

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums
Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein)

und der Klinik für Innere Medizin I des Diakoniekrankenhauses Halle,
Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Untersuchungen zur Prävalenz der COPD in hausärztlichen Praxen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ralph Stephan

geboren am 08.06.1968 in Merseburg

Gutachter:

Prof. Dr. med. habil. Thomas Seufferlein

Prof. Dr. med. habil. Ernst-Wilhelm Schmidt, Chemnitz

Prof. Dr. med. habil. Jens Schreiber, Magdeburg

Tag der Eröffnung: 30.11.2010

Tag der Verteidigung: 26.01.2012

Referat

Das Ziel der Arbeit war die Erfassung der Prävalenz der COPD im Patientengut von hausärztlichen Praxen. Es wurden zwei Kollektive ausgewählt. Diese befanden sich in Leuna, einer Kleinstadt und in Leipzig, einer Großstadt. Beide hatten ein industrielles Umfeld. In die Studie wurden insgesamt 616 Patienten einbezogen.

Die Geschlechterverteilung war gleich und das mittlere Alter lag bei 63,7 Jahren. Bei knapp der Hälfte der Teilnehmer konnte eine Nikotinanamnese gesichert werden. Aktive Raucher waren noch 13,96%. Es wurden relevante Daten zur Diagnostik von pulmonalen Erkrankungen registriert. Dies erfolgte durch einen standardisierten Fragebogen, eine Spirometrie und teilweise ergänzend durch eine Bodyplethysmographie. Dadurch konnte das Vorliegen einer COPD im Patientengut nachgewiesen werden. Klassifiziert wurden die erfassten Ergebnisse entsprechend der Einteilung nach der GOLD-Initiative. Die statistisch ermittelten Daten ergaben die Prävalenz einer COPD von 13,64%. Die neu entdeckten Erkrankungen nahmen hierbei den größten Raum ein. Die von uns gefundene Prävalenz stimmte mit den Angaben der Literatur und insbesondere auch mit statistischen Daten aus der Bundesrepublik Deutschland überein. Im statistischen Vergleich beider Patientenkollektive ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die COPD-Erkrankung korrelierte mit dem höheren Lebensalter. Höhergradige Stadien nach GOLD lagen ebenfalls bei den älteren Patienten vor. Die unter 40-jährigen Patienten hatten keine Hinweise auf eine COPD. In der vorliegenden Analyse war eine deutliche Beziehung zwischen der Dauer des Nikotinabusus und der Entwicklung einer COPD darzustellen. Für das Auftreten der Erkrankung fand sich eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Dieser Zusammenhang konnte bei positiver Nikotinanamnese nicht aufrechterhalten werden. Hier war das Risiko der Entwicklung einer COPD für die weiblichen Patienten höher. Die Symptome, die bei Patienten mit einer pathologischen Spirometrie erfasst wurden, entsprachen mit Dyspnoe, chronischem Husten und Auswurf dem in der Literatur erwähnten, für die Erkrankung typischen Beschwerdekomples. Ein Zusammenhang mit beruflicher Staubexposition als beeinflussender Faktor lag vor. Weitere Beziehungen zu beruflichen Noxen waren in der Studie auch durch Überlagerung mit einer positiven Nikotinanamnese nicht nachweisbar. Bei den bekannten COPD-Erkrankungen fiel eine zum Großteil nicht leitliniengerechte Therapie auf, so dass bezüglich der optimalen Behandlung noch Ressourcen bestehen.

Stephan, Ralph: Untersuchungen zur Prävalenz der COPD in hausärztlichen Praxen Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 76 Seiten, 2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	
1.1. Sozioökonomische Bedeutung der COPD	1
1.2. Definition und pathophysiologische Grundlagen der COPD	3
1.2.1. Endogene und exogene Einflüsse auf die Ätiologie der COPD	5
1.2.2. Entzündungsreaktionen bei der COPD und Abgrenzung zum Asthma bronchiale	8
1.3. Diagnostik der COPD	13
1.4. Therapie der COPD	16
1.4.1. Nichtmedikamentöse therapeutische Maßnahmen	18
1.4.2. Medikamentöse therapeutische Maßnahmen	19
2. Aufgabenstellung, Material und Methoden	
2.1. Aufgabenstellung	21
2.2. Patientengut und Untersuchungsmethoden	21
3. Ergebnisse	
3.1. Häufigkeit der COPD im untersuchten Patientengut	25
3.2. Einfluss des Lebensalters auf die COPD	29
3.3. Geschlechtsverteilung der COPD	32
3.4. Einfluss des Nikotinabusus auf die COPD	34
3.5. Berufliche Exposition und Entwicklung einer COPD	38
3.6. Medikamentöse Therapie im untersuchten Patientengut	42
3.7. Klinische Symptome der COPD	45
3.8. Funktionsdiagnostik der COPD	48
3.9. Häufigkeit anderer pulmonaler Erkrankungen im untersuchten Patientengut	49
4. Diskussion	
4.1. Prävalenz der COPD	51
4.2. Lebensalter und Entwicklung einer COPD	53
4.3. Geschlechtsverteilung der COPD	54
4.4. Häufigkeit der vordiagnostizierten COPD	55

4.5. Nikotinabusus und COPD	56
4.6. Häufigkeit der COPD bei beruflicher Exposition	59
4.7. Diagnostik und Therapie der COPD	60
4.8. Klinische Symptome und COPD	62
5. Zusammenfassung	64
6. Literaturverzeichnis	66
7. Thesen zur Dissertation	76

Verzeichnis Abkürzungen

ATS	American Thoracic Society
BTS	British Thoracic Society
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
ERS	European Respiratory Society
E1A DNA	Transkriptionseinheit adenoviraler DNA – führt zur Bildung von E1A-Proteinen als essentielle Aktivatoren für die viralen Promotoren.
FEV 1	Einsekundenkapazität = Volumen, das nach maximaler Inspiration forciert ausgeatmet werden kann.
FEV1%FVC	Tiffenau-Index = Einsekundenkapazität als Prozentsatz der forcierten Vitalkapazität.
FVC	Forcierte Vitalkapazität = Volumen, das nach maximaler Inspiration forciert ausgeatmet werden kann.
GOLD	Global Initiative of Lung Diseases
ICAM – 1	Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 - humanes Gen, was ein Adhäsionsmolekül auf der Zellmembran kodiert – Aktivierung führt zu Bindung und Migration von Leukozyten an Epithelien.
IL8	Interleukin 8 – zu den Zytokinen zählendes Peptidhormon.
M - Allel	normaler Phänotyp von Alpha-1-Antitrypsin.
NFκB	Transkriptionsfaktor – wichtig für die Regulation der Immunantwort, der Zellproliferation und des Zelltodes.
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PEF	Expiratorischer Spitzenfluß = Maximaler Atemstrom bei forcierter Expiration.
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck – gemessen im kapillären Blut.
Pi – MZ	Phänotyp des Alpha-1-Antitrypsin.
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck – gemessen im kapillären Blut.
RANTES	Ligand (CCL5) des Chemokinrezeptors CCR5, der dadurch in eine Entzündungsreaktion mit einbezogen wird. Der Rezeptor findet sich u.a. auf Makrophagen.
TNF – α	Tumornekrosefaktor α – proinflammatorisches Zytokin.
Z - Allel	abnormaler Phänotyp des Alpha-1-Antitrypsin – ZZ-Phänotyp führt zu Mangel und früher Emphysembildung bei Rauchern.

1. Einleitung

1.1. Sozioökonomische Bedeutung der COPD

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zeigt weltweit eine Zunahme. Sie nimmt aktuell den 4. bis 6. Platz in der Liste der Todesursachen ein. Eine zukünftig noch weiter vorn liegende Platzierung wird prognostiziert. Schätzungen gehen von Platz 3 ca. im Jahre 2020 aus (80, 81, 132).

Bezüglich der durch die Erkrankung entstehenden Einschränkung der Lebensqualität sowie des Verlustes an Lebensjahren wird in diesem Bereich die Entwicklung zu einer Platzierung in den vorderen Rängen deutlich drastischer vorausgesehen. Im Rahmen einer Studie, bei der die Mortalität, die Lebensqualität und die Relevanz von Risikofaktoren betrachtet wurden, nahm die COPD in der Rangliste der DALYs (disability-adjusted life years) unter Einbeziehung beider Geschlechter mit 29,1 Mio. DALYs Platz 12 ein (80).

Zur Prävalenz der COPD in Deutschland ergab sich im Rahmen der BOLD-Studie für Deutschland ein Wert von 13,2% (35). Im Vergleich der anderen, an dieser Studie teilnehmenden Länder fanden sich Prävalenzen zwischen 8,4% in Island und 22,2% in Österreich (12). Damit lagen die Daten über den noch im Jahre 2000 registrierten Werten in verschiedenen Ländern um 6% (104). Weitere Studien ergaben eine Prävalenz von 12,3% in einer Kohorte von symptomatischen Patienten und 2,3% in der Vergleichsgruppe von asymptomatischen Patienten in Großbritannien bzw. zwischen 7% bis 20% in einer groß angelegten Studie in Lateinamerika in 5 Städten (77, 82).

Ein Ansteigen der Zahl der Erkrankungen korreliert mit steigendem Lebensalter (130). Die Mortalität wird weltweit mit 4,8% angegeben, zahlenmäßig stellt dies eine Anzahl von 2,74 Millionen Menschen dar (52, 137).

In den USA verstarben im Jahre 2000 119054 Menschen über 25 Jahre an einer COPD. Dabei fand sich ein Anteil Frauen von 50,3%. Der hohe weibliche Anteil stellt mehr als eine Verdopplung seit dem Jahre 1980 dar.

Nur bezogen auf Lungenerkrankungen starben im Jahre 2001 50,9% der Patienten in den USA an einer COPD, noch vor den Folgen eines Asthma bronchiale, einer Influenza und Pneumonie (74, 85, 130).

Ein wesentliches Problem der ansteigenden Anzahl von Erkrankungen ist die ökonomische Komponente. Im europäischen Vergleich konnten im Jahre 2003 Kosten zwischen 530 € in Frankreich und 3237 € in Spanien pro Patient registriert werden. Dabei entfielen in Frankreich als dem Land mit den geringsten Ausgaben 33% auf direkte Kosten, wobei über 50% ambulante Leistungen betrafen. In Spanien entstand ein Großteil der direkten Ausgaben mit 86,6% durch stationäre Leistungen (90).

Ein weiterer Gesichtspunkt sind die stadienabhängigen Therapien. So beliefen sich im Ländervergleich die Beträge pro Patient in unteren Stadien auf 250 € in Italien bis 1504 € in Spanien. Bei höhergradigen Stadien waren dies dann 3912 € und 2487 € (90).

In Deutschland betragen im Jahre 2000 die Kosten pro Patient bei einer leichtgradigen COPD 2364 € und bei einer schwergradigen Erkrankung sogar 6585 € (105). Eine Studie aus dem Jahre 2001 ermittelte diesbezüglich niedrigere Werte mit 1482 € für eine leichtgradige und 3960 € für eine schwergradige COPD (89).

Bei den direkten und indirekten Kosten bestehen ebenfalls unterschiedliche Angaben. So ergab eine Untersuchung aus dem Jahre 1998 einen Anteil von 568 € direkten und 490,37 € indirekten Kosten pro Patient. Eine Bewertung aller Patienten zeigte in einer weiteren Schätzung 2,3 Milliarden € direkte und 4,04 Milliarden € indirekte Ausgaben. Dabei entfällt der größte Teil der direkten Kosten auf die Arzneimittel, dann auf die Krankenhausaufenthalte und ärztliche Leistungen. Einschränkend zu diesen Erhebungen ist zu sagen, dass hierbei Patienten mit einer chronischen Bronchitis in die Erfassung mit einbezogen wurden (61, 109).

In den USA beliefen sich im Jahre 2002 die Kosten auf gesamt 32,1 Milliarden \$, davon fielen auf die direkten medizinischen Kosten 18 Milliarden \$ und auf die indirekten Kosten 14,1 Milliarden \$. In Australien waren dies im Jahre 2007 ca. 1 Milliarde australische \$ (33, 75, 130).

Aus dem zuvor Gesagten lässt sich ableiten, dass die COPD ein hohes volkswirtschaftliches Problem darstellt. In den aktuellen Studien zur Erhebung der Prävalenz fand sich ein geringerer Prozentsatz an bekannten Erkrankungen, so dass bezüglich der Diagnostik noch deutliche Defizite bestehen und von einer hohen Dunkelziffer auszugehen ist. Dies dürfte zu einem weiteren Anstieg der Kosten führen (6, 32, 35, 73, 82, 113).

1.2. Definition und pathophysiologische Grundlagen der COPD

Die Definitionen der COPD waren bis zu Beginn dieses Jahrtausends sehr unterschiedlich, was auch im Rahmen der bisher durchgeführten Studien zum Ausdruck kam. Seit der Gründung der GOLD-Initiative und insbesondere auch seit Anpassungen der nationalen Leitlinien bei den wesentlichen Fachgesellschaften ab 2004 war eine Angleichung der Definitionen zu verzeichnen.

Bei der Definition der COPD nach der GOLD-Initiative handelt es sich „um eine vermeidbare und behandelbare Erkrankung mit wesentlichen extrapulmonalen Beteiligungen, die zur individuellen Ausprägung des Schweregrades beitragen können. Die pulmonale Komponente ist durch eine nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion gekennzeichnet. Die Atemwegsobstruktion zeigt gewöhnlich einen progredienten Verlauf und ist mit einer abnormalen Entzündungsreaktion der Lunge auf Stäube oder Gase verbunden“.

Das Lungenemphysem und die chronische Bronchitis werden in die GOLD-Definition nicht mit einbezogen. Das Emphysem wird als eine der vielen, der Erkrankung inhärenten Veränderungen der Lungenstruktur angesehen. Die chronische Bronchitis ist eine klinisch und epidemiologisch sinnvolle Terminologie. Diese führt nicht zwangsläufig zu einer Atemwegsobstruktion. Im Gegenzug gibt es aber auch Patienten mit einer relevanten Einschränkung der Lungenfunktion ohne die Symptomatik des Husten und des Auswurfs (38).

In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin findet sich eine mit der GOLD-Initiative vergleichbare Definition. Ergänzend wird hier noch betont, dass als wesentliche Noxe der Zigarettenrauch anzusehen ist (134). Die Definitionen der American Thoracic Society (ATS), der European Respiratory Society (ERS) in der Leitlinie von 2004 sowie der British Thoracic Society (BTS) in der NICE-Guideline von 2004 zeigen ebenfalls einen vergleichbaren Wortlaut (2, 86).

Wie schon in der Definition dargestellt, weist die COPD einen chronischen Verlauf mit einer schleichenden Progredienz auf. Zur Objektivierung ist die Messung der Reduktion des maximalen expiratorischen Flusses während der forcierten Expiration notwendig. Dabei sollte das Verhältnis der Einsekundenkapazität zur forcierten Vitalkapazität (FEV₁/FVC) unter 70% liegen (2, 38, 86, 134).

Messbar ist häufig eine respiratorische Insuffizienz in der Blutgasanalyse. Diese kann als Partialinsuffizienz mit Verminderung des pO₂, normalem oder gering verminderten pCO₂ oder als Globalinsuffizienz mit vermindertem pO₂ und erhöhtem pCO₂ auftreten.

Als subjektive Beschwerden empfinden die Patienten sowohl eine Symptomatik mit chronischem Husten, gesteigerter Mukusproduktion mit entsprechendem Auswurf und eine Dyspnoe, die sich in frühen Stadien primär als belastungsabhängig darstellt.

Erkrankungen wie Asthma, Bronchiektasie, Mukoviszidose und Bronchiolitis werden in die Definition der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung nicht mit eingeschlossen (2, 38, 86, 134). Eine Kombination der COPD mit dem Asthma bronchiale ist möglich.

Die früher der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung zugeordnete chronische Bronchitis ist laut WHO als eine Erkrankung definiert, die mit andauerndem oder immer wieder auftretendem Husten mit oder ohne Auswurf an den meisten Tagen von mindestens drei aufeinander folgenden Monaten während mindestens zwei aufeinander folgender Jahre einhergeht. Eine andere Ursache der Symptomatik muss ausgeschlossen sein. Die Atemwegsobstruktion gehört nicht zu dieser Erkrankung. (138).

Die im Verlauf der Erkrankung entstandene Obstruktion ist in der Regel irreversibel. Eine gewisse Reversibilität und Hyperreagibilität ist häufig nachweisbar. Diese sollte per definitionem unter 15% im Spasmolysetest mit einem Beta-Sympathikomimetikum oder Anticholinergikum liegen (38, 134). Im Gegensatz zum Asthma bronchiale mit initial zunächst Obstruktion der zentralen Atemwege besteht bei der COPD eine Kombination aus Verengung der kleinen Atemwege, Inflammation im Bereich der Bronchialwand und Verlust an Elastizität des Lungengewebes.

Das Emphysem ist pathologisch-anatomisch durch einen progredienten Verlust von Alveolarwänden und eine abnorme Vergrößerung der luftgefüllten Räume der Lunge im Sinne einer irreversiblen Überblähung gekennzeichnet. Damit kommt es jedoch zu einer funktionell relevanten Obstruktion der Atemwege, einem eingeschränkten Gasaustausch als Folge der Verminderung der Austauschfläche und einer Abnahme der Elastizität des Lungengewebes. Pathomorphologisch lässt sich das Emphysem in einen panazinären und einen zentroazinären Typ differenzieren.

Der zentroazinäre Typ wird vorwiegend bei Rauchern beobachtet, führt zu einer Erweiterung der Alveolen und der terminalen Bronchiolen mit Lokalisation häufig im Bereich der Lungenoberlappen und apikal in den Lungenunterlappen.

Der panazinäre Typ ist häufig bei Alpha-1-Antitrypsinmangel sowie älteren Patienten nachweisbar und durch eine flächenhafte Erweiterung der Acini gekennzeichnet. Er kommt im Bereich der gesamten Lunge mit Betonung der unteren Lungenanteile vor. Histologisch stellt sich an den Gefäßen der arteriellen pulmonalen Strombahn eine Verdickung der Intima, eine Hypertrophie der Muscularis sowie eine entzündlich bedingte Infiltration der Gefäßwand dar. Die Verdickung der Wand scheint mit dem Grad des Emphysems zu korrelieren (48, 79).

