sub> und peakVO<sub>2</sub>/kg) als bei Patienten in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit (979 ml/min und 11,1 ml/min\*kg vs. 1340 ml/min und 17,4 ml/min\*kg, p=0,001 und p<0,001)

(Tabelle 12, Abbildung 10). Gleichzeitig erreichten Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit eine signifikant geringere maximale Leistung als Patienten in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit (57 W vs. 87 W,  $p < 0,001$ ) (Tabelle 12, Abbildung 9). Außerdem zeigte sich, dass Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit eine signifikant geringere maximale Kohlenstoffdioxidabgabe (peakVCO<sub>2</sub>) aufwiesen als Patienten der Vergleichsgruppe (914 ml/min vs. 1321 ml/min,  $p < 0,001$ ) (Tabelle 12, Abbildung 11).

<i>Parameter</i>	<i>Einheit</i>	<i>Niedrige Belastbarkeit</i>	<i>Hohe Belastbarkeit</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Leistung bei AT</i>	[W]	35 ± 17	52 ± 16	<b>0,003</b>
<i>Maximale Leistung</i>	[W]	57 ± 20	87 ± 24	<b>&lt;0,001</b>
<i>Maximale Leistung</i>	[%pred]	50 ± 15	75 ± 22	<b>&lt;0,001</b>
<i>VO<sub>2</sub> in Ruhe</i>	[ml/min]	350 ± 92	321 ± 111	0,19
<i>VO<sub>2</sub> bei AT</i>	[ml/min]	784 ± 228	951 ± 203	<b>0,023</b>
<i>VO<sub>2</sub> bei AT</i>	[%pred]	47 ± 14	54 ± 10	0,08
<i>Peak VO<sub>2</sub></i>	[ml/min]	979 ± 326	1340 ± 327	<b>0,001</b>
<i>Peak VO<sub>2</sub></i>	[%pred]	58 ± 17	77 ± 15	<b>0,001</b>
<i>VO<sub>2</sub>/kg bei AT</i>	[ml/min*kg]	8,8 ± 1,8	12,3 ± 1,3	<b>&lt;0,001</b>
<i>Peak VO<sub>2</sub>/kg</i>	[ml/min*kg]	11,1 ± 2,3	17,4 ± 2,2	<b>&lt;0,001</b>
<i>VCO<sub>2</sub> in Ruhe</i>	[ml/min]	273 ± 80	247 ± 90	0,16
<i>VCO<sub>2</sub> bei AT</i>	[ml/min]	638 ± 210	766 ± 170	<b>0,046</b>
<i>Peak VCO<sub>2</sub></i>	[ml/min]	914 ± 327	1321 ± 333	<b>&lt;0,001</b>
<i>ΔVO<sub>2</sub>/ΔWatt</i>	[ml/W]	8,0 ± 2,4	9,4 ± 1,8	0,051

**Tabelle 12: Leistungsfähigkeit von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

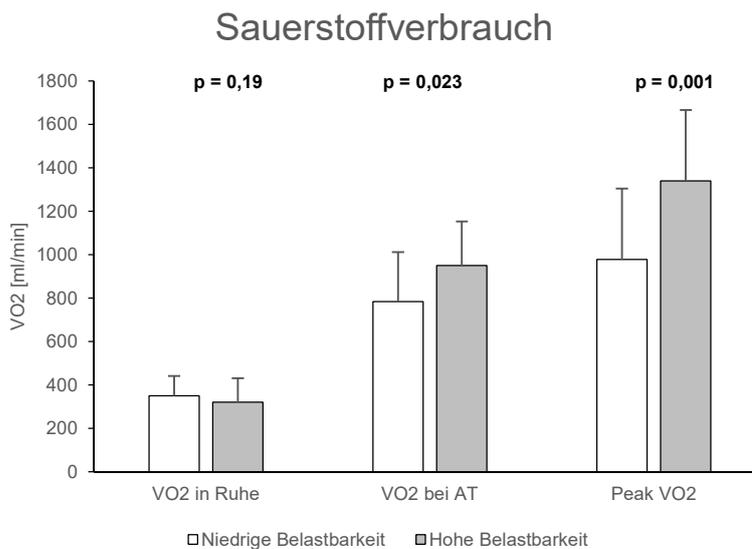
*AT: Anaerobe Schwelle; VO<sub>2</sub>: Sauerstoffverbrauch; VCO<sub>2</sub>: Kohlenstoffdioxidabgabe; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*



**Abb. 9: Leistung von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit erreichten eine geringere Leistung bei AT und unter maximaler Belastung als Patienten mit hoher Belastbarkeit.

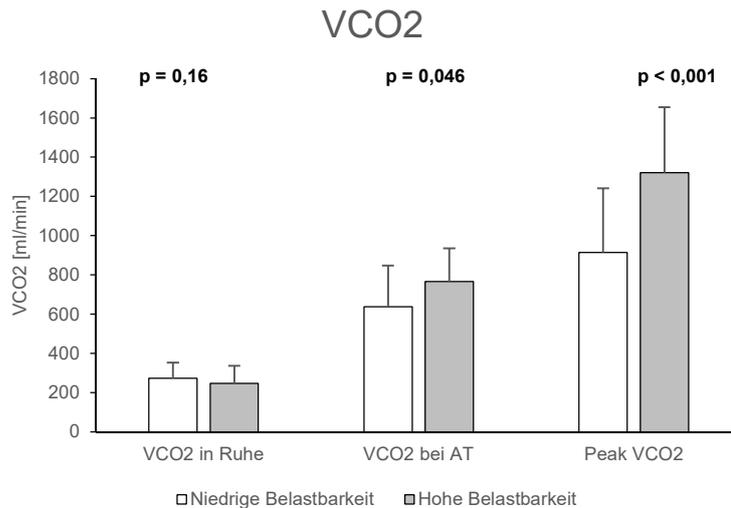
AT: Anaerobe Schwelle; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung



**Abb. 10: Sauerstoffverbrauch von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

Entsprechend der Einteilung in die Studiengruppen erreichten Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit einen geringeren Sauerstoffverbrauch bei AT und unter maximaler Belastung als Patienten mit hoher Belastbarkeit.

VO2: Sauerstoffverbrauch; AT: Anaerobe Schwelle; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung



**Abb. 11: Kohlenstoffdioxidabgabe von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit erreichten eine geringere Kohlenstoffdioxidabgabe bei AT und unter maximaler Belastung als Patienten mit hoher Belastbarkeit.

VCO<sub>2</sub>: Kohlenstoffdioxidabgabe; AT: Anaerobe Schwelle; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

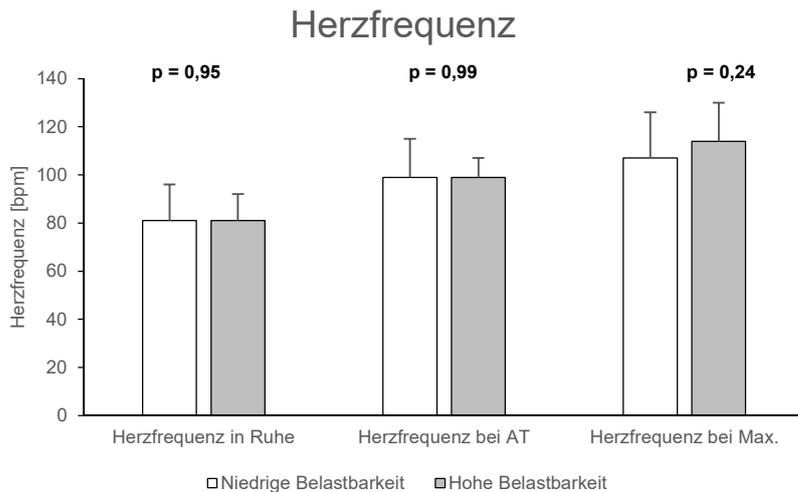
### 3.9.2 Kardiale Parameter

Bezüglich der Herzfrequenz und des Blutdrucks unter Belastung fanden sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 13, Abbildung 12, Abbildung 13). Es zeigte sich, dass Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit einen signifikant geringeren Sauerstoffpuls unter maximaler Belastung erreichten als Patienten der Gruppe mit hoher Belastbarkeit (9,2 ml/Schlag vs. 12,0 ml/Schlag,  $p=0,007$ ) (Tabelle 13, Abbildung 14). Außerdem fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen hinsichtlich des Auftretens von Herzrhythmusstörungen (5 % vs. 0 %) oder Erregungsrückbildungsstörungen (0 % in beiden Studiengruppen) während der Belastung. Bei der aufgetretenen Herzrhythmusstörung unter Belastung bei einem der Studienpatienten handelte es sich um Vorhofflimmern.