Eine Kombination aus Emphysem und chronisch obstruktiver Bronchitis ist häufig. In der klinischen Ausprägung stellt sich dieses je nach Überwiegen einer Komponente entweder als „pink puffer“ (Emphysemtyp) oder als „blue bloater“ (Bronchitistyp) dar.

1.2.1. Endogene und exogene Einflüsse auf die Ätiologie der COPD

Die Ursache der Erkrankung ist als multifaktorielles Geschehen zu betrachten. Neben der Exposition gegenüber Tabakkonsum, beruflichem Kontakt mit Stäuben, gehäuften Atemwegserkrankungen in der Kindheit und latenten adenoviralen Infektionen ist eine genetische Prädisposition anzunehmen (49).

So kann zwischen exogenen und endogenen Faktoren unterschieden werden.

Zu den exogenen Faktoren zählen das Zigarettenrauchen, eine Exposition zu organischen Stäuben, Quarz-, Kohle-, Silikat-, Cadmiumstäuben, beim Schweißen entstehenden Dämpfen und Dämpfen von Lösungsmitteln. Nicht zuletzt sind auch Rauche, die beim Heizen in geschlossenen Räumen auftreten sowie Getreidestäube zu nennen (5, 11, 37, 65, 70, 83, 108).

Der Tabakkonsum stellt ein erhebliches Risiko vor allem in den industrialisierten Nationen dar. Im Rahmen der durchgeführten Studien schwanken die Prävalenzraten für den Konsum von 3,8% bis 55,8%, wobei sich vorwiegend Daten im Bereich von 20% darstellten (9, 36, 47, 78, 121). Es besteht eine Dosis-Wirkungsbeziehung mit der Zeitdauer des Zigarettenkonsums, der Anzahl der Pack-Years (= 20 Zigaretten/die über 1 Jahr).

Der Zigarettenrauch bewirkt eine Störung der Zilienbewegung des Flimmerepithels, inhibiert die Alveolarmakrophagen und führt zu einer Hypertrophie sowie Hyperplasie der Mukus sezernierenden Drüsen. Zusätzlich kann es zu einer Stimulation von submukösen Rezeptoren kommen, die über eine vagale Reizung zu einer Konstriktion der glatten Muskulatur führen. Daraus resultiert eine Obstruktion.

Das Zigarettenrauchen bewirkt einen Abfall der FEV1 pro Packungsjahr im Mittel um 0,25% (14). Gegenüber Gesunden ist der altersentsprechende Verlust der FEV1 bei Rauchern um das Doppelte stärker. Jedoch nur ein Teil von 10-20 % der Raucher entwickelt eine COPD.

Hier scheint eine Kombination aus endogenen Faktoren und Exposition gegenüber anderen Risikofaktoren ursächlich zu sein (143).

Hierbei sind die schon oben genannten, in der Kindheit erlittenen adenoviralen respiratorischen Infektionen erwähnenswert. So wurde gezeigt, dass adenovirale E1A DNA bei Patienten mit einer COPD persistiert.

In weiteren Untersuchungen stellte sich in dieser Gruppe eine vermehrte Produktion inflammatorischer Zytokine wie IL 8 und von interzellulären Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 dar (49). Dabei fanden sich eine Verstärkung der seitens des Rauchens erzeugten Entzündungsreaktion und auch eine Steroidresistenz.

Diese Faktoren scheinen auch den Umbau des Lungengerüsts zu einem Emphysem zu fördern (50).

Als genetische Faktoren sind Mutationen im Bereich der antioxidativen Enzyme möglich. So konnte im Rahmen einer Studie dargestellt werden, dass eine bestimmte Ausprägung der extrazellulären Superoxiddismutase bei Rauchern die Entwicklung einer COPD vermindert (143).

Rauchen führt zu einer Verminderung der Sekretion von Interleukin-1, was eine verminderte Immunreaktion bedingt. Dies gilt auch für eine Abnahme der Freisetzung von Interleukin-6, woraus eine herabgesetzte antiinflammatorische Reaktion durch Reduktion der Stimulation von T-Lymphozyten sowie die Verminderung der Bildung von B-Lymphozyten resultiert (44).

Auffällig ist eine erhöhte Zahl von Makrophagen und Mastzellen im Bereich des bronchialen Epithels bei Rauchern. Als Ursache wird eine vermehrte Aktivität des transforming growth factor β 1 angesehen. Die Folge ist ein emphysematöser Umbau durch die freigesetzte Makrophagen-Protease (27).

Weitere exogene Faktoren sind die Luftverschmutzung sowohl im häuslichen Bereich als auch im weiteren Umfeld. Es konnten in mehreren Studien Beziehungen zwischen der Entwicklung einer COPD und Umweltfaktoren wie Exposition zu festen Brennstoffen im häuslichen Bereich und zu Feinstaub gezeigt werden. Verschiedene experimentelle Studien mit der Untersuchung u.a. von Tabakrauch, Schwefeldioxid, Stickstoffdioxid und Ozon zeigten die dem Verlauf einer COPD entsprechenden pathomorphologischen Veränderungen (21, 39, 65, 69, 73, 108, 112).

Zu den endogenen Faktoren zählt ein Alpha-1-Antitrypsinmangel, der eine seltene Erkrankung darstellt. Die Prävalenz liegt in Deutschland ungefähr bei 1/40 000 Personen, wobei eine Manifestation als Lungenemphysem oder als Leberzirrhose möglich ist. Alpha-1-Antitrypsin ist eine in der Leber synthetisierte Protease, die in der Lunge eine Schutzfunktion gegenüber der Aktivität der neutrophilen Elastase besitzt. Im deutschen Register für Alpha-1-Antitrypsinmangel wurden seit 2004 548 Patienten registriert, von denen der überwiegende Anteil an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung leidet. Dabei verteilen sich die Schweregrade entsprechend der GOLD-Klassifikation mit 16% auf Stadium I, 30% auf Stadium II, 33% auf Stadium III und 21% auf Stadium IV. Unter den Patienten mit einer COPD ist der Anteil von homozygoten Trägern des abnormalen Z-Allels ca. 1-2%. Durch die Mutation werden die Alpha-1-Antitrypsin-Plasmaspiegel auf 10-15% des Normalwertes reduziert (60). In der heterozygoten Population (normales M-Allel und abnormales Z-Allel = PI MZ), bei denen Plasmaspiegel um 65% vorliegen, konnte in Studien eine verstärkte Abnahme der FEV1 gegenüber den Vergleichskollektiven mit Normalbefund dargestellt werden (46, 126).

Als weiterer genetischer Faktor stellten sich Veränderungen beim Tumornekrosefaktor Alpha dar. Dabei findet sich eine Mutation in der Promotor-Region des Gens in ca. 10% der Population, die zu einem deutlichen Anstieg des normalen Serumspiegels und der Menge des Zytokins nach dessen Aktivierung führt. Daraus resultiert eine Verstärkung der proinflammatorischen Wirkung (46, 110).

Bei Verlangsamung der Aktivität der mikrosomalen Epoxidhydrolase kommt es zu einer Reduktion des Abbaus von freien Radikalen. Die Mutation der Häm-Oxygenase 1 führt zu einer verminderten Aktivierung des Enzyms in Gegenwart von durch Zigarettenrauch bedingten reaktiven Sauerstoffspezies. Dies vermindert die antioxidative und antiinflammatorische Wirkung, da das letztendlich als Antioxidans reagierende Bilirubin in geringerer Konzentration vorliegt.

Beide Veränderungen wurden in Verbindung mit der Entwicklung einer COPD neben weiteren genetischen Anomalien gebracht (46, 51, 71, 139, 141).

Bezüglich der Induktion der Bildung von Antioxidantien spielen die Glutathion-S-Transferasen eine Rolle. Es wird vermutet, dass die Aktivität bestimmter Subklassen durch Polymorphismen beeinträchtigt wird, was zu einer Verstärkung der Wirkung der durch das Rauchen entstandenen Noxen führt. Zu diesem Thema fanden sich in der Literatur differente Untersuchungsergebnisse (20, 43, 46, 53, 141, 144).

Eine weitere Rolle bei der Entwicklung der Erkrankung scheint ein Polymorphismus bei Metalloproteinasen zu spielen, die am Kollagenabbau beteiligt sind (46).

Im Bereich der Proteasen/Antiproteasen wurden Mutationen der Antiproteinase Alpha-1-Antichymotrypsin detektiert, die einen Zusammenhang mit der Entwicklung einer COPD haben könnten. Diese Antiproteinase inhibiert Proteinase wie in neutrophilen Granulozyten synthetisiertes Cathepsin B (99).

Insgesamt ist die Datenlage vor allem für den Zusammenhang zwischen dem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel und einer COPD sicher. Bei den anderen Faktoren sind bisher teils widersprüchliche Ergebnisse in den Studien zu verzeichnen.

1.2.2. Entzündungsreaktionen bei der COPD und Abgrenzung zum Asthma bronchiale

Die zuvor beschriebenen exogenen und endogenen Faktoren, die auch in Kombination auftreten, bewirken eine Entzündungsreaktion im Bereich der Atemwege und im Bereich der Alveolen. Die Folge davon ist neben einer Schädigung der Gewebe auch eine Aktivierung von Reparaturmechanismen. Dies führt zu einem Atemwegsremodelling. In der Anfangsphase dieses Prozesses kommt es dabei zu einer Überproduktion von Mukus und einer peribronchialen Fibrose sowie einer beginnenden Destruktion der Bronchien.

Die Atemwegsobstruktion bei der COPD ist einerseits durch eine Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur und zum anderen durch Umbauprozesse durch die genannte peribronchiale Fibrose als Folge der Entzündungsreaktion bedingt. Dies führt insbesondere zu einer Engstellung bzw. Atemflußbehinderung im Bereich der kleinen Atemwege (40).

Die andere obstruktive Atemwegserkrankung, das Asthma bronchiale, wird durch unspezifische Reize (Allergene, Streß) ausgelöst. Die Entzündungsreaktionen der beiden Erkrankungen mit ihren jeweils agierenden Zellen, Mediatoren und Effekten im Bereich der zellulären Ebene unterscheiden sich deutlich (39).

Das zelluläre Bild der Entzündung bei der COPD bestimmen neutrophile Granulozyten, CD8 positive Lymphozyten (T-Suppressor-Lymphozyten) und im Verlauf auch massiv erhöht Makrophagen (92, 48).

Als Mediatoren der Entzündung fungieren vor allem Leukotrien B₄, TNF- α , Interleukin 8 und das growth-regulated oncogene-alpha (GRO- α). Die Oxidantien sind erheblich erhöht.

Die Entzündung betrifft vor allem die kleinen Atemwege. Es kommt zu einer epithelialen Metaplasie, zunehmenden Fibrosierung sowie im Verlauf Destruktion des Lungenparenchyms. Die Mukusekretion ist erheblich erhöht. Die bronchiale Hyperreaktivität ist nur gering ausgeprägt.

Im Gegensatz dazu finden sich beim Asthma bronchiale als Entzündungszellen Mastzellen, eosinophile Granulozyten und CD4 positive Lymphozyten (T-Helferzellen). Die Beteiligung der Makrophagen ist in geringerem Umfang nachweisbar.

Die Entzündungsmediatoren sind hier Leukotrien B₄, Histamin, Interleukin 4, Interleukin 5, Interleukin 13, Eotaxin (CCL 11) und RANTES (CCL5). Die letzteren Chemokine wirken auf die eosinophilen Granulozyten. Die Oxidantien sind gegenüber der COPD geringer nachweisbar.

Die Reaktion betrifft die gesamten Atemwege, es besteht eine ausgeprägte bronchiale Hyperreaktivität, eine epitheliale Schädigung im Sinne eines Remodellings und das Lungenparenchym ist im Wesentlichen nicht in den Prozess mit einbezogen. Die Mukusproduktion ist geringer als bei der COPD.

Die Unterschiede sind in Tabelle 1 nochmals im Vergleich dargestellt.

Im Folgenden werden die Entzündungsvorgänge bei der COPD im Detail erläutert. Die nachweisbaren pathologischen Veränderungen betreffen die großen und die kleinen Atemwege, das Lungenparenchym und die Lungengefäße. Im Rahmen der Entzündung finden sich in den großen Atemwegen wie Trachea und Bronchien bis über 2 mm Durchmesser als Entzündungszellen Makrophagen, CD8 T-Lymphozyten, neutrophile Granulozyten aber auch eosinophile Granulozyten. Morphologisch ist eine Zunahme der Becherzellen und der submucosalen Drüsen zu verzeichnen, die beide zur Zunahme der Mukusproduktion beitragen. Weiterhin finden sich Epithelmeta-plasien.

Tabelle 1: Unterschiede Entzündungsfaktoren zwischen Asthma bronchiale und COPD (nach Renz H (2002) Immuntherapie bei breitem Allergiespektrum. DMW 127:1274-1275)

Entzündungsfaktoren	Asthma bronchiale	COPD
Entzündungszellen	<ul style="list-style-type: none"> - Mastzellen - Eosinophile Granulozyten - CD4⁺ - Lymphozyten (TH2) - Makrophagen erhöht 	<ul style="list-style-type: none"> - Neutrophile Granulozyten - CD8⁺ - Lymphozyten - Makrophagen deutlich erhöht
Entzündungsmediatoren	<ul style="list-style-type: none"> - Leukotrien B4 - Histamin - Interleukin 4, -5, -13 - Eotaxin (Chemotaxis) - RANTES (Chemotaxis) - Oxidantien erhöht 	<ul style="list-style-type: none"> - Leukotrien B4 - TNFα - Interleukin 8 - GROα - Oxidantien erheblich erhöht
Zelluläre Effekte	<ul style="list-style-type: none"> - gesamte Atemwege - bronchiale Hyperreaktivität - epitheliale Schädigung - Fibrosierung nachweisbar (remodelling) - Lungenparenchym eher nicht involviert - Mukussekretion gesteigert 	<ul style="list-style-type: none"> - periphere Atemwege - bronchiale Hyperreaktivität (geringer) - epitheliale Metaplasie - peribronchiale Fibrosierung - Umbau Lungenparenchym - Mukussekretion erheblich gesteigert

Im Bereich der peripheren kleinen Atemwege (< 2 mm Durchmesser) sind als Entzündungszellen ebenfalls Makrophagen, T-Lymphozyten (dabei mehr CD 8 als CD 4-Zellen), aber auch B-Lymphozyten, Fibroblasten und wenige neutrophile oder eosinophile Granulozyten nachweisbar. Als pathologische Veränderungen stellen sich eine Verdickung der Atemwege, eine peribronchiale Fibrose, im Lumen entzündlich bedingte Exsudate und eine Einengung der Atemwege dar. In Korrelation zum Schweregrad stehen die verstärkte Entzündungsreaktion und die Menge des Exsudates. Als Entzündungszellen im Lungenparenchym sind Makrophagen und CD 8-positive T-Lymphozyten nachweisbar. Pathomorphologisch finden sich eine Verdickung der alveolären Wand mit Veränderung der Blut-Gas-Schranke sowie ein Untergang der epithelialen und endothelialen Zellen mit der Folge eines Emphysems. Im Bereich der Lungengefäße sind Makrophagen und T-Lymphozyten nachweisbar.

Die Folgen der Entzündung sind eine Verdickung der Intima, eine Dysfunktion der Endothelzellen und eine Verdickung der glatten Muskulatur mit im Verlauf pulmonaler Hypertension (38, 92).

Bezüglich des Ablaufes kommt es bei Exposition zu exogenen Faktoren zu einer Schädigung des Epithels auf direktem Weg. Dabei handelt es sich um einen langwierigen Verlauf. Der Kontakt führt zu einer Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, bei massiverer Entzündung auch zur Einbeziehung von mononukleären Zellen, wie Makrophagen, Lymphozyten und Monozyten. Eine weitere Komponente sind die „repair“-Mechanismen, die im Rahmen der chronischen Entzündung zu einem Abbau und Umbau von Elastin in den Alveolen führen (103).

Die Aktivierung der Makrophagen und der bronchialen Epithelien bewirkt die Freisetzung chemotaktischer Faktoren einschließlich Interleukin 8, das auch eine Wirkung auf neutrophile Granulozyten hat. Die im Sputum nachweisbare Höhe des Interleukin korreliert mit der Schwere der Erkrankung.

Es kommt zur Produktion von Proteasen wie Elastase, Kathepsin G und Proteinase 3 durch die Makrophagen und neutrophilen Granulozyten. Erfolgt keine Inhibierung der Proteasen durch Antiproteasen führt die hervorgerufene Entzündung zur Hypersekretion, progredienten Fibrose und zur Proteolyse. Es entwickelt sich ein Lungenemphysem. Dabei korreliert die Anzahl der Makrophagen mit dem Grad der Schädigung des Lungenparenchyms. Ein Grund für die verstärkte Reaktion ist eine fehlende Inhibierung der Produktion der Zytokine durch eine Abnahme der im Zellkern die Transkription steuernden Histon-Deacetylase. Die Reduktion der Aktivität korreliert ebenfalls mit der Schwere der Erkrankung (54, 92).

Bei progredientem Verlauf sind bei der COPD vorwiegend CD8-positive T-Lymphozyten (T-Suppressorzellen) nachweisbar. Die Anzahl der Zellen steht im Verhältnis zum Grad der Abnahme des Abfalls der Lungenfunktion (39, 48, 93).

Die bronchialen Epithelzellen, die eine Barriere-, antimikrobielle-, regulatorische und proinflammatorische Funktion haben, werden beeinträchtigt. Durch die Erhöhung der Mukusekretion und Beeinträchtigung der Zilienfunktion (insbesondere bei Rauchern) kommt es zu einer Mukostase. Des Weiteren finden sich in der Peripherie zunehmend sogenannte Clara-Zellen, die keine Zilien tragen und Antielastasen sowie Surfactant produzieren. Letzteres bedeckt die Oberfläche in den Bronchioli (48).