<i>Parameter</i>	<i>Einheit</i>	<i>Niedrige Belastbarkeit</i>	<i>Hohe Belastbarkeit</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Herzfrequenz in Ruhe</i>	[bpm]	81 ± 15	81 ± 11	0,95
<i>Herzfrequenz bei AT</i>	[bpm]	99 ± 16	99 ± 8	0,99
<i>Herzfrequenz bei Max.</i>	[bpm]	107 ± 19	114 ± 16	0,24
<i>Herzfrequenz bei Max.</i>	[%pred]	74 ± 20	74 ± 10	0,95
<i>ΔHF/HF in Ruhe</i>	[%]	34 ± 18	43 ± 26	0,18
<i>Herzfrequenzreserve</i>	[bpm]	45 ± 18	40 ± 16	0,35
<i>Systolischer Blutdruck in Ruhe</i>	[mmHg]	121 ± 15	119 ± 16	0,77
<i>Systolischer Blutdruck bei AT</i>	[mmHg]	136 ± 24	142 ± 24	0,43
<i>Systolischer Blutdruck bei Max.</i>	[mmHg]	153 ± 26	167 ± 30	0,13
<i>Diastolischer Blutdruck in Ruhe</i>	[mmHg]	77 ± 13	80 ± 9	0,43
<i>Diastolischer Blutdruck bei AT</i>	[mmHg]	81 ± 11	84 ± 10	0,61
<i>Diastolischer Blutdruck bei Max.</i>	[mmHg]	85 ± 12	91 ± 13	0,21
<i>Sauerstoffsättigung</i>	[%]	94 ± 5	95 ± 2	0,84
<i>O2-Puls in Ruhe</i>	[ml/Schlag]	4,5 ± 1,6	4,0 ± 1,3	0,30
<i>O2-Puls bei AT</i>	[ml/Schlag]	8,1 ± 2,7	9,7 ± 2,4	0,056
<i>O2-Puls bei Max.</i>	[ml/Schlag]	9,2 ± 2,9	12,0 ± 3,3	<b>0,007</b>
<i>O2-Puls bei Max.</i>	[%pred]	78 ± 21	100 ± 14	<b>&lt;0,001</b>

**Tabelle 13: Kardiale Parameter unter Belastung von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

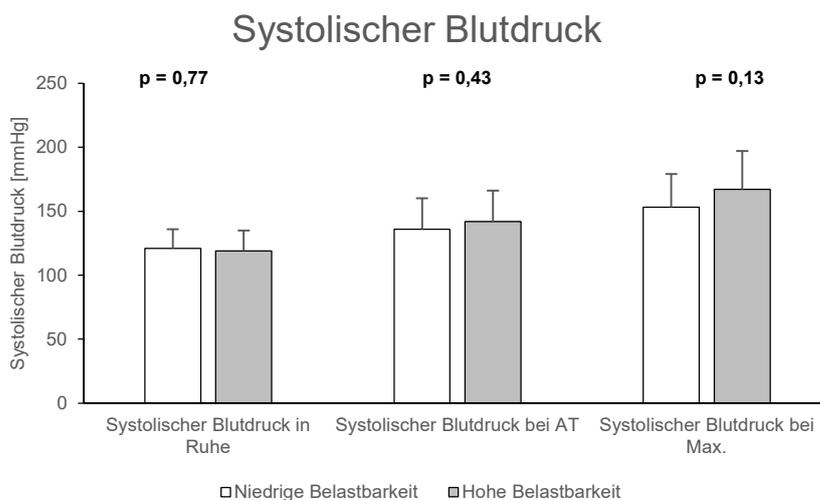
*AT: Anaerobe Schwelle; HF: Herzfrequenz; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*



**Abb. 12: Herzfrequenz von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

Hinsichtlich der Herzfrequenz unter Belastung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

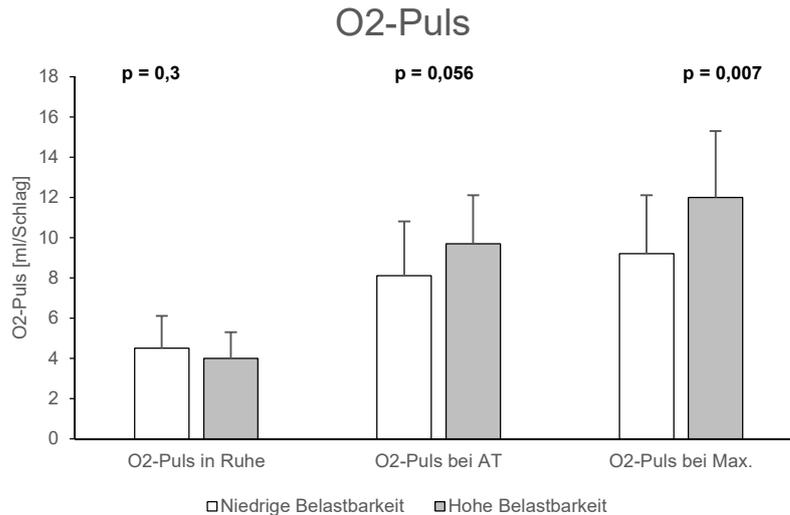
*COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*



**Abb. 13: Systolischer Blutdruck von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

Hinsichtlich des systolischen Blutdrucks ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

*COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*



**Abb. 14: O<sub>2</sub>-Puls von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

Patienten mit niedriger Belastbarkeit erreichten einen signifikant niedrigeren O<sub>2</sub>-Puls unter maximaler Belastung als Patienten mit hoher Belastbarkeit.

AT: Anaerobe Schwelle; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

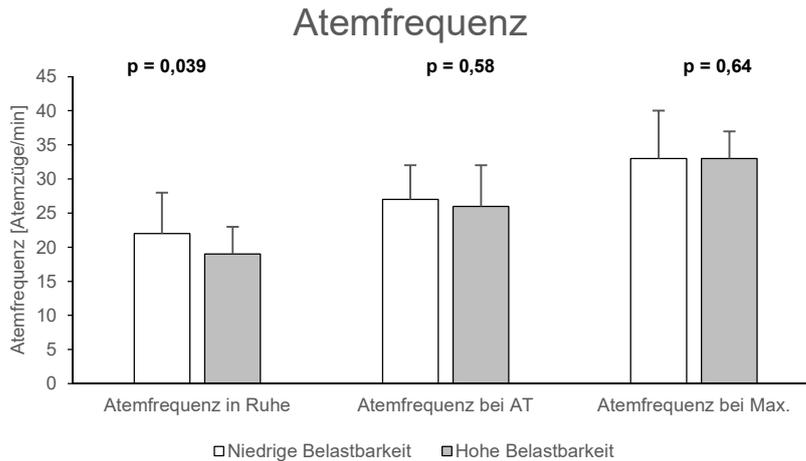
### 3.9.3 Pulmonale Parameter

Hinsichtlich der pulmonalen Parameter zeigte sich, dass die Atemfrequenz vor Belastungsbeginn bei Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit signifikant höher war als bei Patienten der Vergleichsgruppe (22 Atemzüge/min vs. 19 Atemzüge/min,  $p=0,039$ ) (Tabelle 14, Abbildung 15). Unter Belastung fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen hinsichtlich der Atemfrequenz (Tabelle 14, Abbildung 15). Es zeigte sich außerdem, dass Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit ein signifikant geringeres Atemminutenvolumen und Atemzugvolumen bei maximaler Belastung erreichten als Patienten in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit (VE 39 l/min und VT 1,2 l/min vs. VE 62 l/min und VT 1,5 l/min,  $p=0,004$  und  $p=0,003$ ) (Tabelle 14, Abbildung 16, Abbildung 17). Des Weiteren zeigte sich, dass Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit einen signifikant höheren VE/VCO<sub>2</sub>-Quotient aufwiesen (42 vs. 37,  $p=0,038$ ) (Tabelle 14). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des VE/VO<sub>2</sub>-Quotienten gefunden werden (Tabelle 14). Außerdem fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen hinsichtlich der alveoloarteriellen Differenz der Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid (Tabelle 14).

Parameter	Einheit	Niedrige Belastbarkeit	Hohe Belastbarkeit	p-Wert
CO <sub>2</sub> -Abgabe/O <sub>2</sub> -Aufnahme bei Max.	-	0,93 ± 0,10	0,99 ± 0,08	<b>0,041</b>
VE in Ruhe	[l/min]	14 ± 4	12 ± 4	0,06
VE bei AT	[l/min]	28 ± 8	30 ± 7	0,23
VE bei Max.	[l/min]	39 ± 12	50 ± 13	<b>0,004</b>
VE bei Max.	[%pred]	49 ± 12	62 ± 14	<b>0,005</b>
VT in Ruhe	[l]	0,67 ± 0,24	0,67 ± 0,23	0,99
VT bei AT	[l]	1,02 ± 0,30	1,17 ± 0,32	0,16
VT bei Max.	[l]	1,2 ± 0,3	1,5 ± 0,4	<b>0,003</b>
Atemfrequenz in Ruhe	[Atemzüge/min]	22 ± 6	19 ± 4	<b>0,039</b>
Atemfrequenz bei AT	[Atemzüge/min]	27 ± 5	26 ± 6	0,58
Atemfrequenz bei Max.	[Atemzüge/min]	33 ± 7	33 ± 4	0,64
Atemfrequenz bei Max.	[%pred]	80 ± 9	20 ± 18	0,94
Atemreserve	[Atemzüge/min]	20 ± 18	18 ± 13	0,62
VE/VCO <sub>2</sub>	-	42 ± 8	37 ± 5	<b>0,038</b>
VE/VO <sub>2</sub>	-	34 ± 6	31 ± 5	0,09
AaDO <sub>2</sub> in Ruhe	-	32 ± 12	34 ± 11	0,66
AaDO <sub>2</sub> bei Max.	-	20 ± 29	20 ± 29	0,98

**Tabelle 14: Pulmonale Parameter unter Belastung von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

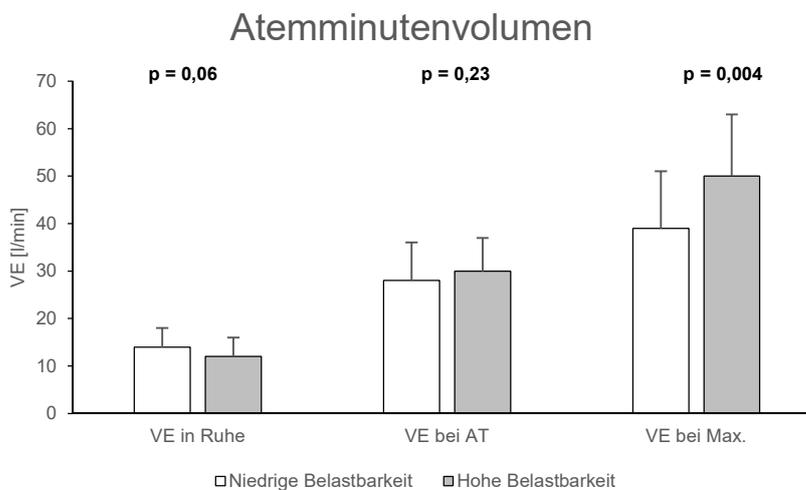
VE: Atemminutenvolumen; AT: Anaerobe Schwelle; VT: Atemzugvolumen; VCO<sub>2</sub>: Kohlenstoffdioxidabgabe; VO<sub>2</sub>: Sauerstoffverbrauch; AaDO<sub>2</sub>: alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung



**Abb. 15: Atemfrequenz von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

Patienten mit niedriger Belastbarkeit zeigten vor Beginn der Belastung eine höhere Atemfrequenz als Patienten mit hoher Belastbarkeit. Unter Belastung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen hinsichtlich der Atemfrequenz.

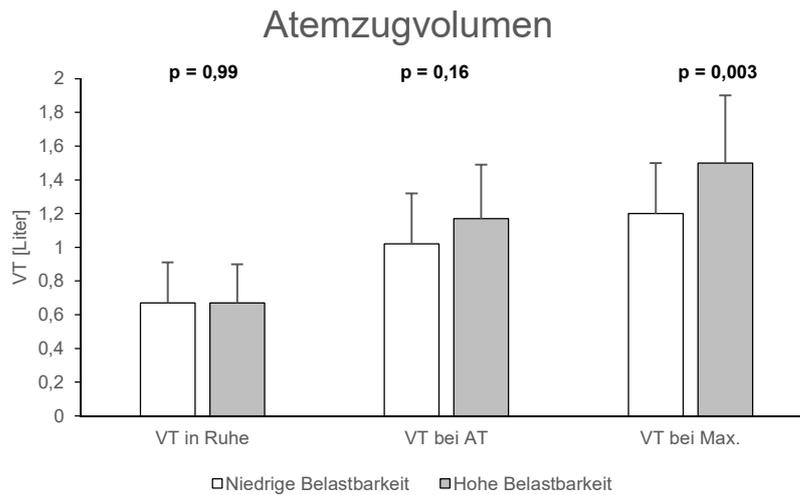
*COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*



**Abb. 16: Atemminutenvolumen von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

Patienten mit niedriger Belastbarkeit erreichten ein signifikant geringeres Atemminutenvolumen unter maximaler Belastung als Patienten mit hoher Belastbarkeit.

*VE: Atemminutenvolumen; AT: Anaerobe Schwelle; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*



**Abb. 17: Atemzugvolumen von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

Patienten mit niedriger Belastbarkeit erreichten ein signifikant geringeres Atemzugvolumen unter maximaler Belastung als Patienten mit hoher Belastbarkeit.

*VT: Atemzugvolumen; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*

#### 3.9.4 Blutgasanalyse

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen hinsichtlich der in der Blutgasanalyse gemessenen Parameter (Tabelle 15).

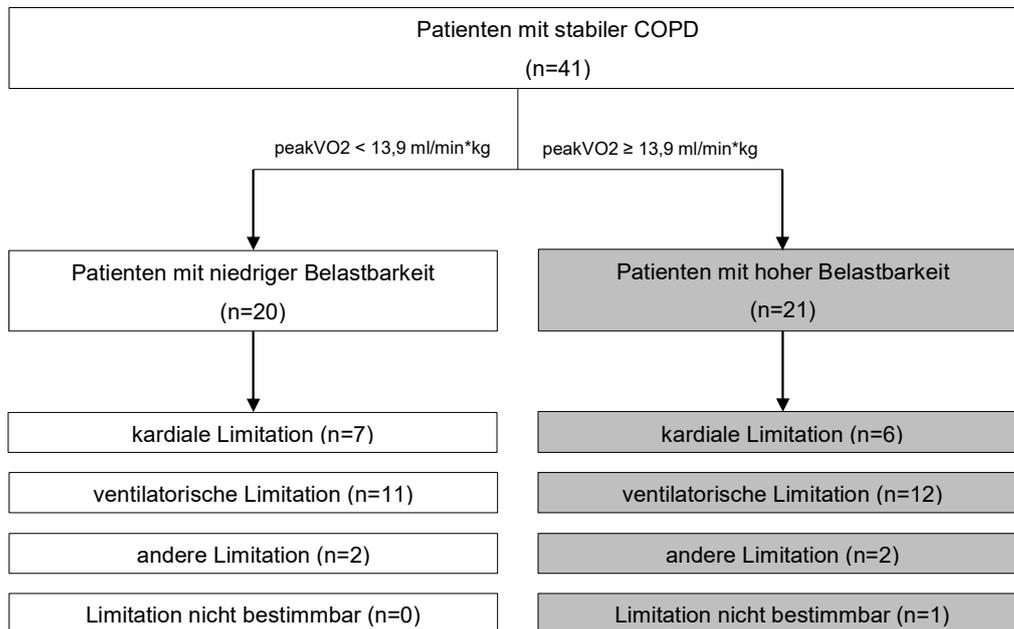
<i>Parameter</i>	<i>Einheit</i>	<i>Niedrige Belastbarkeit</i>	<i>Hohe Belastbarkeit</i>	<i>p-Wert</i>
<i>pO2 vor Belastung</i>	[mmHg]	74 ± 14	70 ± 8	0,19
<i>pCO2 vor Belastung</i>	[mmHg]	34 ± 4	36 ± 3	0,09
<i>O2-Sättigung vor Belastung</i>	[%]	94 ± 4	94 ± 2	0,32
<i>pH-Wert vor Belastung</i>	-	7,43 ± 0,02	7,43 ± 0,02	0,93
<i>BE vor Belastung</i>	[mmol/l]	-0,8 ± 2,5	0,2 ± 1,6	0,12
<i>Lactat vor Belastung</i>	[mg/dl]	1,2 ± 0,4	1,0 ± 0,4	0,12
<i>pO2 nach Belastung</i>	[mmHg]	79 ± 17	78 ± 13	0,92
<i>pCO2 nach Belastung</i>	[mmHg]	38 ± 6	39 ± 6	0,58
<i>O2-Sättigung nach Belastung</i>	[%]	94 ± 5	94 ± 4	0,84
<i>pH-Wert nach Belastung</i>	-	7,38 ± 0,04	7,36 ± 0,05	0,40
<i>BE nach Belastung</i>	[mmol/l]	-2,7 ± 2,5	-2,8 ± 2,5	0,83
<i>Lactat nach Belastung</i>	[mg/dl]	3,5 ± 1,5	4,2 ± 1,4	0,13
<i>Lactatanstieg während Belastung</i>	[mg/dl]	2,2 ± 1,5	3,2 ± 1,6	0,07

**Tabelle 15: Blutgasanalyse von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

*BE: Base excess; pO2: Sauerstoffpartialdruck; pCO2: Kohlenstoffdioxidpartialdruck; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*

### 3.9.5 Limitation und Abbruchgrund

In der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit waren 7 Patienten kardial limitiert und 11 Patienten ventilatorisch limitiert (Abbildung 18). In der Gruppe mit hoher Belastbarkeit waren 6 Patienten kardial limitiert und 12 Patienten pulmonal limitiert (Abbildung 18). In der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit brachen 50 % die Belastung aufgrund von Dyspnoe ab und 50 % aufgrund muskulärer Erschöpfung. In der Gruppe mit hoher Belastbarkeit brachen 48 % die Belastung aufgrund von Dyspnoe ab und 52 % aufgrund muskulärer Erschöpfung.



**Abb. 18: Limitation der Belastung von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

Die Einteilung der Studiengruppe erfolgte anhand der Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung normiert auf das Körpergewicht [2]. Hinsichtlich der Limitation der Belastung fanden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen.

*COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; peakVO2: Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung*

### 3.10 Komorbiditäten

Hinsichtlich der Komorbiditäten zeigte sich, dass die arterielle Hypertonie (90 % vs. 62 %,  $p=0,04$ ), die Herzinsuffizienz (100 % vs. 48 %,  $p<0,01$ ) und das Vorhofflimmern (40 % vs. 10 %,  $p=0,02$ ) signifikant häufiger bei Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit vorlagen als bei Patienten in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit (Tabelle 16, Abbildung 19) [2]. Hinsichtlich anderer untersuchter Komorbiditäten fanden sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 16, Abbildung 19).

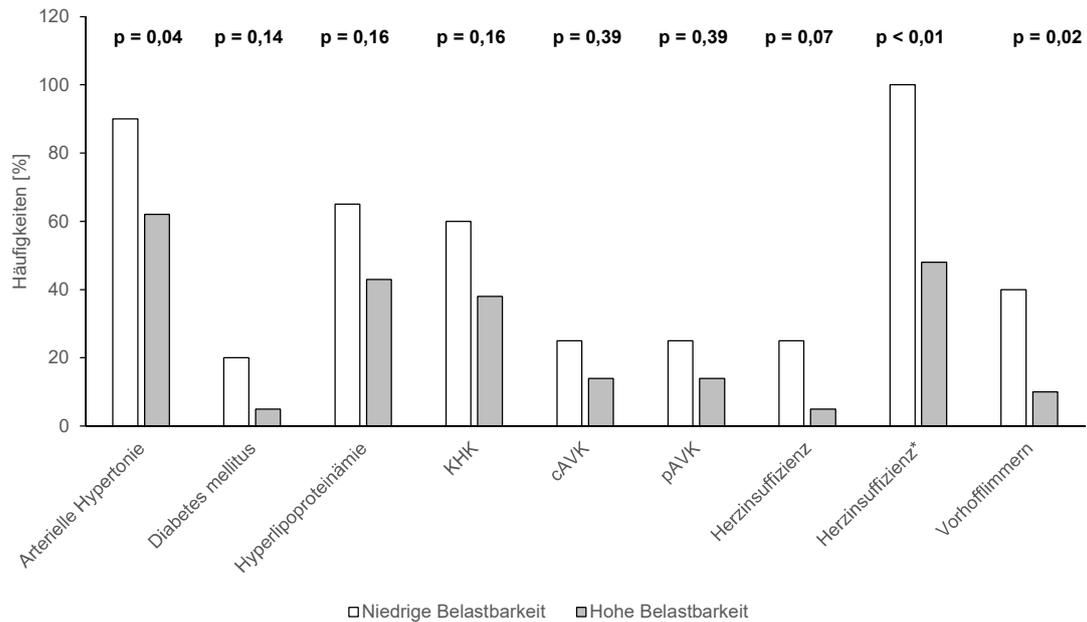
<i>Parameter</i>	<i>Einheit</i>	<i>Niedrige Belastbarkeit</i>	<i>Hohe Belastbarkeit</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Arterielle Hypertonie</i>	[%]	90	62	<b>0,04</b>
<i>Diabetes mellitus</i>	[%]	20	5	0,14
<i>Hyperlipoproteinämie</i>	[%]	65	43	0,16
<i>KHK</i>	[%]	60	38	0,16
<i>cAVK</i>	[%]	25	14	0,39
<i>pAVK</i>	[%]	25	14	0,39
<i>Herzinsuffizienz</i>	[%]	25	5	0,07
<i>Herzinsuffizienz*</i>	[%]	100	48	<b>&lt;0,01</b>
<i>Vorhofflimmern</i>	[%]	40	10	<b>0,02</b>
<i>Schrittmacher</i>	[%]	5	0	0,46