Aufgrund der Produktion und Freisetzung von proinflammatorischen Faktoren sind die bronchialen Epithelzellen in den Entzündungsprozeß involviert. Hierbei unterhält die Synthese von Stickstoffmonoxid die Entzündung. Freigesetzte Endotheline bewirken eine Broncho- und Vasokonstriktion. Zusätzlich sezernieren die Zellen chemotaktische und multifunktionelle Zytokine, Wachstumsfaktoren und Adhäsionsmoleküle (103).

Einen weiteren Punkt im Entzündungsprozeß stellen die Oxidantien dar. Diese sind beim gesunden Individuum nur in geringen Mengen nachweisbar. Durch exogene Faktoren wie Rauchen, Schwefeldioxid- sowie Stickstoffdioxidexposition und durch unspezifische Entzündungsreaktionen unter Beteiligung von Makrophagen sowie neutrophilen Granulozyten kommt es zu einem Anstieg der Oxidantien. Diese unterhalten die Entzündung bzw. verstärken diese durch ein Missverhältnis von Proteasen und Antiproteasen, da sie die Antiproteasen wie Alpha-1-Antitrypsin inhibieren (39).

Außerdem bewirken sie eine Aktivierung von NF- κ B als intrazellulären Transkriptionsfaktor, über den weitere Zytokine produziert werden. Dies führt zu einer weiteren Aktivierung des Entzündungsprozesses (102).

Als unterstützend für die Entwicklung dieses spezifischen Entzündungsprozesses sind Polymorphismen in Genen anzusehen, die für die Kodierung z.B. bestimmter Proteinasen und Antiproteinase wie Alpha-1-Antitrypsin und Matrix-Metalloproteinase, die Hämoxygenase, Oxydantien, Antioxydantien, Leukotriene, Zytokine aber auch bestimmter Rezeptoren verantwortlich sind (3, 44, 46).

Im Rahmen der Erkrankung und des langsamen chronischen Verlaufs kann eine akute Exacerbation auftreten. Darunter wird eine Verschlechterung des Zustandes verstanden, der über 24 Stunden anhält. Dabei kann es neben einer Veränderung der Qualität vorbestehender Symptome zu zusätzlichen Beschwerden bzw. Symptomen wie Fieber, Tachypnoe, Tachykardie, Cyanose und Somnolenz kommen (134). Als Genese sind virale und bakterielle Infektionen sowie inhalative Noxen möglich. Ebenso spielen erhebliche kurzfristige Temperaturschwankungen eine Rolle (119).

Bei den viralen Infektionen konnten Influenzaviren, Picornaviren und das „respiratory syncytial virus“ hauptsächlich isoliert werden (107, 115). Bezüglich der bakteriellen Erreger war im Rahmen von Untersuchungen eine Veränderung des Spektrums mit Zunahme des Schweregrades auffällig. So konnten bei einer FEV1<35% vorwiegend Enterobacteriaceae und Pseudomonas spp., bei einer FEV1 von 35%<50% Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis sowie bei einer FEV1>50% Streptococcus pneumoniae und Staphylococcus aureus isoliert werden (31).

Bei den Noxen dominieren als eine Exacerbation induzierende Faktoren vor allem das Rauchen und die Luftverschmutzung (122).

Pathophysiologisch ist in der Exacerbation eine Progredienz der Obstruktion der Atemwege mit einer Zunahme des Missverhältnisses zwischen Ventilation und Perfusion nachweisbar. Dies führt zu einer progredienten Hypoxämie. Des Weiteren nehmen die Totraumventilation und damit die Atemarbeit zu. Die progrediente Obstruktion bewirkt, dass keine Steigerung des Atemminutenvolumens möglich ist. Dies führt bei nur unzureichender Ventilation der Alveolen zu einer respiratorischen Insuffizienz und Hyperkapnie. Als erschwerend kommen extrapulmonale Effekte wie ein Cor pulmonale, eine kardiale Dekompensation und die Auswirkungen des Sauerstoffmangels hinzu. Diese Faktoren beeinflussen erheblich den Verlauf der Erkrankung (93).

1.3. Diagnostik der COPD

Nach den Vorgaben der GOLD-Initiative ist eine Diagnostik zum Ausschluss einer COPD bei Patienten mit Luftnot, chronischem Husten oder Auswurf und einer Exposition zu Risikofaktoren in der Anamnese zu empfehlen (38).

Bei der klinischen Beurteilung der Symptome kann aus der Anamnese der Hinweis auf den Schweregrad der Erkrankung geschlossen werden.

So finden sich beim Stadium I vorwiegend chronischer Husten und Auswurf, wobei viele Patienten diese Beschwerden verdrängen. Im Stadium II wird zusätzlich Luftnot bei Belastung angegeben. Im Stadium III ist eine Progredienz der Symptome, aber auch zunehmend eine Beteiligung anderer Organe mit entsprechenden Beschwerden, wie beim Cor pulmonale, respiratorische Insuffizienz und Kachexie zu verzeichnen.

Nach Erhebung der Anamnese und körperlicher Untersuchung ist eine Spirometrie als Basisdiagnostik erforderlich. Bei Nachweis einer Erniedrigung des Verhältnisses von $FEV_1/FVC < 0,7$ wird im Rahmen der Differenzialdiagnostik ein Bronchospasmodolysetest mit einem kurzwirksamen Betasympathomimetikum oder Anticholinergikum empfohlen. Dabei ist bei einem Anstieg des $FEV_1 > 15\%$ oder um 200 ml das Kriterium der Reversibilität erfüllt. Alternativ ist nach Empfehlung der GOLD-Initiative bei pathologischem Test zunächst die Gabe eines Glukokortikoids über 4 bis 6 Wochen mit nachfolgend erneuter Überprüfung der Lungenfunktion möglich, wobei in Abhängigkeit von der Reversibilität im o.g. definierten Umfang die Differenzierung zwischen COPD und Asthma möglich ist (38).

Im Rahmen der weiteren initialen Funktions- und Labordiagnostik werden zur Differentialdiagnostik eine Röntgenuntersuchung des Thorax, bei höhergradigen Stadien eine Blutgasanalyse und bei jungen Patienten „kaukasischer“ Herkunft ein Test auf einen Alpha-1-Antitrypsinmangel empfohlen (38).

Die Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin gibt einen differenzierteren Algorithmus vor, der die in den Empfehlungen aus dem angloamerikanischen Raum nicht erwähnte Bodyplethysmographie mit einbezieht.

Die Röntgenaufnahme des Thorax ist in diesem Ablauf schon vor der ersten Lungenfunktionstestung angesiedelt.

In höheren Stadien wird analog zur GOLD-Initiative eine Blutgasanalyse empfohlen. Zur weiteren Differenzierung bzw. Beurteilung von Komplikationen und Begleiterkrankungen der COPD ist insbesondere bei Hinweis auf ein Emphysem eine Computertomographie zur Klassifizierung desselben hilfreich. Die Einschätzung der Funktion beim Emphysematiker ist über die CO-Diffusionskapazität möglich.

Im Rahmen der Klärung der kardialen Einschränkung im Sinne eines Cor pulmonale, aber auch zur Differentialdiagnostik einer KHK sollten eine Echokardiographie und ein Elektrokardiogramm erfolgen.

Um bei Auftreten einer Exacerbation eine respiratorische Insuffizienz nachzuweisen, ist als wichtige Untersuchung die Blutgasanalyse zu nennen. Im Weiteren gehören Laborwerte wie Entzündungsparameter, D-Dimer sowie ein Blutbild zur Diagnostik. Eine Sputumuntersuchung ist erst ab 3 Exacerbationen/Jahr empfehlenswert.

Die genannten Untersuchungen sind auch zur Verlaufskontrolle empfehlenswert. Bei unkomplizierter Erkrankung ist eine Kontrolle 1x im Jahr möglich (134).

Der gesamte Algorithmus ist in dem in der Abbildung 1 dargestellten und der aktuellen Leitlinie von 2007 entnommenem Flussdiagramm zu sehen.

Im Rahmen der Klassifizierung des Schweregrades der COPD (Graduierung siehe Kapitel Patientengut und Untersuchungsmethoden) ist der BODE-Index (Body-mass-index, airway obstruction, dyspnoe, exercise capacity) ein multimodaler Ansatz zur Einschätzung des Patienten. Dabei scheint das System insbesondere in den höheren Stadien der GOLD-Klassifikation bei Beurteilung depressiver und ängstlicher Symptome überlegen. Zusätzlich lässt sich das Mortalitätsrisiko aus dem Score ableiten (18, 34).

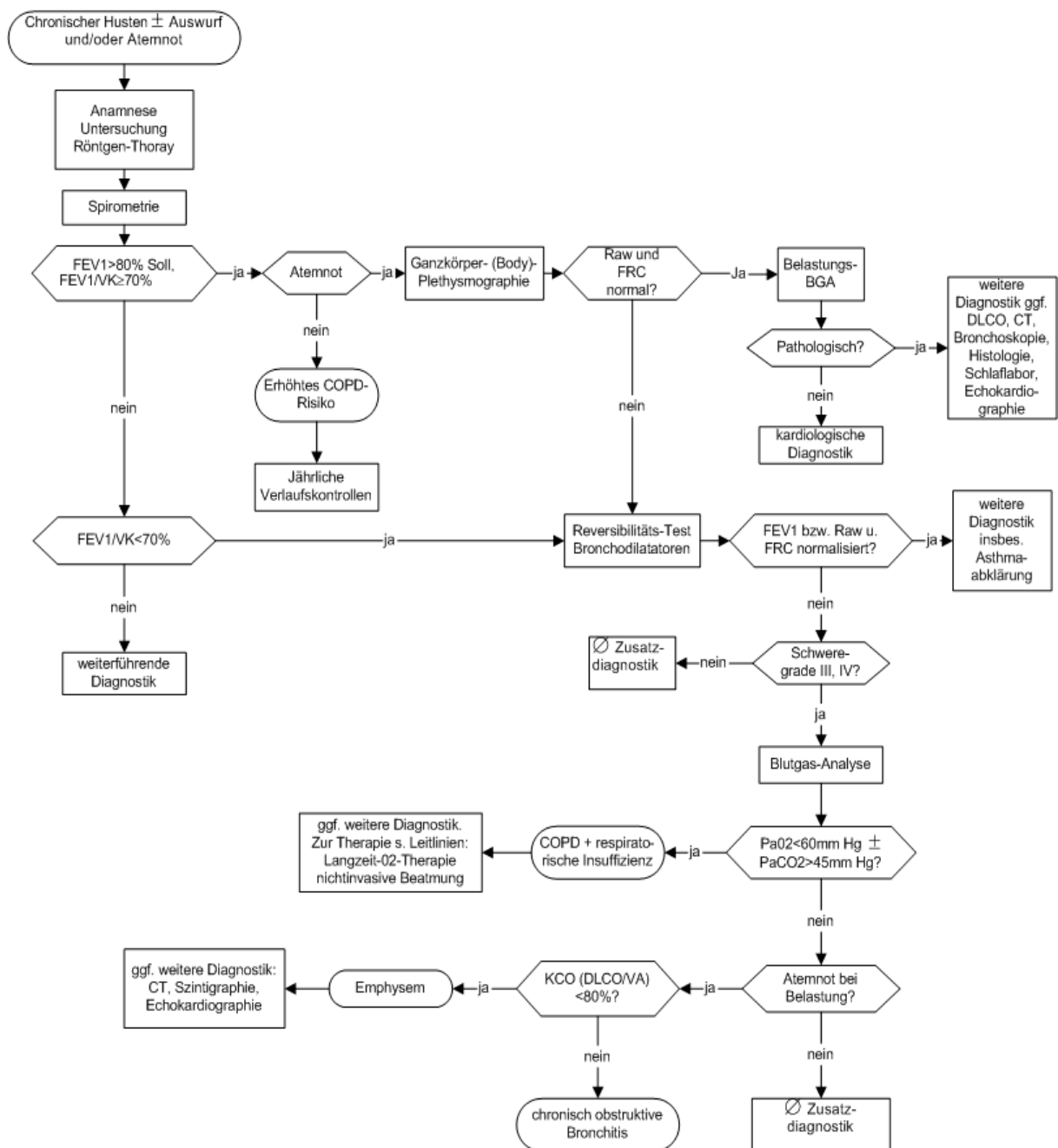


Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnostik einer COPD

(aus Vogelmeier et al.: Leitlinie der Deutschen Atemwegliga und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Pneumologie 2007)

Die Unterteilung erfolgt in dem Scoresystem in die Quartile 1 (0 bis 2 Punkte), Quartile 2 (3 und 4 Punkte), Quartile 3 (5 und 6) Punkte und Quartile 4 (7 bis 10 Punkte). Die Punktzahl ergibt sich aus der Berechnung der Faktoren wie in Tabelle 2 dargestellt.

Dabei wird neben der FEV₁, einem Belastungstest und dem BMI die „Modified Medical Research Council (MMRC)“ – Skala zur Beurteilung der Dyspnoe nach Punkten von 0 bis 4 mit in die Bewertung mit folgender Bedeutung einbezogen:

- 0 = Atemlosigkeit nach Anstrengung.
- 1 = Kurzatmig, wenn ebenerdig in Eile oder beim leichten Bergaufgehen.
- 2 = Geht wegen Atemlosigkeit langsamer als Gleichaltrige in der Ebene, oder muss bei gewohnter Geschwindigkeit, selbst wenn ebenerdig, zum Luftholen anhalten.
- 3 = Muss nach 90 m Gehstrecke zum Luftholen anhalten.
- 4 = Aufgrund von Atemlosigkeit unfähig, das Haus zu verlassen oder sich anzukleiden.

Tabelle 2: Darstellung Scoresystem Bode-Index

Punkte BODE Index				
	0	1	2	3
FEV ₁ (% Soll)	≥65	50-64	36-49	≤35
6 Minuten Gehstest in m	≥350	250-349	150-249	≤149
MMRC Dyspnoe	0-1	2	3	4
Body-mass index (kg/m ³)	≥21	≥21		

1.4. Therapie der COPD

Die Therapie ist entsprechend dem Krankheitsbild mit Ansätzen aus mehreren Richtungen verbunden. So gibt es Unterschiede zwischen der stabilen COPD und der Exacerbation. Die Behandlung erfolgt entsprechend dem Stadium. Dabei schlägt die aktuelle Leitlinie der GOLD-Initiative den in Abbildung 2 dargestellten Algorithmus vor. Dieser Ablauf findet sich ebenfalls in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin.

Bei der medikamentösen Therapie stehen inhalativ kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika wie Salbutamol, Fenoterol und Terbutalin zur Verfügung. Als langwirksame Beta-2-Sympathomimetika finden Formeterol, Salmeterol und Indacaterol per inhalationem Anwendung. Ergänzend besteht auch die Möglichkeit der systemisch wirkenden Gabe von Beta-2-Sympathomimetika wie Terbutalin und Salbutamol.

I: leicht	II: mittel	III: schwer	IV: sehr schwer
FEV1 ≥ 80%, FEV1/FVC < 70% mit und ohne Symptome	FEV1/FVC < 70%, 50% ≤ FEV1 < 80% mit und ohne Symptome	FEV1/FVC < 70%, FEV1 < 50% und resp. Insuffizienz oder Rechtsherz- insuffizienz bzw. 30% ≤ FEV1 < 50%	FEV1/FVC < 70%, FEV1 < 30% oder FEV1 < 50 FEV1% mit chronischen Symptomen
Reduktion von Risikofaktoren, Impfungen (Influenza), bei Bedarf kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika			
Zusätzlich Dauertherapie mit einem oder mehreren langwirksamen Bronchodilatoren			
Bei rezidivierenden Exacerbationen zusätzlich inhalative Glukokortikoide			
Bei respiratorischer Insuffizienz Langzeit-sauerstofftherapie. Erwägen chirurgischer Therapieoptionen			

Abbildung 2: Therapiealgorithmus nach der GOLD-Initiative

Kurzwirksame Anticholinergika sind inhalativ Ipratropiumbromid und Oxitropiumbromid. Bei Tiotropiumbromid handelt es sich um ein ebenfalls inhalativ appliziertes langwirksames Anticholinergikum.

Als Kombinationstherapie aus Beta-2-Sympathomimetikum und Anticholinergikum ist in Deutschland Fenoterol und Ipratropiumbromid erhältlich.

Bei den Methylxanthinen Theophyllin und Aminophyllin handelt es sich um oral und als Injektion applizierbare Bronchodilatoren.

Inhalative Glucokortikoide sind Beclomethason, Budesonid, Mometason, Ciclesonid und Fluticason, von denen unter anderem Kombinationen mit Beta-2-Sympathomimetika existieren. Diese sind Budesonid und Formeterol, Fluticason und Salmeterol sowie Fenoterol und Beclomethason.

Des Weiteren können systemische Kortikoide wie Prednisolon in der Exacerbation verwendet werden. Bezüglich des Nutzens einer Steroidapplikation hat diese bei der COPD im Gegensatz zum Asthma bronchiale nur einen Effekt in höheren Stadien zur Reduktion der Exacerbationen als inhalative Gabe und wird systemisch nur in den ersten zwei Wochen bei einer akuten Exacerbation empfohlen (114, 120, 134).

Für die Anwendung von Mukopharmaka wie Acetylcystein und Ambroxol gibt es keine generelle Empfehlung (38, 134).

Ziel der Therapie der COPD ist eine Verhinderung bzw. Verlangsamung des Progresses der Erkrankung, was in der Abnahme der FEV1 objektiviert werden kann. Außerdem ist ein weiterer Gesichtspunkt die Reduktion von Exacerbationen.

1.4.1. Nichtmedikamentöse therapeutische Maßnahmen

Als erste nichtmedikamentöse Maßnahmen steht hier die Reduktion der Risikofaktoren, insbesondere des Rauchens im Vordergrund (117). Aber auch behördliche Anordnungen mit dem Ziel der Reduktion einer Umweltbelastung können zum Erfolg führen (21).

Weitere Möglichkeiten sind eine Rehabilitation mit Verbesserung des körperlichen Trainingszustandes, physiotherapeutischer Atemtherapie, Patientenschulung, Ernährungsberatung, ergotherapeutischen Maßnahmen, Bereitstellung von Hilfsmitteln und sozialer Betreuung. Dabei zeigten sich eher längerdauernde Maßnahmen als effektiv und es konnte dann eine Reduktion des Schweregrades nachgewiesen werden (26, 106, 145).

Wichtige Ansatzpunkte stellen Impfungen, insbesondere gegen Influenza und eine Ernährungstherapie vor allem beim älteren Patienten dar (87).

Die Verordnung eines Sauerstoffrespirators zur Langzeitsauerstofftherapie ist bei chronischer Hypoxämie im Stadium IV eine weitere Therapieoption. Dabei soll die Applikation über 16 bis 24 Stunden pro Tag erfolgen. Darunter war in Studien ein Verhindern der Progression und sogar eine Regression der pulmonalen Hypertonie zu beobachten (64, 72, 94, 95, 136).

Bei Ausschöpfung aller Therapieoptionen (auch der Langzeitsauerstofftherapie) und chronischer Erschöpfung der Atemmuskulatur mit konsekutiver chronisch-respiratorischer Insuffizienz, dabei insbesondere ausgeprägter Hyperkapnie mit entsprechender Vigilanzeinschränkung, besteht die Möglichkeit der Heimbeatmung. Allerdings ist der positive Effekt gegenüber anderen Erkrankungen eingeschränkt (24, 98, 134).

Als chirurgische Maßnahmen stehen die Bullektomie, die Lungenvolumenreduktion und die Lungentransplantation zur Verfügung (134,129).

1.4.2. Medikamentöse therapeutische Maßnahmen

In der medikamentösen Therapie wird entsprechend den Leitlinien der Algorithmus in Abbildung 2 empfohlen (38, 134). Zu den einzelnen Wirkstoffen liegen unterschiedliche Daten vor.

Bezüglich der Gabe kurz wirksamer Beta-2-Sympathomimetika und kurz wirksamer Anticholinergika (Ipratropiumbromid) besteht eine gleiche Effektivität, wobei der Beginn der Wirkung bei dem Anticholinergikum später einsetzt. Bei Gabe der lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika ergab sich ein Vorteil des Wirkeintritts von Formoterol gegenüber Salmeterol, so dass ersteres Präparat auch in der Akutsituation einsetzbar ist (25).

Für das lang wirksame Anticholinergikum Tiotropiumbromid konnte in einer Reihe von Untersuchungen eine hohe Wirksamkeit mit Reduktion der Zahl der Exacerbationen, effektiver Bronchodilatation und Reduzierung der Lungenüberblähung sowie subjektiv auch Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden. Ein signifikante Reduktion der jährlichen Abnahme der FEV1 stellte sich jedoch nicht dar (17, 90, 91, 127).

Eine orale Dauertherapie mit einem Glukokortikoid führt zu keinem positiven Effekt. Es konnte sogar eine höhere Mortalität in dieser Patientengruppe nachgewiesen werden (114).

Die Applikation inhalativer Kortikosteroide zeigte einen günstigeren Effekt mit Reduktion der Zahl akuter Exacerbationen. Eine mögliche Ursache dafür ist die Erhöhung der Menge des insbesondere bei Rauchern reduzierten Surfactant Protein A, welches ein multifunktionelles Protein in der Homöostase der Surfactant Lipide und bei der Infektabwehr der Lunge ist. Insbesondere für die Kombinationspräparate bestand eine deutliche Reduktion der Exacerbationsrate (118, 123). Die Wahl des Wirkstoffs spielte keine Rolle (101).

Die Anwendung von Methylxanthinen ist mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, da eine Dosierung im oberen Wirkungsbereich zum Erreichen eines Effekts erforderlich ist. Neben einer bronchodilatatorischen Wirkung besteht ein antiinflammatorisches Potenzial (4, 59, 140).

Für Mukopharmaka, Antitussiva und Analgetika gibt es keine eindeutigen Empfehlungen. Die Vorteile sind eher gering und zum Teil ist die Anwendung auch nur im stationären Bereich empfohlen.

Die Gabe von Antibiotika zeigte nur bei schweren Exacerbationen einen Vorteil (100).

2. Aufgabenstellung, Material und Methoden

2.1. Aufgabenstellung

Die Aufgabe dieser Arbeit war die Erfassung der Prävalenz der COPD in hausärztlichen Praxen. Die Studie wurde als Transversalstudie ohne Berücksichtigung weiterer therapeutischer Maßnahmen angelegt. Um Aussagen über die Häufigkeit zu erhalten, erfolgten Datenerhebungen zur Anamnese der Patienten unter Einbeziehung von zusätzlichen diagnostischen Maßnahmen. Auf eine ergänzende körperliche Untersuchung wurde verzichtet. Die Motivation bzw. Informationen an die Patienten über die vorgesehene Studie erfolgten durch Aushänge und direkte Ansprachen seitens der behandelnden Mitarbeiter.

Im Rahmen der Untersuchungen sollten die anamnestischen Angaben durch eine Spirometrie ergänzt werden. Damit war eine Darstellung des Verhältnisses der bekannten zu bisher unbekanntem Fällen geplant. Ein wesentlicher Gesichtspunkt der Datenerhebung waren die Altersverteilung und der Nikotinabusus. Des Weiteren wurde die Berufsanamnese abgefragt und Symptome erfasst. Dies galt auch für laufende Therapieformen.

Ziel war es, die erhobenen Daten entsprechend statistisch auszuwerten. Hauptaugenmerk wurde hierbei auf die prozentuale Häufigkeit der COPD in den untersuchten Populationen, die Altersverteilung und die Nikotinanamnese in Bezug auf die Entwicklung der untersuchten Erkrankung gelegt.

2.2. Patientengut und Untersuchungsmethoden

Es wurden zwei Kollektive untersucht, die sich aus zwei hausärztlichen Praxen rekrutierten.

Eine lag in der Großstadt Leipzig und eine in der Kleinstadt Leuna. Bei beiden Orten bestand ein industrielles Umfeld. Das Patientengut war entsprechend der hausärztlichen Ausrichtung der Praxen heterogen.

Die Teilnahme der Patienten an dieser Studie erfolgte freiwillig nach entsprechender Aufklärung.

Zur Diagnostik der COPD bei den Patienten wurde folgendes Vorgehen gewählt. Erstens wurde ein standardisierter Fragebogen (Abbildung 3) ausgearbeitet.

Mit diesem ließen sich anamnestische Daten über das Vorliegen einer bekannten Lungenerkrankung erkennen. Es wurden Symptome wie Dyspnoe, Husten und Auswurf erhoben. Dabei spielte das saisonale oder belastungsbedingte Auftreten eine Rolle. Es wurden ein Nikotinabusus und eine berufliche Exposition erfasst.

Zweitens erfolgte die Durchführung der Spirometrie, wobei jeweils unterschiedliche Geräte zur Anwendung kamen. Dazu wurden die Arzthelferinnen und Krankenschwestern nochmals in den technischen Ablauf speziell eingewiesen. Auf eine Spasmolyse wurde verzichtet, da Augenmerk auf eine praktikable Screeningmethode bei in solchen Einrichtungen bestehendem geringen Zeitfond lag.

In der Leunaer Praxis wurde das Gerät Vitalograph Pneumotrac mit Hilfe eines PC's verwendet. Die Kombination bestand aus der Spirotrac IV PC-Software Version 4.22, dem eingebundenen Messkopf vom Typ "Fleisch-Pneumotachograph" und einer Hygienestation.

Da in der Leipziger Praxis kein eigenes Spirometer zur Verfügung stand, erfolgte die Erhebung der Lungenfunktionsteste in Zusammenarbeit mit dem benachbarten Ev. Diakonissenkrankenhaus. Bei pathologischen Testergebnissen konnte hier zusätzlich eine ergänzende Bodyplethysmographie zur Bestätigung eines spirometrisch erhobenen Verdachtes auf eine Lungenfunktionsstörung angeschlossen werden. Es wurden sowohl die Spirometrie als auch die Bodyplethysmographie mit einem Bodyplethysmograph der Firma Jaeger Typ Masterscreen Body IEC 601-1 durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit der Softwareversion 4.34 des Gerätes am angeschlossenen PC.

Drittens erfolgte die Diagnosestellung und Graduierung einer COPD entsprechend den GOLD-Richtlinien. Diese beinhalten folgende Parameter:

- Stadium I = leichtgradig, $FEV_1 \geq 80\%$, $FEV_1/FVC < 70\%$ mit und ohne Symptome
- Stadium II = mittelgradig, $50\% \leq FEV_1 < 80\%$, $FEV_1/FVC < 70\%$ mit und ohne Symptome
- Stadium III = schwergradig, $FEV_1 < 50\%$ und respiratorische Insuffizienz oder Rechtsherzinsuffizienz bzw. $30\% \leq FEV_1 < 50\%$, $FEV_1/FVC < 70\%$
- Stadium IV = sehr schwergradig, $FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1 < 30\%$ oder $FEV_1 < 50\%$ mit chronischen Symptomen

Die Erfassung des Stadium 0 (risk group) wurde nach Modifizierung der GOLD-Richtlinien im Jahre 2008 verworfen.

Fragebogen zur Erhebung von Daten bezüglich einer Studie zur Überprüfung der Prävalenz der COPD in der Praxis

Hinweis: Sehr geehrte/r Patient/in, die hiermit von Ihnen erhobenen Daten werden anonym und nur im Rahmen dieser Studie von Ihnen erfasst. Bei Teilnahme entstehen Ihnen (und auch nicht Ihrer Krankenkasse) keine zusätzlichen Kosten. Sollte eine Erkrankung der Lunge auffällig sein, ist selbstverständlich eine Weiterbehandlung bzw. Beobachtung möglich und erforderlich. Mit meiner Unterschrift stimme ich der Weiterverarbeitung meiner Daten in dem genannten Rahmen zu.

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Geschlecht: weibl. männl.

Ist eine Lungenerkrankung bei Ihnen bekannt?: ja nein

wenn ja, seit wann?: _____ Diagnose: _____

Medikation: _____

Raucher: ja nein wenn ja, seit wann?: _____

Anzahl der Zigaretten pro Tag: _____

Ehemaliger Raucher: ja nein wenn ja, wann aufgehört?: _____

Anzahl der Zigaretten pro Tag bis zum Aufhören: _____

Auswurf/Husten: ja nein wenn ja, seit wann?: _____

Luftnot?: ja nein wenn ja, seit wann?: _____

Unterpunkte Luftnot:

1. Saisonal bedingt?(wann? - bitte entsprechende Monate oder Wochen angeben)
ja nein Zeitraum: _____

2. Belastungsbedingt? – Angabe z.B. der Treppenstufen
ja nein Belastungsstufe: _____

3. Können Sie flach liegen?
ja nein

Berufliche Tätigkeiten (Bitte Angabe wo und wann (bzw. ungefähre Anzahl der Jahre)):

Datum, Unterschrift

Abbildung 3: Fragebogen zur Datenerfassung in der Studie

Viertens erfolgte die statistische Erfassung und Auswertung der Daten mit Hilfe der Tabellenkalkulation Excel 2003 von Microsoft und dem speziell in diesem zusätzlich integrierten Modul WinStat Version 2007/1 von R. Fitch Software.

Es wurden vordergründig in der statistischen Auswertung der U-Test nach Mann/Whitney sowie bei mehreren Variablen der H-Test nach Kruskal/Wallis genutzt. Bei der Untersuchung auf Normalverteilung fielen deutliche Abweichungen auf. Darum wurden obige Testverfahren eingesetzt.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

Wahrscheinlichkeiten wurden über die Odds Ratio beurteilt.

3. Ergebnisse

3.1. Häufigkeit der COPD im untersuchten Krankengut

Insgesamt konnten in beiden Praxen 616 Probanden zur Teilnahme an der Erhebung zur Untersuchung der Prävalenz der COPD im hausärztlichen Patientengut motiviert werden. Davon verteilten sich 487 Patienten auf die Praxis in Leuna und 129 Patienten auf die Praxis in Leipzig. Die Untersuchungen erfolgten im Zeitraum vom April 2004 bis zum Mai 2007.

Im gesamten Krankengut fand sich zu 13,64% eine COPD. Dies entspricht einer Anzahl von 84 Personen (Abbildung 4). Bei Vernachlässigung der unter 40-jährigen erhöhte sich der prozentuale Anteil der Erkrankungen auf 14,7%.

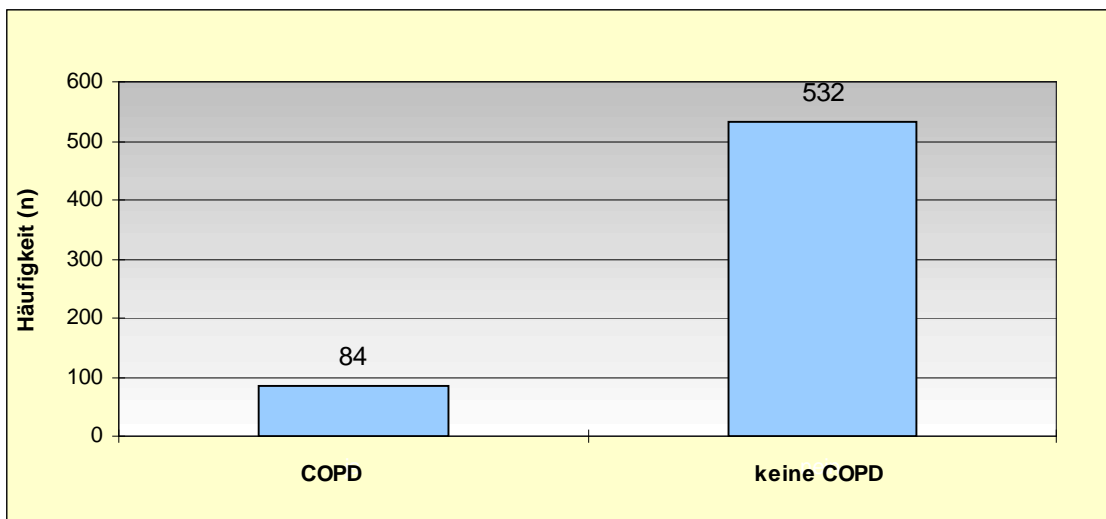


Abbildung 4: Häufigkeit der COPD im gesamten Patientengut

Bei Betrachtung der beiden Patientenkollektive der Praxen verteilte sich das Verhältnis wie im Folgenden erläutert und bildlich dargestellt (Abbildung 5).

Der prozentuale Anteil an einer COPD betrug in der Leunaer Praxis 11,50% bzw. 56 Patienten. In der Leipziger Praxis fand sich in 21,71% bzw. 28 Patienten eine COPD. In diesem Vergleich stellte sich prozentual gesehen ein geringgradig höherer Anteil von COPD-Erkrankungen in der Leipziger Praxis dar. Statistisch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,998$).

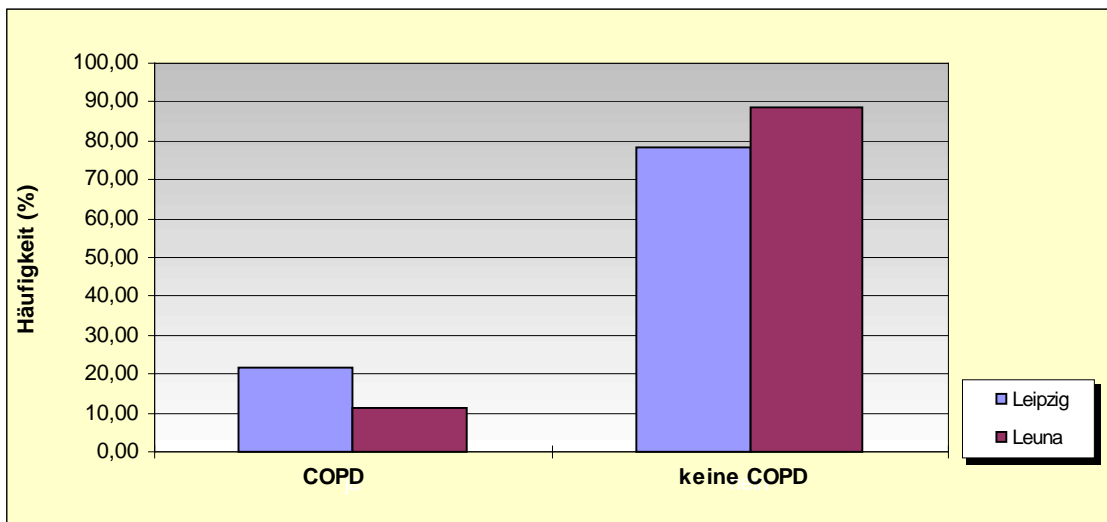


Abbildung 5: Prozentuale Häufigkeit der COPD im Vergleich der Praxen

Im Vergleich der Stadien nach GOLD fand sich in beiden Praxen der größte Anteil an Erkrankungen im Stadium II und etwas geringer das Stadium I. Das Stadium IV war auf Grund der geringen Patientenzahl nur bedingt auswertbar (Tabelle 3).

Tabelle 3: Verteilung der COPD nach GOLD-Stadien in den Praxen und Gesamt

Stadium nach GOLD	Nominelle Häufigkeit in den Populationen	Prozentualer Vergleich in den Populationen
<i>Stadium I gesamt</i>	28	33,33
In Leipzig	11	39,29
In Leuna	17	30,35
<i>Stadium II gesamt</i>	37	44,05
In Leipzig	15	53,57
In Leuna	22	39,28
<i>Stadium III gesamt</i>	16	19,05
In Leipzig	1	3,57
In Leuna	15	26,78
<i>Stadium IV gesamt</i>	3	3,57
In Leipzig	1	
In Leuna	2	

Von 84 Patienten mit einer COPD in der Studie war die Erkrankung bei 23 Personen bekannt. Dies entspricht 3,73% der gesamten untersuchten Population. Im Rahmen der Untersuchungen konnten 61 Personen mit einer COPD neu diagnostiziert werden, das ist ein Prozentsatz von 9,9% aller Patienten.

In der Leipziger Praxis fand sich eine bekannte COPD in 3,10% dieses Kollektivs. Das entspricht 4 Patienten. Neu entdeckt wurden 18,60%. Dies sind 24 Patienten. In Leuna stellte sich dies bei den bekannten Erkrankungen mit prozentual 3,9% (n = 19) dar. Neu entdeckt wurden hier 7,6% (n = 37). Siehe Abbildung 6.