\*NT-proBNP>Normwert 125pg/ml

**Tabelle 16: Komorbiditäten von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit**

*KHK: Koronare Herzkrankheit; cAVK: cerebrale arterielle Verschlusskrankheit; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*

## Komorbiditäten



\*NT-proBNP > Normwert 125pg/ml

### Abb. 19: Komorbiditäten von COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit im Vergleich zu COPD-Patienten mit hoher Belastbarkeit

Bei Patienten mit niedriger Belastbarkeit kam die arterielle Hypertonie, die Herzinsuffizienz und das Vorhofflimmern signifikant häufiger vor als bei Patienten mit hoher Belastbarkeit [2].

*KHK: Koronare Herzkrankheit; cAVK: cerebrale arterielle Verschlusskrankheit; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*

## 4 Diskussion

In der Studie wurde die Bedeutung kardiovaskulärer Komorbiditäten für die Belastbarkeit an 41 Patienten mit stabiler COPD mit hoher und niedriger maximaler Sauerstoffaufnahme unter Belastung untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Hinsichtlich der Lungenfunktion waren die beiden Studiengruppen vergleichbar [2].
2. Unter maximaler Belastung erreichten Patienten der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit ein geringeres Atemminutenvolumen und Atemzugvolumen als Patienten mit hoher Belastbarkeit.
3. Unter maximaler Belastung wiesen Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit einen signifikant höheren VE/VCO<sub>2</sub>-Quotient auf als Patienten in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit.
4. Die arterielle Hypertonie, die Herzinsuffizienz und das Vorhofflimmern lagen häufiger bei Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit vor als bei Patienten in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit [2]. In der Gruppe der Patienten mit niedriger Belastbarkeit fand sich signifikant häufiger eine Einnahme von Renin-Angiotensin-Blockern, Diuretika und DOAK.
5. Die Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit wiesen ein höheres NT-proBNP auf als Patienten in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit [2].
6. Unter maximaler Belastung erreichten Patienten der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit einen geringeren Sauerstoffpuls als Patienten der Vergleichsgruppe

#### 4.1 Sind Patienten mit stabiler COPD und niedriger Belastbarkeit stärker pulmonal eingeschränkt als Patienten mit hoher Belastbarkeit?

##### Belastbarkeit und FEV1 bei Patienten mit COPD:

Es war zu vermuten, dass bei Patienten mit niedriger Belastbarkeit eine stärkere Einschränkung der Lungenfunktion vorliegt als bei Patienten in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit [28, 73]. Die Ergebnisse zeigten jedoch, dass die Lungenfunktion in den beiden Studiengruppen vergleichbar war [2].

Unterstützend zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie beschreiben O'Donnell et al., dass die lungenfunktionellen Untersuchungen von COPD-Patienten unter Ruhebedingungen nur schwach mit der Schwere der Belastungsdyspnoe korrelieren [74]. Sie bezeichnen außerdem die Belastungsdyspnoe als Problem des gesamten Spektrums der Krankheitsschwere [74].

Dem gegenüberstehend zeigten Carvalho-Jr et al. in einer Studie mit 249 COPD-Patienten, dass eine Korrelation zwischen der FEV1 und der Belastbarkeit, gemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahme, existiert [28]. Hieraus ziehen sie den Schluss, dass anhand leicht zu erhebender klinischer Parameter wie der FEV1, die Belastbarkeit eines COPD-Patienten abgeschätzt werden kann [28].

Auch Frisk et al. zeigten in einer Studie mit 63 COPD-Patienten aus der *Bergen COPD Cohort Study* über den Studienzeitraum von vier Jahren einen Zusammenhang zwischen der Reduktion der FEV1 und der Einschränkung der Belastbarkeit, gemessen anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme [73]. Hieraus folgerten sie, dass die optimale Therapie der Atemwegobstruktion ein entscheidender Faktor für die Belastbarkeit der Patienten darstellt [73].

Der Hintergrund für die Herausbildung dieser unterschiedlichen Ergebnisse bleibt unklar. Jedoch lässt sich vermuten, dass die Auswahl der Studienpopulation einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen der FEV1 und der Belastbarkeit hat. Während in der vorliegenden Studie stabile COPD-Patienten mit allen kardiovaskulären Komorbiditäten miteinbezogen wurden, galt beispielsweise in der Studie von Carvalho-Jr et al. eine

antiarrhythmische Medikation als Ausschlusskriterium für die Studie [28]. Hinsichtlich der Studie von Frisk et al. zeigte eine andere Studie ebenfalls mit Patienten der *Bergen COPD Cohort Study*, dass eine Assoziation zwischen der FEV1 und der Distanz im 6-Minuten-Gehtest besteht, aber dass die FEV1 nicht als Prädiktor für die langfristige Entwicklung der Belastbarkeit dient [75].

In einer Studie von Perez et al. konnten ebenfalls Zusammenhänge zwischen Parametern der Lungenfunktion, wie FEV1 und FVC, und der Belastbarkeit, gemessen anhand des 6-Minuten-Gehtests, festgestellt werden [76]. In der Korrelationsanalyse ergab sich jedoch nur ein schwacher Zusammenhang, sodass die Autoren zu dem Schluss kamen, dass die Belastbarkeit von COPD-Patienten anhand klinischer Routineparameter nicht eindeutig vorhersagbar ist [76].

Zusammenfassend zeigen sich wechselhafte Zusammenhänge zwischen der Lungenfunktion unter Ruhebedingungen und der Belastbarkeit von Patienten mit COPD. Dies weist darauf hin, dass sich anhand der FEV1 nicht eindeutig die Belastbarkeit eines COPD-Patienten abschätzen lässt [74, 76]. Für den klinischen Alltag lässt sich daher der Schluss ziehen, dass zur Objektivierung der Leistungsfähigkeit unabhängig von der FEV1 eine Belastungsuntersuchung wie die Spiroergometrie bei Patienten mit stabiler COPD sinnvoll erscheint.

#### Ventilation unter Belastung bei Patienten mit COPD:

Es stellt sich weitergehend die Frage, ob sich die beiden Studiengruppen unter Belastung hinsichtlich ventilatorischer Parameter unterscheiden. Die Hintergründe für die Veränderung der ventilatorischen Parameter unter Belastung sind vielfältig [77]. Unter anderem werden Veränderungen der Atemmechanik, zum Beispiel im Rahmen einer pulmonalen Hyperinflation, dafür verantwortlich gemacht [77].

O'Donnell et al. beschreiben die dynamische Hyperinflation als Folge einer gestörten Atemmechanik [74]. Durch die pathologischen Umbauprozesse der Lunge im Rahmen der COPD wird die Atemmuskulatur stärker beansprucht und zunehmend geschwächt [74]. In Folge dessen sinkt das Atemzugvolumen und die Atemfrequenz steigt kompensatorisch an, was zur Verstärkung der Belastung der Atemmuskulatur führt [74].

Im Vergleich der beiden Studiengruppen zeigt sich, dass Atemzug- und Atemminutenvolumen unter maximaler Belastung in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit stärker eingeschränkt sind als in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit. Das Vorliegen einer dynamischen Hyperinflation lässt sich aufgrund fehlender Aufzeichnung der Lungenfunktion während der Belastung nicht nachweisen. In Betrachtung der vergleichbaren Lungenfunktion unter Ruhebedingungen und den oben genannten ventilatorischen Unterschieden bei maximaler Belastung, bietet die pulmonale Hyperinflation jedoch einen möglichen Erklärungsansatz.

Prinzipiell können die Unterschiede von Atemzug- und Atemminutenvolumen bei maximaler Belastung auch dadurch erklärt werden, dass Patienten mit niedriger Belastbarkeit eine geringere Leistung erreicht und damit eine geringere Anstrengung erfahren haben. Die Blutgasanalysen vor und nach Belastung zeigen jedoch anhand des pH-Wertes und Laktatspiegels eine vergleichbare metabolische Ausbelastung, sodass keine relevanten Differenzen in der Anstrengung der Patienten vermutet werden können. Ergänzend zeigten Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit einen vergleichsweise höheren VE/VCO<sub>2</sub>-Quotienten, welchen wir als Hinweis auf eine weniger ökonomische Atmung interpretieren. Auch James et al. zeigten in ihrer Studie, dass die VE/VCO<sub>2</sub>-Quotienten bei Patienten mit milder COPD im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht waren [78].

Auch für kardiopulmonale Zusammenhänge unter Belastung scheint die pulmonale Hyperinflation Bedeutung zu haben [79–81]. Eine Studie von Vassaux et al. zeigte, dass die pulmonale Hyperinflation unter Belastung, gemessen anhand des IC/TLC-Quotienten, mit einer Reduktion des O<sub>2</sub>-Pulses unter Belastung assoziiert ist [79]. Es wird vermutet, dass die pulmonale Hyperinflation über eine Erhöhung des intrathorakalen Drucks den Rückfluss des Blutes zum Herzen reduziert und dadurch das Schlagvolumen, gemessen anhand des O<sub>2</sub>-Pulses, einschränkt [79, 82]. Die eingeschränkte kardiale Funktion bedingt folglich eine Einschränkung der Belastbarkeit von COPD-Patienten [82].