In der Geschlechtsverteilung fanden sich bezogen auf die gesamten Patienten 3,8% bekannte und 7,05% neu entdeckte Erkrankungen bei den weiblichen Patienten sowie 3,62% bekannte und 12,83% neu entdeckte Erkrankungen in der männlichen Population.

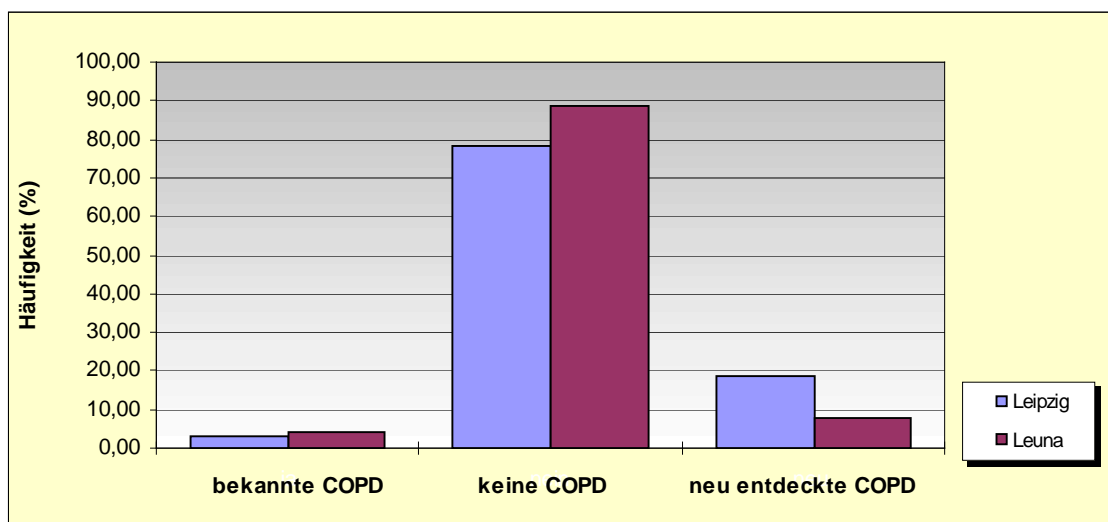


Abbildung 6: Patienten mit bekannter COPD, keiner COPD und neu entdeckter COPD im prozentualen Vergleich der Praxen

Bei der Stadienverteilung fiel auf, dass das Stadium II dominiert (Tabelle 4 und Abbildung 7). Dabei wurden insgesamt ca. 2/3 der im untersuchten Patientengut Erkrankten erst neu entdeckt. Die Verteilungen der Stadien für neu entdeckte Erkrankungen in beiden Praxen war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,87$).

Tabelle 4: Stadien der COPD nach GOLD im gesamten Patientengut unterteilt in bekannte sowie neu entdeckte COPD

Stadium nach GOLD	Nominelle Häufigkeit in den Populationen	Prozentualer Vergleich in den Populationen
<i>Stadium I (Gesamt)</i>	28	33,33
Bekante COPD	10	43,47
Neu entdeckte COPD	18	29,51
<i>Stadium II (Gesamt)</i>	37	44,05
Bekante COPD	7	30,43
Neu entdeckte COPD	30	49,18
<i>Stadium III (Gesamt)</i>	16	19,05
Bekante COPD	5	21,74
Neu entdeckte COPD	11	18,03
<i>Stadium IV (Gesamt)</i>	3	3,57
Bekante COPD	1	
Neu entdeckte COPD	2	

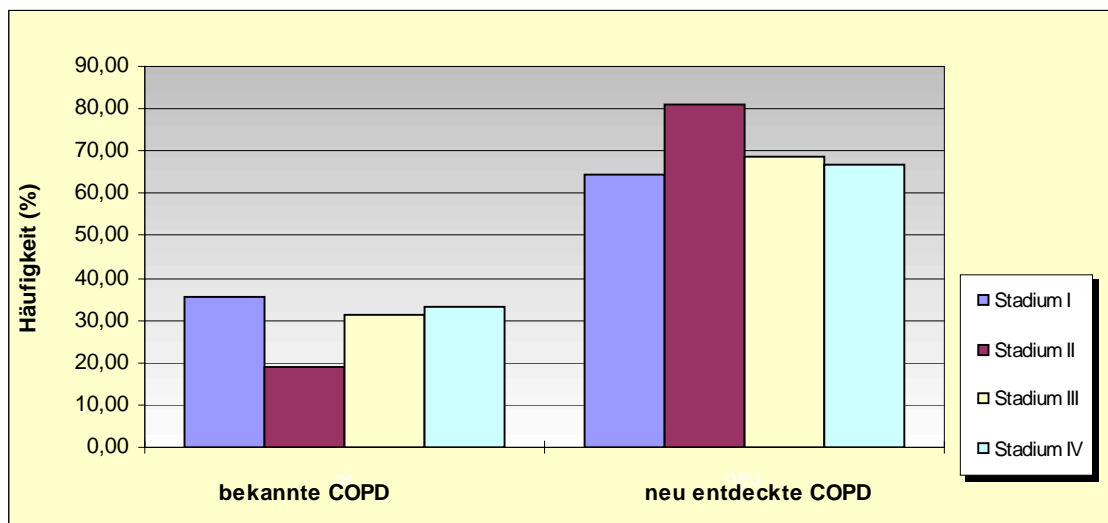


Abbildung 7: Stadienverteilung bekannte und neu entdeckte COPD

Bei Betrachtung der Prävalenz unter den symptomatischen Patienten fand sich eine COPD in 24,51% (n = 63). Fehlte die Angabe von Symptomen, konnte in 5,85% der Teilnehmer (n = 21) eine COPD differenziert werden.

In Verteilung auf die Kollektive waren dies in der Leipziger Praxis bei bestehenden Symptomen 29,85% (n = 20) und bei Symptomfreiheit 12,9% (n = 8) mit einer COPD.

In der Leunaer Praxis stellten sich prozentual 22,63% (n = 43) symptomatische und 4,38% (n = 13) asymptomatische Patienten mit einer COPD dar. Die Unterschiede zwischen den Praxen waren nicht signifikant (p = 0,9).

3.2. Einfluss des Lebensalters auf die COPD

Die Altersverteilung aller untersuchten Probanden zeigte eine deutliche Konzentrierung auf ein mittleres bis höheres Lebensalter, wobei sich das Maximum mit einem Anteil von 18,83% im Bereich von 65 bis 70 Lebensjahren darstellte (Abbildung 8). Es fand sich unter Berechnung aller Probanden ein Mittelwert von 63,7 Lebensjahren bei einer Range von 73 Jahren.

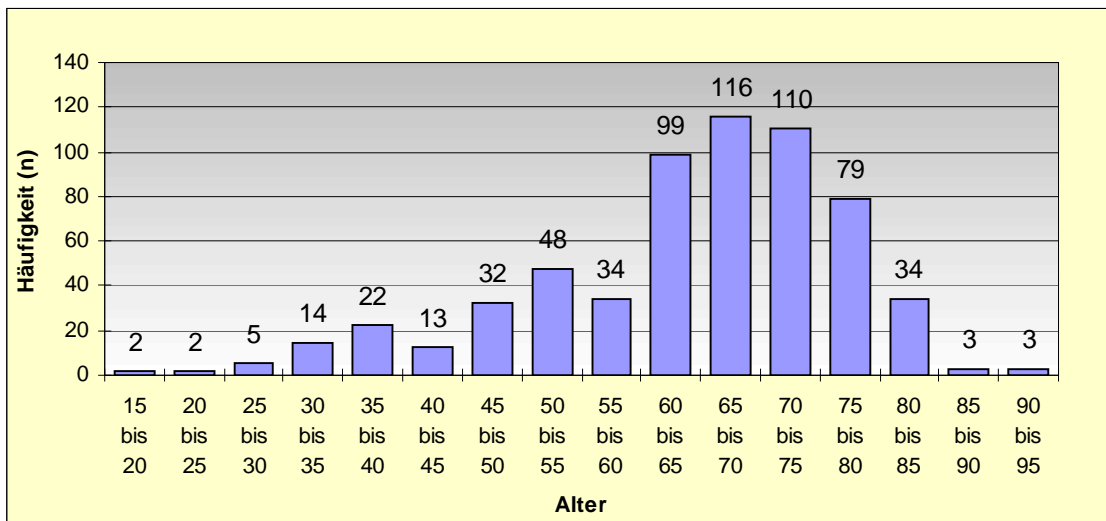


Abbildung 8: Altersverteilung aller Probanden

In der Leunaer Praxis konnte ein Altersmittelwert von 63,47 Jahren und in der Leipziger Praxis von 64,59 Jahren erhoben werden. Diese Altersverteilung ist statistisch als gleich zu bewerten (p = 0,288).

Jüngere Patienten kamen entsprechend dem errechneten Mittelwert in der Studie in deutlich geringerer Anzahl vor.

Der jüngste Proband in der Erfassung hatte ein Alter von 18 Jahren in der Leunaer Praxis, die ältesten Probanden waren jeweils 91 Jahre in beiden Praxen (Abbildung 9).

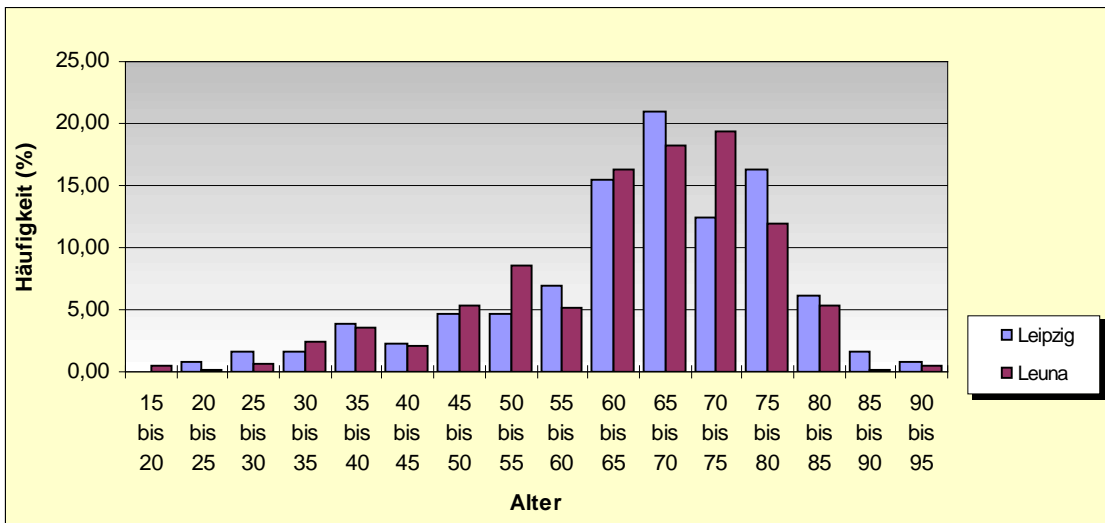


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Patienten nach Alter in den Praxen

Bezüglich der Häufigkeit der COPD stellte sich prozentual eine deutliche Zunahme der Erkrankungen im Alter ab der Gruppe der über 75-jährigen Patienten dar. Bis zu diesem Alter fand sich eine ausgewogene Verteilung, im prozentualen Verhältnis eher eine geringere Anzahl an insgesamt erkrankten Patienten (Abbildung 10).

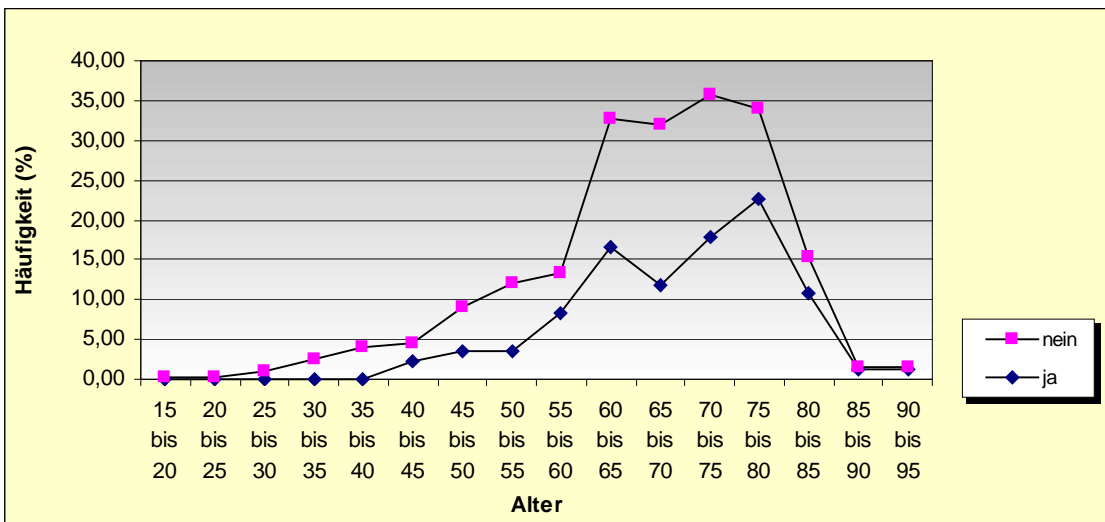


Abbildung 10: Prozentuale Altersverteilung der Patienten mit und ohne COPD

Im Vergleich der Patienten mit und ohne COPD konnte ein mittleres Alter bei den Patienten ohne COPD von 63,05 Jahren erhoben werden. Im Gegensatz dazu lag das mittlere Lebensalter bei Patienten mit einer erfassten COPD bei 67,55 Jahren. Es ist statistisch davon auszugehen, dass ein höheres Lebensalter auch ein erhöhtes Risiko darstellt, um an einer COPD zu erkranken ($p = 0,0003$). Unter einem Alter von 40 Jahren war spirometrisch kein für die Erkrankung spezifischer pathologischer Befund nachweisbar.

Für die Stadien der COPD ergab sich eine Verschiebung der schwereren Grade der Erkrankung in ein höheres Lebensalter. So lag der Mittelwert für das Stadium I bei einem Alter von 67,03 Jahren, für das Stadium II bei einem Alter von 68,37 Jahren, für das Stadium III bei einem Alter von 70,31 Jahren und für das Stadium IV bei einem Alter von 77,66 Jahren. Graphisch ist dies in Abbildung 11 sichtbar. Bei der Darstellung wird ein Anstieg des mittleren Lebensalters in Bezug auf die Veränderung der Graduierung der Erkrankung deutlich. In den Stadien I-III zeigt sich eine breitere Altersstreuung.

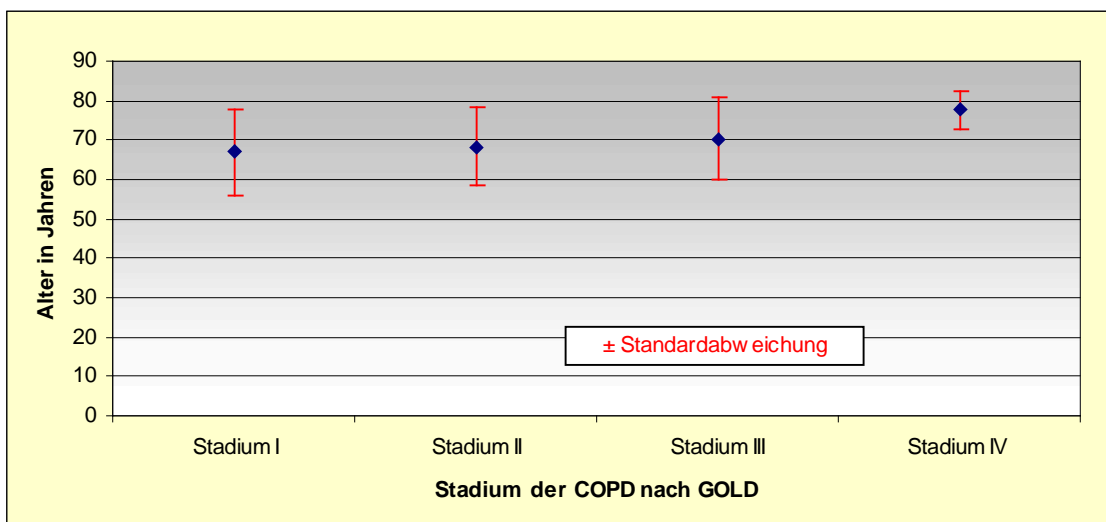


Abbildung 11: Graphische Darstellung des mittleren Lebensalters in den einzelnen Stadien (nach GOLD) der COPD

Die Streuung der Patienten bezüglich des nominellen Alters zeigte eine Verteilung für das Stadium I über ein Alter von 45 bis 90 Jahren, für das Stadium II über ein Alter von 40 bis 85 Jahre, für das Stadium III über ein Alter von 50 bis 95 Jahren und für das Stadium IV über ein Alter von 70 bis 85 Jahren.

3.3. Geschlechtsverteilung der COPD

Im gesamten Probandengut fand sich eine gleichmäßige Geschlechtsverteilung mit 304 männlichen zu 312 weiblichen Teilnehmern bei einem nahezu identischen Verhältnis. In den beiden Kollektiven war diese ebenfalls ausgewogen (Abbildung 12).