Auch im Vergleich der beiden Studiengruppen zeigt sich, dass Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit einen geringeren maximalen O<sub>2</sub>-Puls erreichten als Patienten in der Gruppe mit hoher Belastbarkeit. Dies unterstützt die Hypothese einer dynamischen Hyperinflation als Ursache für die Einschränkung der Belastbarkeit.

Chiari et al. beschreiben den Pathomechanismus der dynamischen Hyperinflation auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz [80]. Es wird davon ausgegangen, dass es als Folge der chronischen Herzinsuffizienz zu einer Reduktion der funktionellen Lungenvolumina, einer Atemwegsverengung und einer Verminderung des Gasaustausches kommt [80]. In Folge dessen kommt es zu einer pulmonalen Hyperinflation unter Belastung mit einer resultierenden Einschränkung der Belastbarkeit [80].

Zusammenfassend zeigt der Vergleich der ventilatorischen Parameter unter Belastung, dass die ventilatorische Funktion in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit stärker eingeschränkt ist als in der Vergleichsgruppe. Diese Einschränkung der Ventilation könnte über den Mechanismus der pulmonalen Hyperinflation zu einer Reduktion der kardialen Funktion und damit zur Einschränkung der Belastbarkeit führen [82]. Unklar bleibt, ob die Ursache für die ventilatorische Funktionseinschränkung primär in der COPD oder in kardialen Komorbiditäten, wie der Herzinsuffizienz, liegt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Einschränkung der Belastbarkeit von COPD-Patienten durch ein komplexes Zusammenspiel aus pulmonalen und kardialen Faktoren entsteht [80].

## 4.2 Weisen die COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit häufiger kardiale Komorbiditäten auf als die Patienten mit hoher Belastbarkeit?

Betrachtet man das Vorkommen kardialer Komorbiditäten in den beiden Studiengruppen, so zeigt sich, dass die arterielle Hypertonie, die Herzinsuffizienz und das Vorhofflimmern signifikant häufiger in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit vorkommen [2].

### Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie und Vorhofflimmern:

Das häufigere Vorkommen der Herzinsuffizienz bei Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit wird anhand der Ergebnisse dieser Studie deutlich. Das NT-proBNP gilt als geeigneter, nicht-invasiver, diagnostischer Marker für die Diagnose einer Herzinsuffizienz [47]. Ein NT-proBNP oberhalb des Normwertes kam in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit häufiger vor als in der Vergleichsgruppe. Gleichzeitig kamen in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit häufiger periphere Ödeme vor als bei Patienten mit hoher Belastbarkeit. Periphere Ödeme gelten als Leitsymptom der Herzinsuffizienz und entstehen durch Erhöhung des intravasalen hydrostatischen Drucks, Abnahme der Nierenperfusion durch das verminderte Herzzeitvolumen und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems [83]. Hinsichtlich der Medikation der Studienpatienten zeigte sich, dass Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit signifikant häufiger Renin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten und Diuretika einnahmen. Diese sind wesentlicher Bestandteil der leitliniengerechten Therapie der Herzinsuffizienz [83]. In der Echokardiographie zeigte sich, dass bei Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit eine geringere Ejektionsfraktion vorlag. Außerdem war die Fläche des linken Vorhofs signifikant größer als in der Vergleichsgruppe und das Vorkommen einer Mitralklappeninsuffizienz war häufiger. Die Ejektionsfraktion gilt als wichtiger Parameter für die Klassifikation, die Risikoeinschätzung und den weiteren Therapieverlauf der Herzinsuffizienz [84]. Die Größe des linken Vorhofs gilt als Parameter für den langfristigen Verlauf der Herzinsuffizienz und ist relevant für die Prognose des Patienten [84]. Das Vorkommen einer Mitralklappeninsuffizienz kann gleichzeitig Ursache und Folge der Herzinsuffizienz sein [84]. In der Spiroergometrie zeigte sich, dass der O<sub>2</sub>-Puls unter maximaler Belastung bei Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit geringer war und der VE/VCO<sub>2</sub>-Quotient höher war als bei Patienten der Vergleichsgruppe. Der O<sub>2</sub>-Puls ist ein Maß für die kardiale Funktion unter Belastung [85]. Der VE/VCO<sub>2</sub>-Quotient ist ein Parameter für die Atemeffizienz und ist häufig bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht [77, 86]. Zusammenfassend zeigten sich bei Patienten mit COPD und niedriger Belastbarkeit gehäuft klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz (periphere Ödeme), häufiger die Einnahme

typischer Medikamente einer Herzinsuffizienz sowie apparative Zeichen, die für eine Herzinsuffizienz sprechen können (Echokardiographie, Spiroergometrie).

Die Herzinsuffizienz kann außerdem Folge einer arteriellen Hypertonie sein [35]. Diesbezüglich zeigt sich, dass neben der häufigeren Einnahme von Renin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten und Diuretika in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit, auch ein Trend hin zu einer häufigeren Einnahme von Beta-Blockern und Calciumantagonisten in dieser Gruppe zu beobachten ist. Diese gehören ebenso zur leitliniengerechten Therapie der arteriellen Hypertonie [68].

Sowohl Ursache als auch Folge einer Herzinsuffizienz kann das Vorhofflimmern sein [87]. Hierbei lässt sich beobachten, dass Patienten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit signifikant häufiger DOAK einnehmen als Patienten mit hoher Belastbarkeit. Diese sind im Rahmen der Schlaganfall-Prävention Teil der leitliniengerechten Therapie des Vorhofflimmerns [62].

#### Einfluss kardiovaskulärer Komorbiditäten auf die Belastbarkeit:

Das häufige Vorkommen von kardiovaskulären Komorbiditäten in der Gruppe mit niedriger Belastbarkeit lässt vermuten, dass die Anwesenheit dieser Komorbiditäten einen negativen Einfluss auf die Belastbarkeit bedeutet.

Eine Studie von Miller et al. untersuchte die Charakteristika von COPD-Patienten der *ECLIPSE*-Kohorte mit Komorbiditäten [88]. Zu den untersuchten Komorbiditäten der Patienten zählten Diabetes mellitus, Osteoporose, gastroösophagealer Reflux und Angststörungen sowie kardiovaskuläre Komorbiditäten [88]. Alle der untersuchten Komorbiditäten zeigten eine Assoziation mit dem Auftreten verstärkter Atemnot und einer reduzierten erreichten Distanz im 6-Minuten-Gehtest [88].

Auch Da Silva et al. untersuchten den Einfluss von Komorbiditäten auf die Belastbarkeit von COPD-Patienten anhand des 6-Minuten-Gehtests [89]. Zu den untersuchten Komorbiditäten zählten der Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Komorbiditäten [89]. Hier zeigte sich, dass die erreichte Distanz im 6-Minuten-Gehtest mit zunehmender Anzahl von Komorbiditäten geringer ausfiel [89].

Das Spektrum der untersuchten Komorbiditäten zuvor genannter Studien ist deutlich weiter gefasst als in dieser Studie. Der Schwerpunkt dieser Studie lag aufgrund der Häufigkeit und der klinischen Relevanz in Bezug auf Symptomatik und Prognose der Patienten mit COPD auf den kardiovaskulären Komorbiditäten [1].

Auch die asiatische Studie von Wu et al. untersuchte den Einfluss einer eingeschränkten kardialen Funktion auf die Belastbarkeit von COPD-Patienten in der Spiroergometrie [90]. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit einem eingeschränkten O<sub>2</sub>-Puls unter Belastung eine deutlich geringere Belastbarkeit, gemessen anhand der peakVO<sub>2</sub> und der maximalen Leistung, haben als Patienten mit einem normalen O<sub>2</sub>-Puls [90]. Die Ergebnisse sind vereinbar mit den Ergebnissen dieser Studie. Auch hier zeigte sich, dass Patienten mit niedriger Belastbarkeit einen signifikant geringeren O<sub>2</sub>-Puls unter maximaler Belastung erreichten als Patienten mit hoher Belastbarkeit. Hieraus lässt sich vermuten, dass die kardiale Funktion eine wichtige Rolle für die Belastbarkeit von COPD-Patienten spielt [90]. Gleichzeitig lässt es vermuten, dass eine Einschränkung der Herzleistung im Rahmen von kardiovaskulären Komorbiditäten auch eine Einschränkung der Belastbarkeit mit sich bringt [90].

Vaes et al. erklären die Einschränkung der Belastbarkeit von COPD-Patienten dagegen insbesondere mit der endothelialen Dysfunktion und damit einhergehenden Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems [39]. In einer Studie mit 40 COPD-Patienten zeigte sich, dass bei 55% der Patienten eine endotheliale Dysfunktion vorlag [39]. Die endotheliale Dysfunktion gilt als Vorbote der Arteriosklerose und als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse [91]. Gleichzeitig stellten sie einen Zusammenhang zwischen der endothelialen Funktion und der Belastbarkeit, gemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahme dar [39]. Es ist zu vermuten, dass sich dieser Zusammenhang aus einem Circulus vitiosus heraus ergibt [28]. COPD-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komorbiditäten [1]. Diese führen zu einer Belastungsintoleranz und folglich häufig zu einem Trainingsmangel der Patienten [70]. Bei fehlendem Training fehlt auch der Einfluss von Scherstress auf die NO-Produktion [92]. Dadurch kommt es zu einer endothelialen Dysfunktion und zum Progress von kardiovaskulären Erkrankungen [92].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass kardiale Komorbiditäten, wie die Herzinsuffizienz, die arterielle Hypertonie und das Vorhofflimmern in der Gruppe der Patienten mit niedriger Belastbarkeit signifikant häufiger vorkommen als bei Patienten mit hoher Belastbarkeit [2]. Ein erhöhtes NT-proBNP als Biomarker der Herzinsuffizienz und ein niedriger Sauerstoffpuls als spiroergometrischer Indikator des Schlagvolumens bei Patienten mit COPD und einer niedrigen Belastbarkeit weisen darauf hin, dass eine kardiale Limitierung der Belastbarkeit relevant ist. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch zahlreiche Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Anwesenheit kardiovaskulärer Komorbiditäten und einer Einschränkung der Belastbarkeit zeigen [88–90]. Patienten mit stabiler COPD sollten daher, insbesondere bei Einschränkungen der Belastbarkeit, regelmäßig auf kardiale Komorbiditäten untersucht werden. Es wäre zu prüfen, ob die Optimierung der Therapie der vorliegenden kardialen Komorbiditäten zu einer Verbesserung der Belastbarkeit der Patienten und damit zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten mit stabiler COPD führt [2].