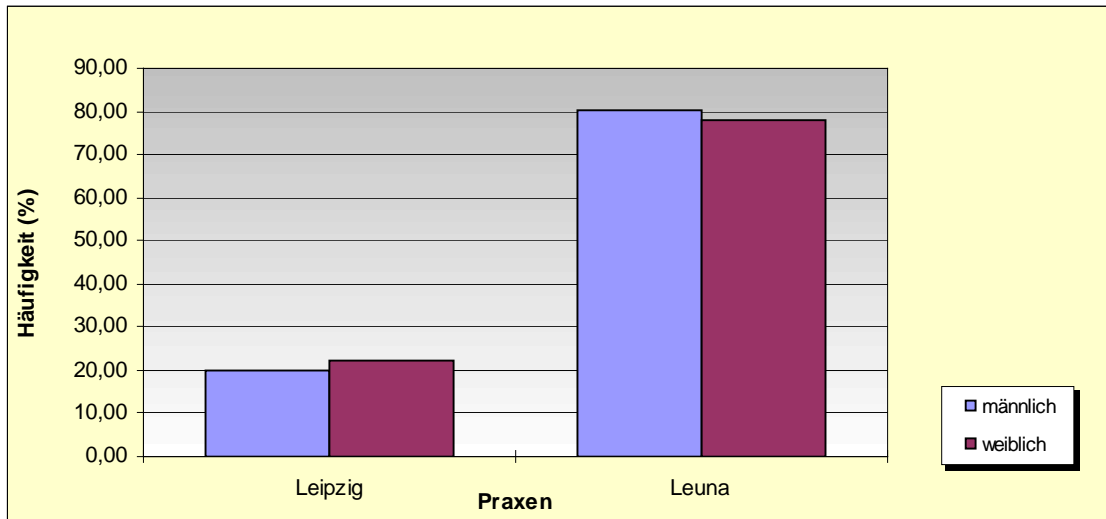


Abbildung 12: Darstellung der prozentualen Geschlechtsverteilung in den Praxen

Eine COPD fand sich in der gesamten Population bei den weiblichen Patienten in 10,90% und bei den männlichen Patienten in 16,45%.

Verteilt auf die Praxen stellte sich das Ergebnis wie folgt dar. In der Leipziger Praxis konnten 18,84% weibliche und 25% männliche Patienten mit einer COPD erhoben werden. In der Leunaer Praxis waren bei Vorliegen einer COPD 8,64% weiblich und 14,34% männlich.

Der Anteil der männlichen Patienten unter den COPD-Erkrankungen war prozentual mit 53,57% in der Leipziger Praxis und mit 62,50% in der Leunaer Praxis höher.

Unter der Fragestellung, ob zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer COPD ein Zusammenhang besteht, fand sich eine Bevorzugung zu Gunsten des männlichen Geschlechtes. Diese Differenz war statistisch signifikant ($p = 0,02$).

In der Stadienverteilung stellte sich bei den männlichen Patienten prozentual eine Verschiebung in Richtung auf höhere Schweregrade ab Stadium II der Erkrankung dar. Bei den weiblichen Patienten lagen vor allem niedrigere Stadien vor (Abbildung 13).

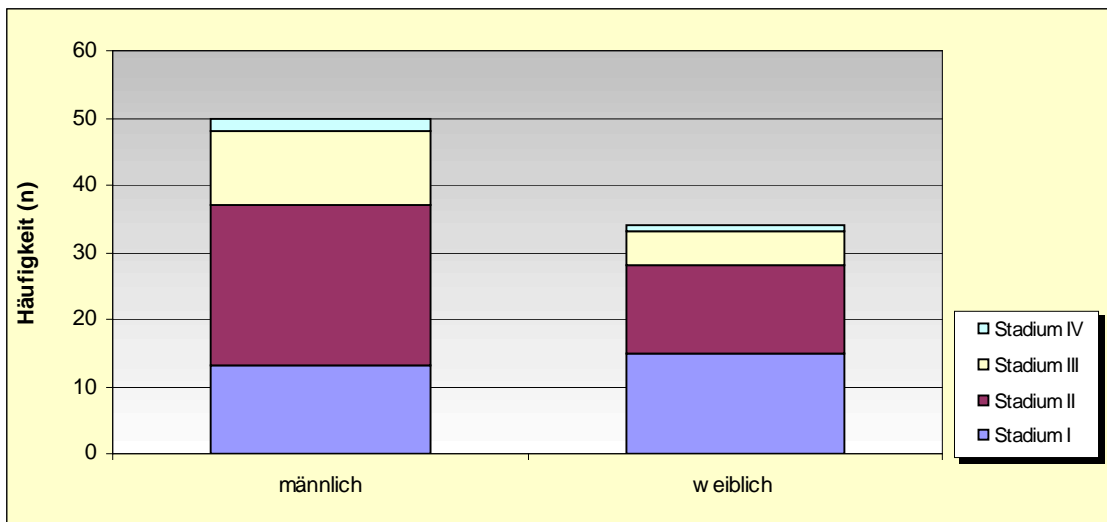


Abbildung 13: Stadienverteilung der COPD (nach GOLD) im Vergleich der Geschlechter

Unterteilt in beide Kollektive fanden sich nur im Stadium I annähernd vergleichbare Verhältnisse der Geschlechtsverteilung. In den anderen Stadien konnte ein deutlicher Unterschied der Verteilung der Schweregrade in den Praxen festgestellt werden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Verteilung der COPD nach Stadien, Geschlecht und Praxen

Stadium nach GOLD		Praxis Leuna		Praxis Leipzig	
		Nominelle Häufigkeit in den Populationen	Prozentualer Vergleich in den Populationen	Nominelle Häufigkeit in den Populationen	Prozentualer Vergleich in den Populationen
<i>Stadium I</i>	gesamt	17	30,36	11	39,29
	männlich	8	22,86	5	33,33
	weiblich	9	42,86	6	46,15
<i>Stadium II</i>	gesamt	22	39,29	15	53,57
	männlich	16	45,71	8	53,33
	weiblich	6	28,57	7	53,84
<i>Stadium III</i>	gesamt	15	26,79	1	3,57
	männlich	10	28,57	1	
	weiblich	5	23,81	0	
<i>Stadium IV</i>	gesamt	2	3,57	1	3,57
	männlich	1		1	
	weiblich	1		0	

3.4. Einfluss des Nikotinabusus auf die COPD

Bei der Befragung nach dem Nikotinabusus waren unter 616 Patienten 86 aktive Raucher (das entspricht 13,96%) und 213 ehemalige Raucher (34,58%) sowie 317 Nichtraucher (51,46%). Letztere hatten jeglichen Nikotinabusus in der Anamnese verneint. Unter den aktiven Rauchern waren 55,81% männlich (n = 48) und 44,19% weiblich (n = 38).

Bei den ehemaligen Rauchern fanden sich prozentual 75,12% (n = 160) männliche Patienten und 24,88% (n = 53) weibliche Patienten. Insgesamt wurde das Rauchen im Mittel vor 20,52 Jahren mit einer Range von 59,5 Jahren eingestellt.

Die Nichtraucher waren zu 70,83% (n = 221) weiblich und zu 29,17% (n = 96) männlich. Hier dominierte deutlich das weibliche Geschlecht (Abbildung 14).

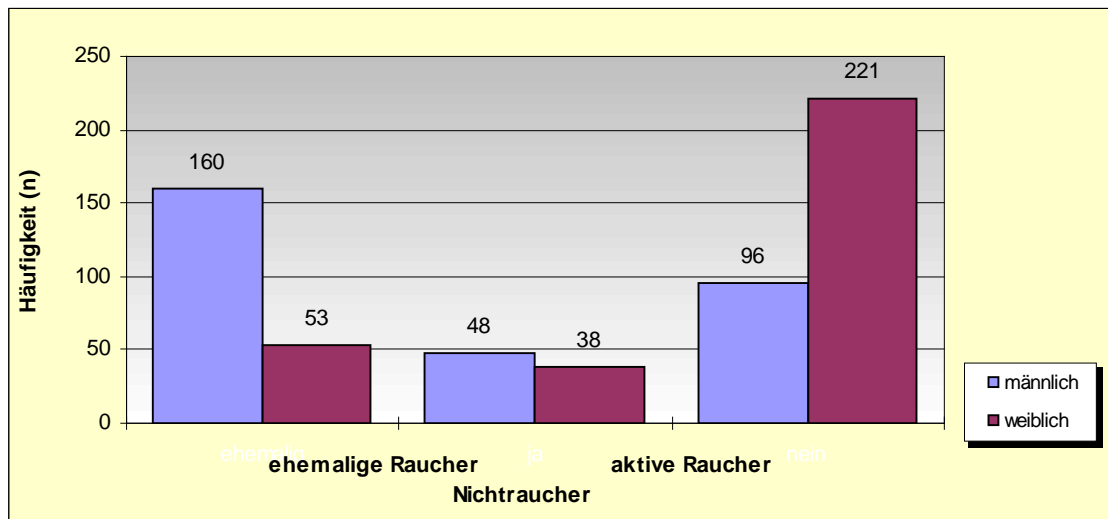


Abbildung 14: Geschlechtsverteilung unterteilt in ehemalige Raucher, aktive Raucher und Nichtraucher

Betrachtet man alle Probanden mit einer Nikotinanamnese, so ergab sich in dieser Gruppe ein Anteil an COPD-Erkrankungen von 21% (n = 63). Dem gegenüber stand die Prävalenz einer COPD von 6,6% bei den Nichtrauchern. Lag ein aktiver Nikotinkonsum vor, so betrug der prozentuale Anteil 25,58% (n = 22) an COPD-Erkrankungen.

Bei Patienten mit einer COPD konnte ein Anteil von 75% mit einer Raucheranamnese dargestellt werden. Das entspricht 63 Personen. Im Vergleich ergab sich in der Gruppe ohne COPD ein Anteil an aktiven und ehemaligen Rauchern von 44,55%.

Für die weiblichen Patienten fand sich bei den COPD-Erkrankungen ein Prozentsatz von 55,88% mit aktivem oder stattgehabtem Nikotinabusus.

Bei den männlichen Probanden waren dies sogar 88% aktive und ehemalige Raucher bei der Diagnose einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung.

In der Auswertung der Pack-Years fand sich der größte Anteil zwischen 1 bis 21 Jahren. Siehe Abbildung 15.

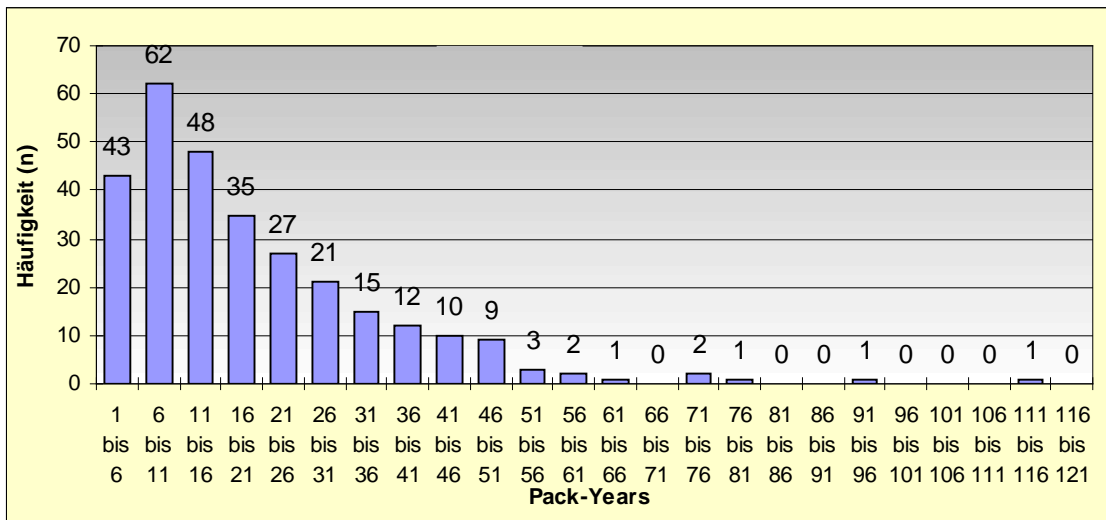


Abbildung 15: Patientenverteilung nach Anzahl der Pack-Years

Es stellte sich in der Gruppe der Raucher und ehemaligen Raucher mit einer COPD bei 62 Probanden ein Mittelwert von 26,27 Pack-Years dar. Bei Teilnehmern ohne COPD, aber mit einem aktiven oder ehemaligen Nikotinabusus konnte bei einer Anzahl von 232 Patienten ein Mittelwert von 17,96 Pack-Years erhoben werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine längere Nikotinanamnese einen Risikofaktor für eine COPD darstellt ($p < 0,0001$). Dafür spricht auch die Odds ratio von 1,69.

In der Gruppe der ehemaligen Raucher mit einer COPD konnte ein Mittelwert von 26,7 Pack-Years und bei den aktiven Rauchern mit einer COPD ein Mittelwert von 25,38 Pack-Years nachgewiesen werden. Die daraus mögliche Schlussfolgerung, dass die Beendigung des Nikotinabusus trotz längerer Exposition zu einem geringeren COPD-Risiko führt, ließ sich nicht beweisen ($p = 0,11$).

Der Mittelwert an Pack-Years bei weiblichen Patienten mit einer COPD und einer Nikotinanamnese betrug 19,21 (n = 19). Patienten ohne COPD und mit einer Nikotinanamnese hatten einen Mittelwert von 14,14 (n = 69) Pack-Years. Ein signifikanter Unterschied war somit nachweisbar (p = 0,02).

Für die männlichen Probanden fand sich bei 43 Patienten mit einer COPD und Nikotinanamnese ein Mittelwert von 29,39 Pack-Years und bei 163 Patienten ohne COPD und mit Nikotinanamnese ein Mittelwert von 19,58 Pack-Years. Dies ist ein weiterer positiver Hinweis für den Nikotinabusus als Risikofaktor (p < 0,0001).

Im Vergleich der Stadien aller an einer COPD erkrankten Patienten mit einer Nikotinanamnese mit den Pack-Years konnte kein signifikanter Unterschied (p = 0,612) erhoben werden, so dass sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen den Pack-Years und dem Schweregrad der Erkrankung bei den Rauchern mit COPD ergab. Die errechneten Mittelwerte verdeutlichen dies. Siehe Tabelle 6 und Abbildung 16.

Tabelle 6: Mittelwert der Pack-Years im Verhältnis zum Stadium der COPD

Stadium nach GOLD	Fallzahl	Mittelwert	Vertrauen (±)	Std.Fehler	Std.Abw.
Stadium I	22	27,86363636	4,996216741	2,402465774	11,26856333
Stadium II	26	27,88461538	7,385584942	3,586009963	18,28513478
Stadium III	12	21,33333333	8,34313705	3,790605079	13,13104118
Stadium IV	2	17,5	75	7,5	10,60660172
gesamte Stichprobe	62	26,27419355	3,79258262	1,896609649	14,93391931

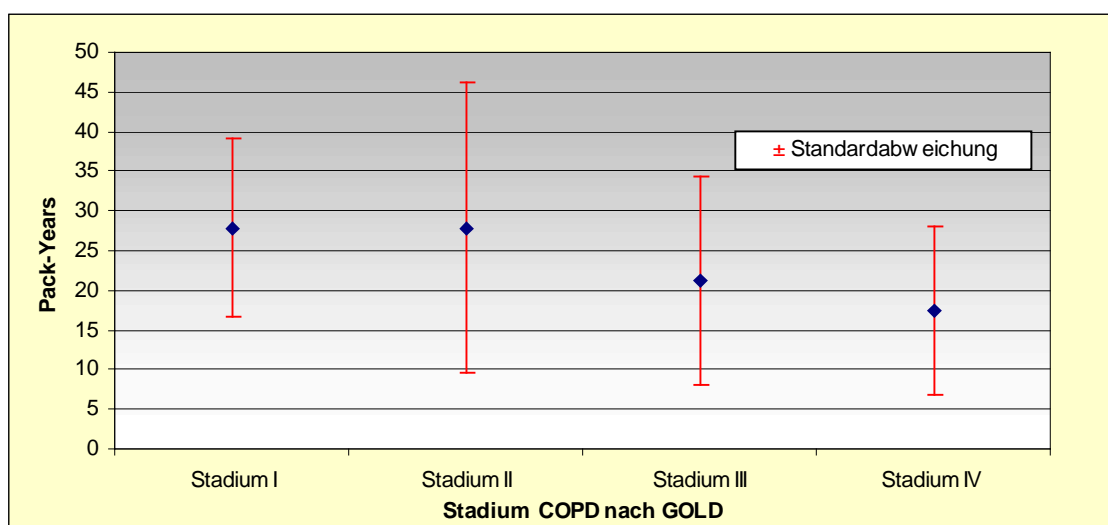


Abbildung 16: Anzahl der Pack-Years in den einzelnen Stadien nach GOLD bei COPD und Nikotinanamnese

Nach Vergleich des Geschlechts, der Pack-Years und der Stadien nach GOLD fand sich vor allem in den Stadien II und III bei den Rauchern mit einer COPD eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts, während das Stadium I und IV nahezu gleich verteilt waren (Abbildung 17 und 18, Tabelle 7).