### 4.3 Stärken und Schwächen der Studie

Die klinische Studie zeichnet sich durch eine detaillierte pulmonale und kardiale Charakterisierung der Studienpatienten aus. Gleichzeitig erfolgte mit der Spiroergometrie eine ausführliche Analyse der Belastbarkeit der Studienpatienten. Weiterhin erfolgte die klinische Studie unter regulären klinischen Bedingungen, sodass von einer realistischen und im Klinikalltag anwendbaren Datenerhebung ausgegangen werden kann.

Eine Schwachstelle der Studie bildet die Auswahl der Studienpatienten, welche unizentrisch erfolgte, sodass die Möglichkeit einer Selektionsbias besteht. Gleichzeitig beruht das Patientenkollektiv jedoch nicht nur auf pneumologischen, sondern auch auf kardiologischen Fachbereichen des Zentrums und bildet damit wiederum eine größere Spannweite von Patienten ab. Die Anzahl von 41 Studienpatienten lässt sich ebenfalls kritisch bewerten. Jedoch stand bei der gegebenen ausführlichen Charakterisierung der Patienten bereits bei dieser Patientenzahl eine relevante Menge auswertbarer Daten zur Verfügung. Zudem war die Erhebung der echokardiographischen Daten aufgrund der Luftüberlagerungen bei COPD-Patienten zum Teil technisch schwierig, wodurch die Bildqualität zum Teil eingeschränkt war. Dies spiegelt jedoch die reale Herausforderung im klinischen Alltag wieder.

Die Studie gibt einen Denkanstoß hin zu der Überlegung, dass kardiovaskuläre Komorbiditäten einen relevanten Einfluss auf die Belastbarkeit von COPD-Patienten haben und Diagnostik und Therapie dahingehend verstärkt ausgerichtet werden sollten.

## 4.4 Schlussfolgerungen

Aus den vorangegangenen Ausführungen ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

1. Es lässt sich vermuten, dass die Lungenfunktion unter Ruhebedingungen nicht eindeutig zur Abschätzung der Belastbarkeit von COPD-Patienten herangezogen werden kann, sodass eine spiroergometrische Beurteilung der Belastbarkeit in allen COPD-Stadien sinnvoll ist.
2. Es zeigte sich eine gehäufte Anwesenheit kardiovaskulärer Komorbiditäten, wie der Herzinsuffizienz, der arteriellen Hypertonie und des Vorhofflimmerns, bei COPD-Patienten mit niedriger Belastbarkeit, sodass Patienten mit stabiler COPD, insbesondere bei vorliegender Belastungseinschränkung, regelhaft auf kardiovaskuläre Komorbiditäten untersucht werden sollten.

Die Belastbarkeit gilt als relevanter Einflussfaktor auf die Lebensqualität von COPD-Patienten. Daher ist es wichtig, eine Einschränkung der Belastbarkeit frühzeitig zu erkennen und zu objektivieren bevor die Patienten in einen Circulus vitiosus aus Belastungsintoleranz und Trainingsmangel geraten [28]. Kardiovaskuläre Komorbiditäten, die zu einer Einschränkung der Belastbarkeit beitragen, müssen ebenso frühzeitig erkannt werden. Insbesondere die Herzinsuffizienz, die arterielle Hypertonie und das Vorhofflimmern dürfen nicht übersehen werden. Insbesondere aufgrund der Gefahr kardiovaskuläre Komorbiditäten aufgrund der Ähnlichkeit der Symptomatik zu übersehen, muss proaktiv danach gesucht werden [1]. Im nächsten Schritt ist schließlich zu prüfen, ob die Optimierung der Therapie der vorliegenden kardiovaskulären Komorbiditäten zu einer Verbesserung der Belastbarkeit und damit zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten mit COPD führt [2].

## 5 Literatur

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2017) Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/02/wms-GOLD-2017-FINAL.pdf>. Zugegriffen: 16. Februar 2020
2. S Keymel, D Weber, A Hemat, M Kelm, S Krüger (2019) Determinanten einer reduzierten maximalen Sauerstoffaufnahme bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0039-1677987>. Zugegriffen: 17. Mai 2021
3. Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Deutsche Atemwegsliga (2018) S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-006l\\_S2k\\_COPD\\_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung\\_2018-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf). Zugegriffen: 16. Februar 2020
4. Adeloje D, Chua S, Lee C, et al. (2015) Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health* 5(2):207–223
5. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Am Menezes, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E, BOLD Collaborative Research Group (2007) International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 370:741–750
6. World Health Organization (2016) Chronic Obstructive Disease (COPD) Key facts. [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)). Zugegriffen: 18. Januar 2020
7. World Health Organization (2008) World Health Statistics 2008. [http://www.who.int/whosis/whostat/EN\\_WHS08\\_Full.pdf?ua=1](http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf?ua=1). Zugegriffen: 18. Januar 2020
8. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators (2015) Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 386(10009):2145–2191
9. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM (2006) Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 28(3):523–532
10. Salvi SS, Barnes PJ (2009) Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 374:733–743
11. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegli, Environmental and Occupational Health Assembly, American Thoracic Society (2003) American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 167(5):787–797
12. Künzli N, Kaiser R, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, Herry M, Horak F, JR, Puybonnieux-Texier V, Quénel P, Schneider J, Seethaler R, Vergnaud JC, Sommer H (2000) Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *The Lancet* 356:795–801
13. World Health Organization (2018) Household air pollution and health Key facts. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/household-air-pollution-and-health>. Zugegriffen: 18. Januar 2020

14. Liu S, Zhou Y, Wang X, Wang D, Lu J, Zheng J, Zhong N, Ran P (2007) Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 62(10):889–897
15. Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, Ran P (2010) Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. *Chest* 138(1):20–31
16. Rennard SI, Vestbo J (2006) COPD: the dangerous underestimate of 15%. *The Lancet* 367(9518):1216–1219
17. Silverman EK, Speizer FE (1996) Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Clinics of North America* 80(3):501–522
18. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA (2001) Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 164(8):1419–1424
19. Stoller JK, Aboussouan LS (2005) Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 365:2225–2236
20. Lomas DA, Mahadeva R (2002) Alpha1-antitrypsin polymerization and the serpinopathies: pathobiology and prospects for therapy. *The Journal of Clinical Investigation* 110(11):1585–1590
21. Chilosi M, Carloni A, Rossi A, Poletti V (2013) Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema. *Translational research* 162(3):156–173
22. Chen Y, Horne SL, Dosman JA (1991) Increased susceptibility to lung dysfunction in female smokers. *American Review of Respiratory Disease* 143(6):1224–1230
23. Prescott E, Lange P, Vestbo J (1999) Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 13(5):1109–1114
24. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO (1991) Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 303:671–675
25. Kattan M, Keens TG, Lapierre JG, Levison H, Bryan AC, Reilly BJ (1977) Pulmonary function abnormalities in symptom-free children after bronchiolitis. *PEDIATRICS* 59(5):683–688
26. Marco R de, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Kuenzli N, Leynaert B, Sunyer J, Svanes C, Wjst M, Burney P, European Community Respiratory Health Survey (2011) Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 183(7):891–897
27. Boulet LP, Turcotte H, Brochu A (1994) Persistence of Airway Obstruction and Hyperresponsiveness in Subjects With Asthma Remission. *Chest* 105(4):1024–1031
28. Carvalho-Jr LCS, Trimer R, Arêas GP, Caruso FC, Zangrando KT, Jürgensen SP, Bonjorno JC, Oliveira CR de, Cabiddu R, Mendes RG, Borghi-Silva A (2018) COPD assessment test and FEV1: do they predict oxygen uptake in COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13:3149–3156
29. Kessler R, Partridge, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, Ostinelli J (2010) Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 37(2):264–272
30. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, Benedetto F de, Roche N, Godtfredsen NS, van der Molen T, Löfdahl CG, Padullés L, Ribera A (2014) Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 15(122):1–13