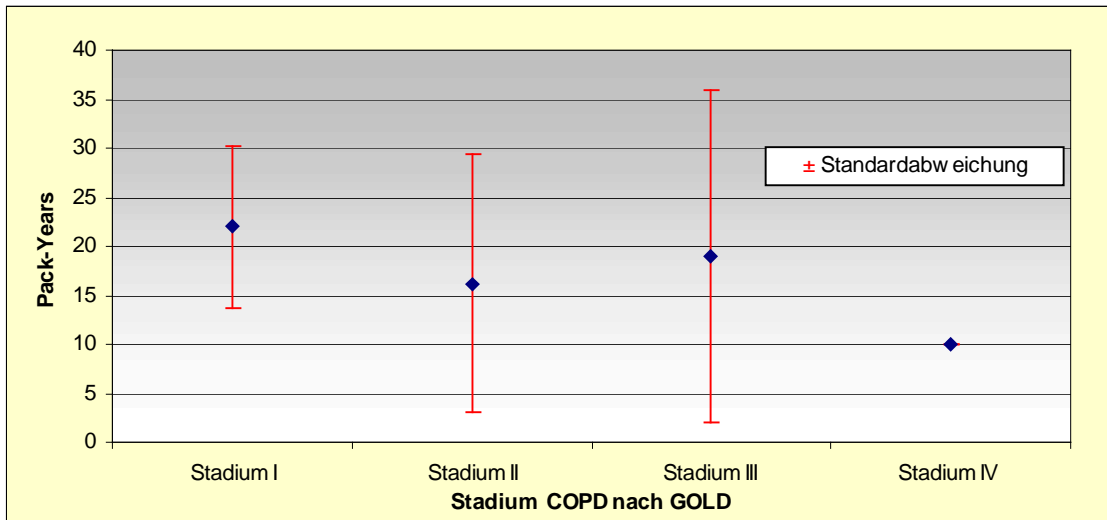


Abbildung 17: Anzahl der Pack-Years in den einzelnen Stadien nach GOLD bei weiblichen Patienten mit COPD und Nikotinanamnese

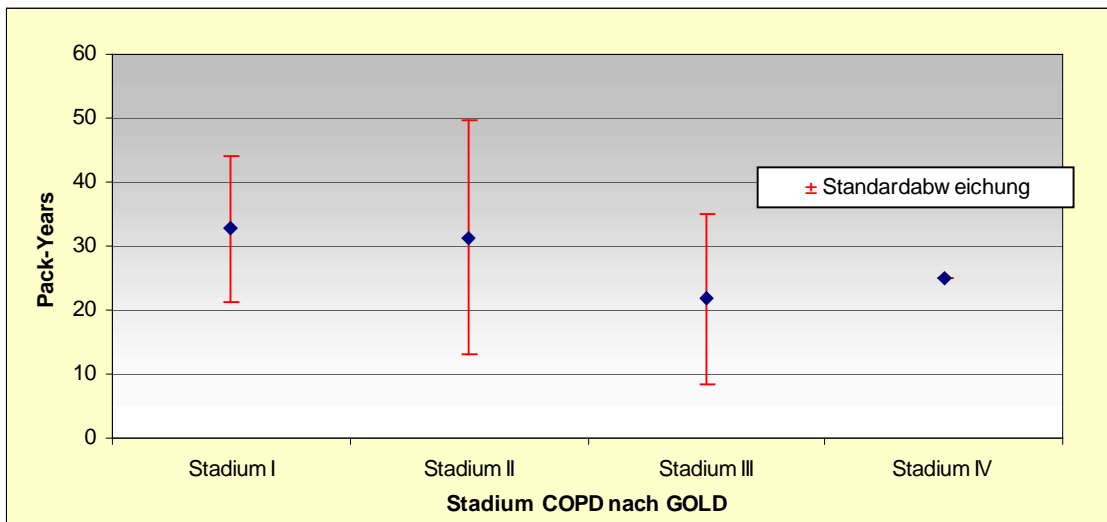


Abbildung 18: Anzahl der Pack-Years in den einzelnen Stadien nach GOLD bei männlichen Patienten mit COPD und Nikotinanamnese

Tabelle 7: Mittelwert der Pack-Years bezogen auf das jeweilige Stadium der COPD und das Geschlecht

Stadium nach GOLD	Geschlecht	Fallzahl	Mittelwert	Vertrauen (±)	Std.Fehler	Std.Abw.
Stadium I	Weiblich	10	22	5,908705566	2,611938403	8,259674462
	Männlich	12	32,75	7,224733686	3,282471814	11,37081591
Stadium II	Weiblich	6	16,16666667	13,77024146	5,35671956	13,12122962
	Männlich	20	31,4	8,607654015	4,112497	18,3916457
Stadium III	Weiblich	2	19	120	12	16,97056275
	männlich	10	21,8	9,5251139	4,210568713	13,31498738
Stadium IV	Weiblich	1	10	----	----	----
	männlich	1	25	----	----	----

Bei Betrachtung der ehemaligen und aktiven Raucher mit einer diagnostizierten COPD in Bezug auf das Geschlecht und die Pack-Years stellte sich ein Mittelwert in der männlichen Gruppe von 29,51 Jahren für die ehemaligen und für 29,08 Jahren für die aktuellen Raucher dar. In der weiblichen Gruppe waren dies 18,1 Pack-Years bei ehemaligem und 20,4 Pack-Years bei aktivem Nikotinabusus. Insgesamt fand sich für die weiblichen Patienten eine geringere Zeitdauer des Nikotinabusus bis zum Erreichen einer COPD gegenüber den männlichen Patienten. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,0001$).

Eine Minderung des Risikos der Entwicklung einer COPD bei Beendigung des Rauchens nach längerer Exposition als die aktiven Raucher war statistisch für beide Geschlechter nicht nachweisbar (jeweils $p = 0,98$).

3.5. Berufliche Exposition und Entwicklung einer COPD

Im Rahmen des Erhebungsbogens wurden auch Fragen zur Berufsanamnese gestellt. Der größte Prozentsatz des Gesamtkollektivs von 334 (54,31%) Patienten gab dabei keine sichere berufliche Exposition zu pulmonal schädigenden Agenzien an. Eine weitere größere Anzahl von 158 Personen (25,69%) ging einer Bürotätigkeit nach. Acht Teilnehmer (1,3%) berichteten über Asbestkontakt. Bei 27 (4,39%) spielten chemische Gase und Lösungsmittel eine Rolle im beruflichen Umfeld. Fünf Probanden (0,81%) hatten sowohl Kontakt mit Asbest, als auch mit chemischen Gasen. In der Landwirtschaft arbeiteten 7 Personen (1,14%) und Staubbelastung hatten 10 Personen (1,63%). Im Bergbau unter Tage waren 3 Teilnehmer (0,49%) tätig. Keine Angabe zur Berufsanamnese erfolgte durch 63 (10,24%) Patienten (Abbildung 19).

In der Leipziger Praxis waren 2 Probanden (1,56%) mit chemischen Gasen und Lösungsmitteln in Kontakt, in der Landwirtschaft arbeiteten ebenfalls 2 (1,56%) Probanden. Eine Staubexposition bestand bei 8 (6,25%). Einer Bürotätigkeit gingen 35 (27,34%) nach. Ohne exponierte Tätigkeit waren 75 (58,59%) der Teilnehmer. Unter Tage arbeitete eine (0,78%) Person. Keine Angabe wurde von 5 (3,91%) Personen gemacht.

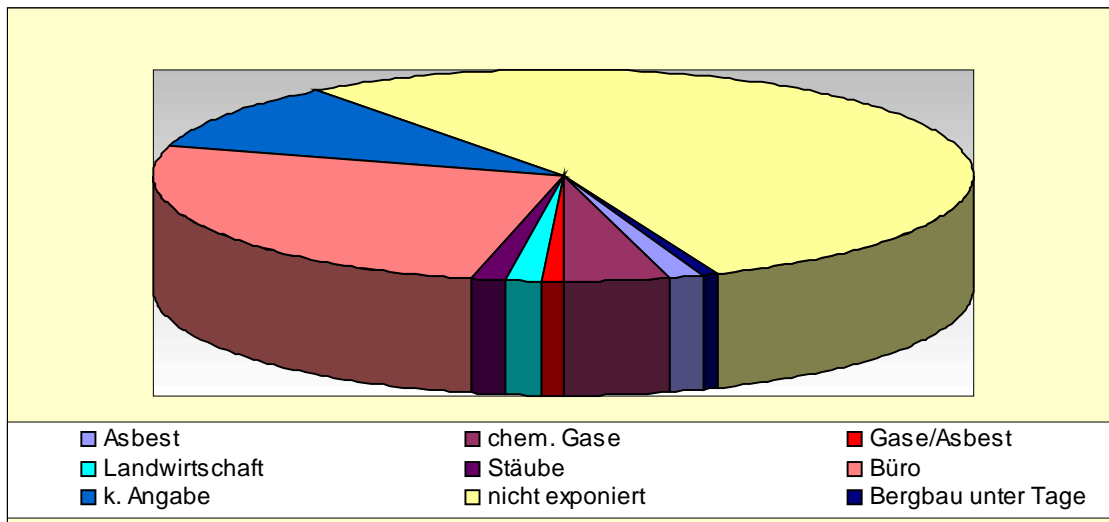


Abbildung 19: Berufliche Exposition im Patientengut

Die Verhältnisse der Leunaer Praxis stellten sich bei fehlender Exposition zu pulmonalen Noxen mit 259 Patienten (53,18%), bei der Bürotätigkeit mit 123 Patienten (25,26%), bei der Asbestexposition mit 8 Patienten (1,64%) und bei den chemischen Gasen sowie Lösungsmitteln mit 25 Patienten (5,13%) dar. Eine Staubexposition bestand bei 2 (0,41%) Patienten. In der Landwirtschaft arbeiteten 5 Patienten (1,03%) und im Bergbau 2 Patienten (0,41%). Keine Angabe machten 58 Patienten (11,91%) (Tabelle Nr. 8).

Die Geschlechtsverteilung stellt sich wie folgt dar. Eine nicht exponierte Tätigkeit gaben 190 der männlichen und 144 der weiblichen Probanden an. Im Büro arbeiteten 55 der männlichen und 103 der weiblichen Personen. Eine Staubbelastrung bestand bei jeweils 5 Probanden. Landwirtschaftlich tätig waren 2 männliche und 5 weibliche Teilnehmer. Mit chemischen Gasen hatten 12 männliche und 15 weibliche sowie mit der Kombination Gase/Asbest 3 männliche und 2 weibliche Personen Kontakt. Asbestexposition konnte bei 6 männlichen und 2 weiblichen Probanden erhoben werden. Keine Angabe zur Berufsanamnese erfolgte durch 27 männliche und 36 weibliche Teilnehmer.

Tabelle 8: Verteilungsmuster der beruflichen Exposition nach Praxen

Exposition	Praxis Leipzig		Praxis Leuna	
	Häufigkeit(n)	Prozent	Häufigkeit(n)	Prozent
Asbest	0	0,00	8	1,64
chem. Gase	2	1,56	25	5,13
Gase/Asbest	0	0,00	5	1,03
Landwirtschaft	2	1,56	5	1,03
Stäube	8	6,25	2	0,41
Büro	35	27,34	123	25,26
k. Angabe	5	3,91	58	11,91
nicht exponiert	75	58,59	259	53,18
Bergbau unter Tage	1	0,78	2	0,41

Unter den Patienten mit einer COPD war bei alleiniger Asbestexposition keine Erkrankung nachweisbar. Bei der Exposition zu chemischen Gasen bzw. Lösungsmitteln bestand in 14,81% (n = 4) eine COPD.

Lag eine Kombination aus Gas- und Asbestexposition vor, waren dies 40% (n = 2) mit einer COPD.

Wurde eine landwirtschaftliche Anamnese angegeben, waren 14,29% (n = 1) Erkrankungen nachweisbar.

Bei Staubexposition konnten 40% (n = 4) Patienten mit einer COPD erhoben werden. Insgesamt 13,92% (n = 22) der im Büro Tätigen litten an einer COPD.

In der Gruppe der Probanden ohne exponierte Tätigkeit stellte sich ein Prozentsatz von 11,98% (n = 40) an Erkrankungen dar.

Unter dem Personenkreis, der keine Angabe zur beruflichen Tätigkeit auf dem Erhebungsbogen machte, wurden 14,29% (n = 9) Patienten mit einer COPD isoliert.

In der Gruppe der unter Tage arbeitenden Personen fand sich in 33,33% (n = 1) eine COPD.

Soweit es die auswertbare Anzahl ermöglicht, ergaben sich Hinweise auf einen Zusammenhang mit der Entwicklung einer COPD bei Staubexposition, Arbeitsumfeldern mit kombinierter Gas- und Asbestexposition sowie beim Bergbau unter Tage.

Geschlechtsbezogen ist dies für die weibliche Gruppe bei einer Staubbelastung ebenfalls nachweisbar. In der männlichen Gruppe treffen die Hinweise für den Bereich des Bergbaus, der kombinierten Gas- und Asbestexposition, der Stäube und der Landwirtschaft zu.

Unter Einbeziehung der Nikotinanamnese zur Berufsanamnese war ein teilweise deutlich anderes Bild sichtbar (Tabelle 9).

Tabelle 9: Berufliche Exposition und Nikotinanamnese bei COPD

	<u>Probanden Gesamt</u>		<u>Raucher</u>		<u>Nichtraucher</u>	
	<u>Häufigkeit</u>	<u>Prozent</u>	<u>Häufigkeit</u>	<u>Prozent</u>	<u>Häufigkeit</u>	<u>Prozent</u>
<i>Asbest</i>	8	1,30	4	1,34	4	1,26
COPD ja	0	0,00	0	0,00	0	0,00
COPD nein	8	100,00	4	100,00	4	100,00
<i>chem. Gase</i>	27	4,39	16	5,35	11	3,47
COPD ja	4	14,81	4	25,00	0	0,00
COPD nein	23	85,19	12	75,00	11	100,00
<i>Gase/Asbest</i>	5	0,81	3	1,00	2	0,63
COPD ja	2	40,00	1	33,33	1	50,00
COPD nein	3	60,00	2	66,67	1	50,00
<i>Landwirtschaft</i>	7	1,14	1	0,33	6	1,89
COPD ja	1	14,29	1	100,00	0	0,00
COPD nein	6	85,71	0	0,00	6	100,00
<i>Stäube</i>	10	1,63	3	1,00	7	2,21
COPD ja	4	40,00	1	33,33	3	42,86
COPD nein	6	60,00	2	66,67	4	57,14
<i>Büro</i>	158	25,69	58	19,40	100	31,55
COPD ja	22	13,92	14	24,14	8	8,00
COPD nein	136	86,08	44	75,86	92	92,00
<i>k. Angabe</i>	63	10,24	33	11,04	31	9,78
COPD ja	9	14,29	6	18,18	3	9,68
COPD nein	54	85,71	27	81,82	28	90,32
<i>nicht exponiert</i>	334	54,31	179	59,87	155	48,90
COPD ja	40	11,98	34	18,99	6	3,87
COPD nein	294	88,02	145	81,01	149	96,13
<i>Bergbau unter Tage</i>	3	0,49	2	0,67	1	0,32
COPD ja	1	33,33	1	50,00	0	0,00
COPD nein	2	66,67	1	50,00	1	100,00

Die Patienten mit einer COPD und Gas- bzw. Lösungsmittelkontakt sowie die landwirtschaftlich Tätigen hatten auch alle einen Nikotinabusus in der Anamnese. Bei der Gas- und Asbestexposition betrug dies die Hälfte der Erkrankten.

Unter den im Büro Arbeitenden fanden sich 13,84% (n = 22) Raucher. In dieser Gruppe betrug der Anteil der an einer COPD erkrankten Personen 63,34% (n = 14). Damit lag letzterer Wert gering unter dem Gesamtdurchschnitt aller Raucher.

In der Gruppe der nicht exponierten Tätigkeiten konnten 11,98% (n = 40) Raucher registriert werden. Unter diesen litten 34 an einer COPD. Dies stellte 85% der Erkrankungen dieser Population dar. Im Vergleich zu der Gesamtpopulation an COPD-Erkrankungen war der prozentuale Anteil höher.

Ein ähnliches Bild stellte sich bei den Teilnehmern dar, die keine Angaben machten. Hier fanden sich 6 Raucher mit einer COPD. Das sind 66,67% der Erkrankten in dieser Gruppe.

Die mit chemischen Gasen und Lösungsmitteln exponierten und an einer COPD erkrankten 4 Patienten hatten auch eine positive Nikotinanamnese. Für die Patienten aus der Landwirtschaft und dem Bergbau fand sich ein ähnlicher Trend, der bei der geringen Fallzahl nicht repräsentativ war.

Lag eine Staubexposition vor, so bestand bei 4 an einer COPD erkrankten Patienten nur eine positive Nikotinanamnese (25%). Der Prozentsatz der COPD-Erkrankungen in dieser Gruppe lag mit 36,36% deutlich über dem Gesamtdurchschnitt von 13,64%.

Insgesamt ergibt sich bei allerdings nicht repräsentativen Patientenzahlen der Hinweis, dass eine überdurchschnittliche Staubbelastung im Arbeitsumfeld einen isolierten Risikofaktor im Vergleich zum Nikotinabusus darstellt. Für andere Expositionen ist ähnliches zu vermuten, kann aber auf Grund der Fallzahlen hier nicht belegt werden.

Der hohe Anteil der Raucher bei COPD-Erkrankungen, insbesondere in der Gruppe der beruflich nicht mit pulmonal wirkenden Noxen exponierten Patienten unterstreicht die oben schon beschriebene isolierte Stellung des Nikotinabusus als Risikofaktor.

3.6. Medikamentöse Therapie im untersuchten Patientengut

Insgesamt ließ sich im untersuchten Patientengut eine medikamentöse pulmonologische Therapie bei 22 Probanden nachweisen. Das entspricht 3,57%. Hierbei wurden die bekannten Asthmatiker miteinbezogen.

Eine bekannte COPD hatten 23 Patienten. Es fand sich eine medikamentöse Therapie bei 20 Personen (86,96%). Von den nicht behandelten Patienten waren 2 spirometrisch und klinisch dem Stadium II und 1 Patient Stadium I zuzuordnen.

Im Stadium I wurden 44,4% (n = 4) der Patienten mit 1 Präparat, 33,33% (n = 3) der Patienten mit 2 Präparaten und 22,2% (n = 2) der Patienten mit 3 Präparaten behandelt. In dieser Gruppe stellte sich die Therapie wie im Folgenden geschildert dar. Zwei Patienten erhielten als alleinige Medikation Formoterol inhalativ, ein Patient Theophyllin oral und ein Patient Ipratropiumbromid. Ein Patient erhielt Formoterol in Kombination mit Budosenid, ein Patient Salmeterol und Fluticason sowie ein Patient Formoterol und Salbutamol inhalativ. Von den Patienten mit einer Dreierkombination wurde ein Patient mit Tiotropiumbromid sowie einem Kombinationspräparat aus Fluticason/Salmeterol behandelt. Der zweite Patient bekam Budosenid und Salmeterol inhalativ sowie Theophyllin per os. Stadiengerecht wurde hier kein Patient behandelt.

Bei den Patienten mit einem Stadium II erhielten 60% (n = 3) der Patienten ein Präparat und 20% (n = 1) eine Zweierkombination sowie 20% (n = 1) eine Dreierkombination. Dabei handelte es sich bei den Patienten mit der Einzelmedikation um die Applikation von Tiotropiumbromid, Formoterol oder Salbutamol. Bei der Zweierkombination wurde Salbutamol und Theophyllin mediziert. Die Dreierkombination bestand aus Fenoterol, Tiotropiumbromid und Budesonid. Stadiengerecht wurden hier zwei Patienten behandelt.