31. Koo HK, Park SW, Park JW, Choi HS, Kim TH, Yoon HK, Yoo KH, Jung KS, Kim DK (2018) Chronic cough as a novel phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13:1793–1801
32. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, Calverley PM, Giff AG, Harver A, Lareau SC, Mahler DA, Meek PM, O'Donnell DE (2012) An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 185(4):435–452
33. Koichi Nishimura MD, Takateru Izumi MD F, Mitsuhiro Tsukino MD, Toru Oga MD, on Behalf of the Kansai COPD Registry and Research Group in Japan (2002) Dyspnea Is a Better Predictor of 5-Year Survival Than Airway Obstruction in Patients With COPD. *Chest* 121(5):1434–1440
34. O'Donnell DE, Milne KM, James MD, Torres JP de, Neder JA (2020) Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Adv Ther* 37(1):41–60
35. Berliner D, Schneider N, Welte T, Bauersachs J (2016) The Differential Diagnosis of Dyspnea. *Dtsch Arztebl Int* 113(49):834–845
36. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam Y-M, O'Donnell DE (2008) Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 177(6):622–629
37. Guenette JA, Chin RC, Cheng S, Dominelli PB, Raghavan N, Webb KA, Neder JA, O'Donnell DE (2014) Mechanisms of exercise intolerance in global initiative for chronic obstructive lung disease grade 1 COPD. *Eur Respir J* 44(5):1177–1187
38. Tsiligianni I, Kocks J, Tzanakis N, Siafakas N, van der Molen T (2011) Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations. *Primary Care Respiratory Journal* 20(3):257–268
39. Vaes AW, Spruit MA, Theunis J, Wouters EFM, Boever P de (2018) Peripheral endothelial function is positively associated with maximal aerobic capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 142:41–47
40. Barron A, Francis DP, Mayet J, Ewert R, Obst A, Mason M, Elkin S, Hughes AD, Wensel R (2016) Oxygen Uptake Efficiency Slope and Breathing Reserve, Not Anaerobic Threshold, Discriminate Between Patients With Cardiovascular Disease Over Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JACC Heart Fail* 4(4):252–261
41. Mühle A, Obst A, Winkler J, Ewert R (2015) Spiroergometrie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) - atemfunktionelle Phänotypisierung und Schweregradbeurteilung. *Pneumologie* 69(9):534–544
42. Meyer FJ, Borst MM, Buschmann HC, Ewert R, Friedmann-Bette B, Ochmann U, Petermann W, Preisser AM, Rohde D, Rühle K-H, Sorichter S, Stähler G, Westhoff M, Worth H (2013) Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 67(1):16–34
43. Starfield B (2006) Threads and yarns: weaving the tapestry of comorbidity. *Ann Fam Med* 4(2):101–103
44. Negewo NA, McDonald VM, Gibson PG (2015) Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory investigation* 53:249–258
45. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VPM, Bruijnzeel PLB, Rutten EPA, Op 't Roodt J, Wouters EFM, Franssen FME (2013) Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 187(7):728–735

46. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, et al. (2010) Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 11(122):1–14
47. Barnes PJ, Celli BR (2009) Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 33(5):1165–1185
48. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF (2008) Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 31(1):204–212
49. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, Hawkins NM, Agustí A (2016) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med* 194(11):1319–1336
50. Brekke PH, Omland T, Smith P, Søyseth V (2008) Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med* 102(9):1243–1247
51. Rutten FH, Cramer M-JM, Grobbee DE, Sachs APE, Kirkels JH, Lammers J-WJ, Hoes AW (2005) Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 26(18):1887–1894
52. Konecny T, Park JY, Somers KR, Konecny D, Orban M, Soucek F, Parker KO, Scanlon PD, Asirvatham SJ, Brady PA, Rihal CS (2014) Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 114(2):272–277
53. Huiart Laetitia MD, Ernst Pierre MD, Suissa Samy PhD (2005) Cardiovascular Morbidity and Mortality in COPD. *Chest* 128(4):2640–2646
54. Sin Don D. MD, MPH, FCCP, Wu LieLing MSc, Man S. F. Paul MD (2005) The Relationship Between Reduced Lung Function and Cardiovascular Mortality. *Chest* 127(6):1952–1959
55. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW (2013) Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest* 144(4):1163–1178
56. Alter P, Mayerhofer BA, Kahnert K, Watz H, Waschki B, Andreas S, Biertz F, Bals R, Vogelmeier CF, Jörres RA (2019) Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* (14):2163–2172. doi:10.2147/COPD.S209343
57. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM (2015) Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* 3(8):631–639
58. Watz H, Waschki B, Am Kirsten, Claussen M, Magnussen H (2008) Heart failure in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 133(14):717–719
59. Terzano et al. (2014) Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *European Review for Medical and Pharmacological Science* 18(19):2908–2917
60. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E (2003) Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in The Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 21(6):1012–1016
61. Mapel DW, Dedrick D, Davis K (2005) Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991-1999. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 56(4):35–41
62. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau J-P, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, van Gelder IC, van Putte BP, Watkins CL (2020) 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the

- European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
63. Lam CSP, Rienstra M, Tay WT, Liu LCY, Hummel YM, van der Meer P, Boer RA de, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Hoendermis ES (2017) Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Association With Exercise Capacity, Left Ventricular Filling Pressures, Natriuretic Peptides, and Left Atrial Volume. *JACC Heart Fail* 5(2):92–98
  64. Lahousse L, Niemeijer MN, van den Berg ME, Rijnbeek PR, Joos GF, Hofman A, Franco OH, Deckers JW, Eijgelsheim M, Stricker BH, Brusselle GG (2015) Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 36(27):1754–1761
  65. Houben-Wilke S, Jörres RA, Bals R, Franssen FME, Gläser S, Holle R, Karch A, Koch A, Magnussen H, Obst A, Schulz H, Spruit MA, Wacker ME, Welte T, Wouters EFM, Vogelmeier C, Watz H (2017) Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med* 195(2):189–197
  66. Portegies MLP, Lahousse L, Joos GF, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Brusselle GG, Ikram MA (2016) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. The Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med* 193(3):251–258
  67. Barr RG, Celli BR, Mannino DM, Petty T, Rennard SI, Sciurba FC, Stoller JK, Thomashow BM, Turino GM (2009) Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with COPD. *Am J Med* 122(4):348–355
  68. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, Simone G de, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
  69. Thirapatarapong W, Armstrong HF, Bartels MN (2014) Comparison of cardiopulmonary exercise testing variables in COPD patients with and without coronary artery disease. *Heart Lung* 43(2):146–151
  70. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD (2016) Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 4(8):607–616
  71. Leung M, Abou R, van Rosendaal PJ, van der Bijl P, van Wijngaarden SE, Regeer MV, Podlesnikar T, Ajmone Marsan N, Leung DY, Delgado V, Bax JJ (2018) Relation of Echocardiographic Markers of Left Atrial Fibrosis to Atrial Fibrillation Burden. *Am J Cardiol* 122(4):584–591. doi:10.1016/j.amjcard.2018.04.047
  72. Kroidl R, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J (2015) *Kursbuch Spiroergometrie. Technik und Befundung verständlich gemacht*, 3. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, s.l.
  73. Frisk B, Hardie JA, Espehaug B, Strand LI, Moe-Nilssen R, Eagan TML, Bakke PS, Thorsen E (2015) Peak oxygen uptake and breathing pattern in COPD patients--a four-year longitudinal study. *BMC Pulm Med* 15(93):1–11
  74. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Faisal A, Webb KA, Neder JA, Mahler DA (2016) Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev* 25(141):333–347
  75. Aalstad LT, Hardie JA, Espehaug B, Thorsen E, Bakke PS, Eagan TML, Frisk B (2018) Lung hyperinflation and functional exercise capacity in patients with COPD - a three-year longitudinal study. *BMC Pulm Med* 18(187):1–9
  76. Perez T, Deslée G, Burgel PR, Caillaud D, Le Rouzic O, Zysman M, Escamilla R, Jebrak G, Chanez P, Court-Fortune I, Brinchault-Rabin G, Nesme-Meyer P, Paillasser J-L, Roche N (2019) Predictors in routine practice of 6-min walking

- distance and oxygen desaturation in patients with COPD: impact of comorbidities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 14:1399–1410
77. Piepoli MF, Corrà U, Agostoni P (2017) Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Heart Failure with Specific Comorbidities. *Ann Am Thorac Soc* 14(1):S110-S115
  78. James MD, Milne KM, Phillips DB, Neder JA, O'Donnell DE (2020) Dyspnea and Exercise Limitation in Mild COPD: The Value of CPET. *Front Med (Lausanne)* (7):442. doi:10.3389/fmed.2020.00442
  79. Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S, Cortopassi F, Paz-Díaz H, Celli BR, Pinto-Plata VM (2008) Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J* 32(5):1275–1282
  80. Chiari S, Torregiani C, Boni E, Bassini S, Vizzardì E, Tantucci C (2013) Dynamic pulmonary hyperinflation occurs without expiratory flow limitation in chronic heart failure during exercise. *Respir Physiol Neurobiol* 189(1):34–41
  81. Cheyne WS, Harper MI, Gelinás JC, Sasso JP, Eves ND (2020) Mechanical cardiopulmonary interactions during exercise in health and disease. *J Appl Physiol* (1985) 128(5):1271–1279. doi:10.1152/jappphysiol.00339.2019
  82. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M, Magnussen H (2010) Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 138(1):32–38
  83. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe, Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen, Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie, Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften, Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2019) NVL Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
  84. Marwick TH (2015) The role of echocardiography in heart failure. *J Nucl Med* 56(4):31-38
  85. Arena R, Myers J, Harber M, Wisloff U, Stensvold D, La Kaminsky (2020) Peak oxygen pulse responses during maximal cardiopulmonary exercise testing: Reference standards from FRIEND (Fitness Registry and the Importance of Exercise: an International Database). *International Journal of Cardiology* 15(93):180–182
  86. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA (2004) Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J* 147(2):354–360
  87. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP (2019) Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC Heart Fail* 7(6):447–456. doi:10.1016/j.jchf.2019.03.005
  88. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Crim C, Lomas DA, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Vestbo J, Wouters E, Yates JC, Macnee W (2013) Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 107(9):1376–1384

89. Da Silva GPF, Morano MTAP, Cavalcante AGDM, Andrade NM de, Daher EDF, Pereira EDB (2015) Exercise capacity impairment in COPD patients with comorbidities. *Rev Port Pneumol* (2006) 21(5):233–238
90. Wu C-W, Hsieh P-C, Yang M-C, Tzeng I-S, Wu Y-K, Lan C-C (2019) Impact Of Peak Oxygen Pulse On Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 14:2543–2551
91. Xu Y, Arora RC, Hiebert BM, Lerner B, Szwajcer A, McDonald K, Rigatto C, Komenda P, Sood MM, Tangri N (2014) Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15(7):736–746
92. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S (2009) The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med* 39(10):797–812

## 6 Anhang

Patientenfragebogen für die Erstaufnahme der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf:

**UKD** Universitätsklinikum  
Düsseldorf

**Patientenetikett**

### Patientenfragebogen - Erstaufnahme

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

um eine gezielte individuelle Behandlung zu erreichen müssen wir über bestimmte Informationen verfügen. Bitte beantworten Sie daher folgende Fragen und kreuzen Sie Zutreffendes an. Lassen Sie sich nicht davon beeinflussen, ob Sie sich heute gut oder schlecht fühlen, sondern versuchen Sie bei Ihrer Beurteilung die letzten 2 Wochen zu berücksichtigen.  
Wir möchten Sie höflich bitten, diesen Fragebogen vor dem Gespräch mit dem Arzt auszufüllen.  
**Aus Datenschutzgründen bitten wir Sie, diesen Fragebogen nur Ihrem Arzt oder den Schwestern persönlich zu übergeben. Selbstverständlich sind alle Ihre Angaben freiwillig.**

**Zuweisender Arzt:**

Hausarzt: \_\_\_\_\_  
 Lungenfacharzt/Pneumologe \_\_\_\_\_  
 Herzfacharzt/Kardiologe: \_\_\_\_\_

**Telefonnummer eines nahestehenden Angehörigen (für Notfälle):**

**Alter:** \_\_\_\_\_ Jahre      **Größe :** \_\_\_\_\_ cm      **Gewicht:** \_\_\_\_\_ kg

**Beschreiben Sie kurz Ihre derzeitigen Beschwerden:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Husten**

Nein       Ja  
Wenn ja:     viel     wenig     morgens     nachts  
Seit wann haben Sie Husten? \_\_\_\_\_

**Auswurf**

Nein       Ja  
Wenn ja:     viel       wenig       weißlich     gelb       grün       blutig

**Luftnot**

keine     bei leichter Belastung     bei größerer Belastung     in Ruhe

**Schmerzen beim Atmen**

Nein       Ja  
 nur beim Einatmen     beim Einatmen und Ausatmen

**Druckgefühl in der Brust**

keine     bei leichter Belastung     bei größerer Belastung     in Ruhe  
 ausstrahlend (z.B. in den linken Arm, Rücken, etc.)

**Bitte wenden!** -1-

Sind Sie in den letzten Monaten plötzlich bewusstlos geworden?

Nein  Ja Wenn ja, wann zuletzt?

Haben Sie häufig Wasser in den Beinen ?

Nein  Ja

Wie gut sind Sie körperlich belastbar?

sehr gut  gut  ausreichend  schlecht  gar nicht

Wie viele Treppenstufen können Sie ohne Pause ersteigen?

\_\_\_ Etagen

Leiden Sie unter Heiserkeit?

Nein  Ja wenn ja, seit wann? \_\_\_\_\_

Haben Sie oft Fieber oder schwitzen Sie nachts stark?

Nein  Ja wenn ja, seit wann? \_\_\_\_\_

Allergien:

keine  Medikamente  Kontrastmittel  
 Heuschnupfen  Neurodermitis  Sonstiges:

Wurde bei Ihnen schon mal ein Allergietest durchgeführt?

Nein  Ja wenn ja, wann und wo? \_\_\_\_\_

Haben Sie Haustiere?

Nein  Ja wenn ja, welche und seit wann? \_\_\_\_\_

(ehemaliger) Beruf: \_\_\_\_\_ berentet seit: \_\_\_\_\_ (Jahreszahl)

Für Frauen: sind Sie schwanger?

Nein  Ja

Wann wurde zuletzt die Lunge geröntgt und wo? \_\_\_\_\_

Haben Sie Schlafstörungen?

Nein  Schnarchen  Atempausen in der Nacht?

schlechte Schlafqualität  sehr müde am Tag

Nehmen Sie ein Schlafmittel zur Nacht?  Nein  Ja

Rauchen:  Nichtraucher  Raucher  Ex- Raucher

Wie viele Zigaretten rauchen Sie aktuell pro Tag? : \_\_\_\_\_ Zigaretten

Seit wie vielen Jahren rauchen Sie / haben Sie geraucht? \_\_\_\_\_ Jahre

Wann haben Sie aufgehört zu rauchen (Jahreszahl, z.B. 1999)?

Leiden Sie an folgenden Erkrankungen?

Bluthochdruck (ist auch anzukreuzen, falls Sie Medikamente gegen Bluthochdruck einnehmen); wie hoch ist der Blutdruck durchschnittlich etwa? \_\_\_\_/\_\_\_\_ mmHg

erhöhte Blutfette (Cholesterin, Triglyceride)

erhöhte Harnsäure / Gicht

Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)

- Wie häufig messen Sie Ihren Blutzucker und wie hoch ist er durchschnittlich: \_\_\_\_\_

Ich nehme Tabletten gegen die Zuckerkrankheit ein

Ich spritze Insulin

**Alkoholkonsum:**     regelmäßig     gelegentlich     kein Alkoholkonsum

**Sportliche Aktivität:**     regelmäßig     selten/unregelmäßig     keine

**Infektionskrankheiten:**     Hepatitis B     Hepatitis C     HIV/AIDS     Sonstige

**Medikamente**

**Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?**

Nein     Ja

Wenn ja, geben Sie bitte Ihren aktuellen Medikamentenplan inklusive Dosis und Häufigkeit der Einnahme pro Tag an.

Falls Sie bereits einen Plan mitgebracht haben geben Sie ihn bitte bei der Schwester ab.

Beispiel: ASS 100 mg 1-0-0 (= morgens 1x; mittags 0x; abends 0x)

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_
7. \_\_\_\_\_
8. \_\_\_\_\_
9. \_\_\_\_\_
10. \_\_\_\_\_
11. \_\_\_\_\_

**Erkrankungen bei nahen Verwandten (Eltern, Geschwistern, Kindern):**

- Asthma                                     Lungenkrebs  
 Lungenentzündung                     Sonstiges

**Welche Vorerkrankungen sind bei Ihnen bekannt? Welche und seit wann?**

Lungenerkrankungen:

- chronische Bronchitis     Lungenemphysem / COPD     Asthma  
 Lungenkrebs                     Lungenentzündung                     Lungenhochdruck  
 Tuberkulose

Koronare Herzkrankheit

Zeitpunkt/Ort der letzten Herzkatheteruntersuchung: \_\_\_\_\_

Zeitpunkt/Ort der Bypass-Operation : \_\_\_\_\_

Bereits stattgehabte(r) Herzinfarkt(e) (bitte Zeitangabe): \_\_\_\_\_

- Herzrhythmusstörungen                                     Herzklappenerkrankungen  
 Herzschwäche  
 Schlaganfall                                     periphere arterielle Verschlusskrankheit  
 Aortenaneurysma/Vergrößerung der Hauptschlagader  
 Schilddrüsenerkrankungen  
 Thrombose/Lungenembolie                                     Blutungsneigung  
 Nierenerkrankung                                     Lebererkrankung  
 Nervenerkrankung                                     Augenerkrankung  
 Psychische Erkrankung                                     Epilepsie/Krampfleiden  
 Krebserkrankung  
 Sonstiges.

**Bitte wenden!**

-3-

**Sind Sie schon mal operiert worden?**

- Nein       Ja

**Operationen** (bitte jeweils mit Zeitangabe)

- 1.
- 2.
- 3.

**Stuhlgang?**

- täglich     alle 2 Tage     alle 3 Tage     alle 4 Tage     seltener  
 Blutauflagerungen       Durchfälle

**Müssen Sie nachts zum Wasserlassen aufstehen?**

- Nein       Ja       wenn ja, wie oft ? \_\_\_\_\_ mal

**Hat sich in den letzten 6 Monaten Ihr Gewicht verändert?**

- abgenommen      Wie viel ?      kg  
 zugenommen      Wie viel ?      kg  
 gleich geblieben

**Haben Sie eine Langzeit-Sauerstoff-Therapie?**

- ja       mobil       stationär  
Flussrate \_\_\_l/min in Ruhe/Schlaf    Flussrate \_\_\_l/min bei Belastung  
 nein

**Haben Sie ein Beatmungsgerät (zum Beispiel bei Schlafapnoe)?**

- ja    Einstellparameter \_\_\_\_\_  
 nein

**Haben Sie eine Patientenverfügung?**

- ja    (nach Möglichkeit an die Pflege weitergeben, es wird eine Kopie erstellt)  
 nein

**Besteht eine Pflegestufe?**

- ja, Stufe \_\_\_\_  
 nein

**Haben sie einen gesetzlichen Betreuer?**

- ja, Name:  
 nein

**Notizen des Arztes:**

---

---

---

---

---

**Arbeitsdiagnose:**

---

Datum, Unterschrift

## 7 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Stefan Krüger aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf danke ich für die Leitung meiner Promotionsarbeit und die Chance, das wissenschaftliche Arbeiten zu erlernen.

Herrn Prof. Dr. med. Georg Pongratz danke ich ebenso herzlichst für die Co-Betreuung meiner Doktorarbeit.

Ein besonderer Dank gilt meiner Arbeitsgruppenleiterin und Betreuerin Dr. med. Stefanie Keymel, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Ich konnte so vieles aus der Zusammenarbeit mit ihr mitnehmen und bewundere sie für ihre zielstrebige wissenschaftliche Arbeit, ihren uneingeschränkten Einsatz für ihre Patienten und ihren herzlichen Charakter.

Ein großer Dank gilt meiner Arbeitsgruppe, im Besonderen Frau Dr. med. Ann-Sophie Fleischer, Herrn Dr. med. Aria Hemat, Frau Winta Tesfazgi und Dr. med. Robert Orzech dafür, dass sie ihre zahlreichen Erfahrungen in wissenschaftlicher und klinischer Arbeit mit mir geteilt haben. Außerdem bedanke ich mich herzlichst bei den Mitarbeitern der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf für ihre tatkräftige Unterstützung.

Mein unendlicher Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mir den Mut und die Kraft für das Medizinstudium und die Promotion gegeben haben. Im Besonderen danke ich meiner Mutter Marion Weber und meiner Freundin Lea Jansen für das Lektorat und meinem Freund Rick Steffen für sein immer offenes Ohr.