Im Stadium III wurden 20% (n = 1) mit 1 Präparat, 40% (n = 2) mit 2 Präparaten, 20% (n = 1) mit 3 Präparaten und 20% (n = 1) mit 4 Präparaten therapiert. Bei der Einzelmedikation wurde Salbutamol verordnet. In der Zweifachkombination konnte Formoterol und Budesonid als Kombinationspräparat für den einen Patienten und Salbutamol sowie Theophyllin für den anderen Patienten registriert werden. In der Dreifachkombination fanden sich Ipratropiumbromid, Theophyllin und Beclomethason. Die Vierfachkombination bestand aus Formoterol/Budesonid als Kombinationspräparat, Theophyllin und Tiotropiumbromid. Eine stadiengerechte Therapie lag hier unter Vernachlässigung der Theophyllingabe in 3 Fällen vor.

Im Stadium IV erhielt der eine Patient mit einer bekannten COPD eine Dreifachkombination. Darunter waren Tiotropiumbromid, Formoterol und Fluticason. Eine stadiengerechte Medikation ist auf Grund der Kombination zu vermuten. Über weitergehende Maßnahmen (Respirator o.ä.) lagen keine Angaben vor. Siehe auch Tabelle 10.

Tabelle 10: Erfasste Therapie in Verteilung nach Stadien und Empfehlung der Leitlinien

Stadium nach Gold	Therapie adäquat?	Nominelle Häufigkeit in den Populationen	Prozentualer Vergleich in den Populationen
Stadium I			
	ja	0	0,00
	nein	10	100,00
Stadium II			
	ja	2	28,57
	nein	5	71,43
Stadium III			
	ja	3	60,00
	nein	2	40,00
Stadium IV			
	ja	1	100,00
	nein	0	0,00

Von den 23 bekannten Erkrankungen erfuhren daher 73,9% der Patienten eine inadäquate bzw. keine Therapie unter Einbeziehung der 3 nicht behandelten Patienten. Das Gesamtverhältnis wurde nochmals in Abbildung Nr. 20 bildlich dargestellt.

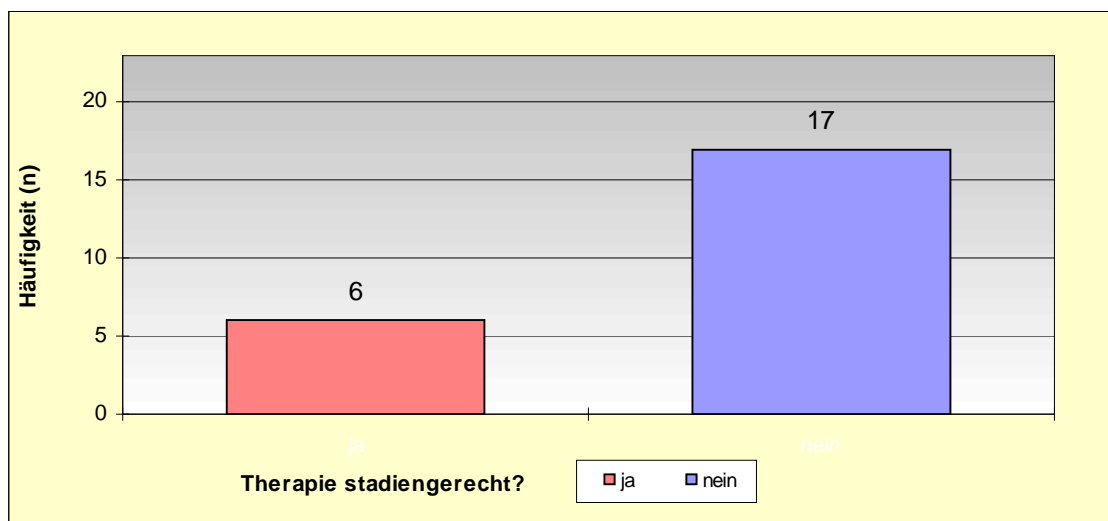


Abbildung 20: Graphischer Vergleich der stadiengerechten Therapie bei bekannter COPD

3.7 Klinische Symptome der COPD

Im gesamten untersuchten Patientengut gaben 257 (41,72%) Personen Symptome wie Dyspnoe, Husten und Auswurf an. Darunter waren auch Beschwerden wie saisonales Auftreten und eine für die COPD nicht typische Orthopnoe.

Im Gesamtkollektiv waren 57,98% der weiblichen Patienten (n = 149) und 42,02% der männlichen Patienten (n = 108) symptomatisch.

Die Gruppe der beschwerdefreien Patienten hatte einen Altersdurchschnitt von 62,83 Jahren mit einer Range von 73 Jahren. Bei symptomatischen Patienten lag der Altersdurchschnitt bei 64,92 Jahren mit einer Range von 62 Jahren. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,002$).

In der Gruppe der beschwerdefreien weiblichen Patienten lag der Altersmedian bei 62,44 Jahren mit einer Range von 67 Jahren. Unter den symptomatischen weiblichen Patienten lag der Altersdurchschnitt bei 64,30 Jahren mit einer Range von 60 Jahren. Beschwerdefreie männliche Patienten hatten einen Altersdurchschnitt von 63,16 Jahren mit einer Range von 66 Jahren. Symptomatische männliche Patienten lagen im Altersmedian bei 65,77 Jahren und einer Range von 60 Jahren.

Unter den ehemaligen und aktuellen Rauchern gaben 145 (45%) Beschwerden und 165 (55%) keine Beschwerden an. In der Geschlechterteilung waren in der ersten Gruppe 53 (39,26%) weibliche und 82 (60,47%) männliche Personen mit einer Nikotinanamnese. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,002$).

Symptome bestanden bei 45 (52,33%) der aktiv Rauchenden. Das Geschlechtsverhältnis war mit 21 (46,67%) weiblichen und 24 (53,33%) männlichen Erkrankten nahezu gleich ($p = 0,39$).

Bei den ehemaligen Rauchern gaben 90 (42,25%) Beschwerden an. Darunter fanden sich 32 (35,56%) weibliche und 58 (64,44%) männliche Personen.

Der Mittelwert der Pack-Years unter allen Patienten war bei Symptomen mit 19,95 Jahren geringfügig höher. Ohne Angabe von Symptomen lagen 19,52 Pack-Years vor.

Unter den an einer COPD Erkrankten gaben 63 (75%) Symptome an. Davon waren 29 (46,03%) weiblich und 34 (53,97%) männlich. Der Geschlechtsunterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,059$).

Es fand sich bei COPD Erkrankten für Symptomfreiheit ein Altersmittelwert von 67,28 Jahren und bei Symptomen ein Altersmittelwert von 69,07 Jahren. Dies war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,33$).

Die Manifestation von Symptomen wies bei vorliegender COPD keine geschlechtliche Abhängigkeit auf (weiblich 65,2 Jahre ohne Symptome versus 68,62 Jahre mit Symptomen ($p = 0,48$) und männlich 67,93 Jahre ohne Symptome versus 69,47 Jahre mit Symptomen ($p = 0,49$)).

Unter den Probanden mit ehemaligem und aktivem Nikotinabusus fanden sich 45 Patienten (71,4%) mit Symptomen und 18 Patienten (28,6%) ohne Symptome. Jeweils konnte ein Altersmittelwert von 66,8 Jahren errechnet werden.

Die aktiven Raucher zeigten sich zu 77,27% symptomatisch ($n = 17$) und zu 22,72% asymptomatisch ($n = 5$). Der Altersmedian lag bei 62,29 Jahren für die symptomatischen und 60,6 Jahren für die asymptomatischen Patienten.

Unter den an einer COPD erkrankten Patienten lag der Mittelwert bei 26,02 Pack-Years für symptomatische und 26,88 Pack-Years für asymptomatische Probanden. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,58$).

Differenziert man die symptomatischen Patienten in bekannte COPD, neu entdeckte COPD und keine COPD, hatten in der Gruppe der bekannten COPD 91,3% Beschwerden. In der Gruppe der neu entdeckten COPD waren dies 68,85%. Lag keine COPD vor, beklagten 36,46% der Patienten Symptome.

Bei Vergleich der symptomatischen Patienten mit einer nachgewiesenen COPD und den Personen ohne COPD fand sich für das Symptom des Auswurfs und des Hustens ein Anteil von 34,18% (27 Patienten) in der COPD-Gruppe versus 65,82% (52 Patienten) in der Vergleichsgruppe, was zum Teil durch Patienten mit akuten respiratorischen Infektionen, kardialen Erkrankungen aber auch auf den schleichenden Verlauf einer COPD mit körperlicher Adaptation und subjektiv später Wahrnehmung der Symptome zu erklären ist.

Für die Dyspnoe ohne Unterteilung ob ständig, belastungsabhängig, saisonal oder Orthopnoe bestand in Bezug auf eine COPD in 71,42% der Fälle eine Symptomatik. Bestand eine Dyspnoe saisonal, so hatten diese 32,14% der Patienten mit einer COPD.

Die belastungsabhängige Luftnot war bei 45,23% der Patienten mit einer COPD nachweisbar.

Eine Orthopnoe fand sich bei 1,19% der Patienten mit einer COPD.

Im Stadium I bestand bei 67,86% (19 Patienten) eine Dyspnoe ohne weitere Differenzierung, bei 28,57% (8 Patienten) Husten und Auswurf, ein saisonales Auftreten der Luftnot bei 7,14% (2 Patienten), eine Belastungsdyspnoe bei 46,43% (13 Patienten) und keine Orthopnoe.

Bei Vorliegen des Stadium II gaben 72,97% (27 Patienten) eine Dyspnoe, 37,84% (14 Patienten) Husten und Auswurf, saisonale Beschwerden 10,81% (4 Patienten), eine Belastungsdyspnoe 45,95% (17 Patienten) an. Eine Orthopnoe bestand nicht.

Im Stadium III waren 75% (12 Patienten) dyspnoeisch, hatten 25% (4 Patienten) Husten und Auswurf, ein saisonale Symptomatik 6,25% (1 Patient), eine belastungsabhängige Luftnot 43,75% (7 Patienten) und 6,25% (1 Patient) eine Orthopnoe.

Soweit bei der kleinen Zahl repräsentativ, fanden sich im Stadium IV 66,67% (2 Patienten) mit Luftnot, 33,33% (1 Patient) mit Husten und Auswurf, 33,33% (1 Patient) belastungsbedingte Beschwerden, keine saisonale Abhängigkeit und keine Orthopnoe.

Bei Betrachtung aller Symptome fällt auf, dass für eine Dyspnoe, das unspezifische Symptom des Auswurfs, des Hustens und für die Belastungsabhängigkeit ein deutlicher Zusammenhang mit einer COPD besteht. Bei dem saisonalen Auftreten von Beschwerden war ebenfalls eine erhöhte Wahrscheinlichkeit nachweisbar. Für die Orthopnoe konnte kein Zusammenhang dargestellt werden (Tabelle 11 und Abbildung 21).

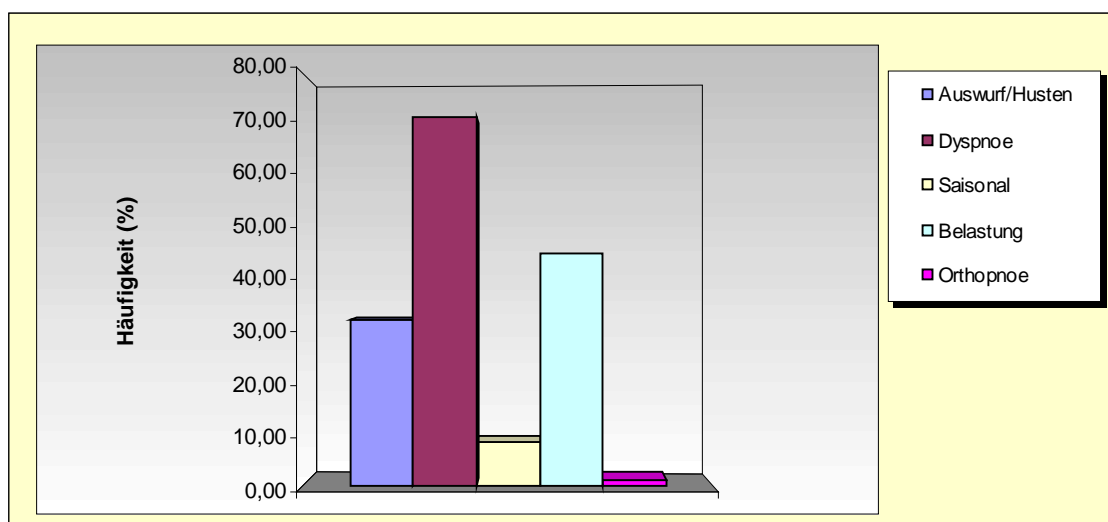


Abbildung 21: Prozentuale Verteilung der Symptome bei Patienten mit einer COPD

Tabelle 11: Zusammenhang von Symptomen und der COPD

Symptom	Patientenzahl	Prozentualer Anteil an COPD	Odds ratio
Dyspnoe	60	71,4%	2,1
Belastungsabhängige Dyspnoe	38	45,24%	1,9
Husten/Auswurf	27	32,14%	3,2
Orthopnoe	1	1,19%	0,9
Saisonale Beschwerden	7	8,3%	1,3

3.8. Funktionsdiagnostik der COPD

Nach Analyse der Testergebnisse fanden sich bei 616 untersuchten Personen 62,18% normale Befunde, 36,63% pathologische Befunde und 1,46% nicht auswertbare Befunde (siehe Abbildung 22). Damit konnten 98,54% der Tests ausgewertet werden.

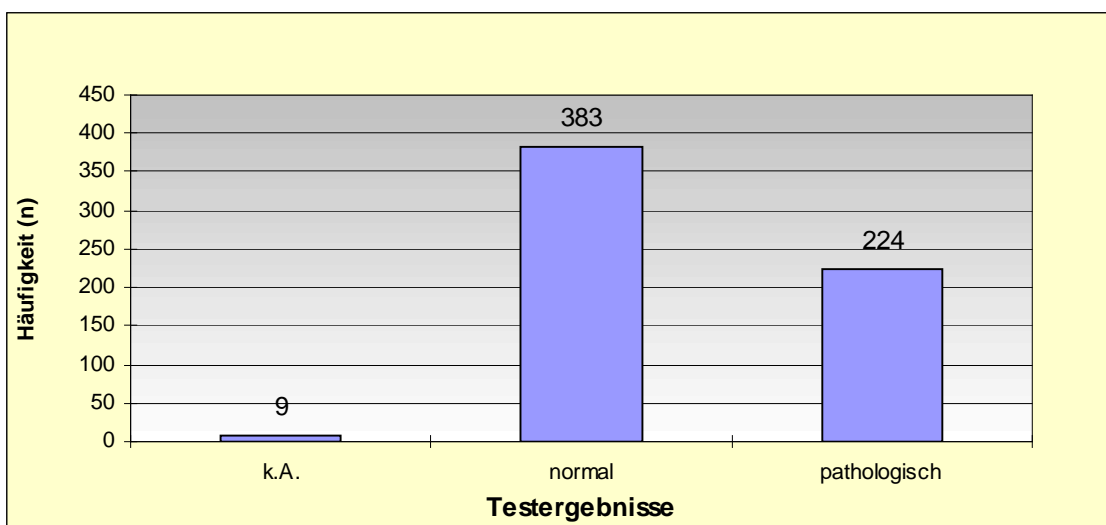


Abbildung 22: Spirometrische Ergebnisse im gesamten Patientengut (n = 616)

Betrachtet man die Ergebnisse nach Praxen, wurden in der Leunaer Praxis 60,99% Normalbefunde (entsprechend 297 Testpersonen), 37,17% pathologische Ergebnisse (entsprechend 181 Testpersonen) und 1,85% nicht auswertbare Befunde erhoben. Letztere stellten die o.g. Anzahl von 9 Personen dar.

In der Leipziger Praxis fanden sich 66,66% Normalbefunde (entsprechend 86 Testpersonen) und 33,33% pathologische Befunde (entsprechend 43 Testpersonen). Die prozentualen Unterschiede zwischen den Kollektiven erwiesen sich als nicht signifikant ($p=0,638$).

Da die Tests der Leipziger Praxis in Ermangelung eines eigenen Spirometers im benachbarten Krankenhaus erfolgten, gab es hier die Möglichkeit einer ergänzenden Bodyplethysmographie. So wurde dies auch in 58,91% durchgeführt. Das entsprach 76 Probanden.

Zur Änderung der Diagnose nach immer zuerst durchgeführter Spirometrie kam es bei den bodyplethysmographisch untersuchten Patienten in 4 der Fälle (5,2%). Bei diesen Patienten konnte in 2 Fällen eine Restriktion, davon 1 als kombinierte Ventilationsstörung und in 1 Fall eine Lungenüberblähung im Sinne eines Emphysems bei einer Atemwegsobstruktion gesichert werden.

3.9. Häufigkeit anderer pulmonaler Erkrankungen im untersuchten Patientengut

Im gesamten Patientengut einschließlich der COPD-Patienten wurden neben den 13,4% COPD-Erkrankungen auch in 29,20% der Fälle ($n = 180$) andere pulmonale Erkrankungen erhoben.

Dies waren in der Leipziger Praxis im Vergleich zur gesamten untersuchten Population 4,05% ($n=25$) und in der Leunaer Praxis 25,16% ($n = 155$). Praxisbezogen waren das 19,37% der Patienten in Leipzig und 31,82% der Patienten in Leuna.

Unterteilt man die pathologischen Befunde nach den Diagnosen fanden sich in 91,06% ($n = 163$) restriktive Ventilationsstörungen, in 5,59% ($n = 10$) ein Asthma bronchiale und in 3,35% ($n = 6$) ein Emphysem. Letzteres bestand bei allen Patienten in Kombination mit einer Atemwegsobstruktion (Abbildung 23).

Betrachtet man die Kollektive, stellen sich die Verhältnisse wie folgt dar. In der Leipziger Praxis konnte ein Anteil der Restriktion mit 87,5%, entsprechend 21 Patienten, ein Emphysem in 4,16%, entsprechend 1 Patient und ein Asthma in 8,3%, entsprechend 2 Patienten dargestellt werden.

In Leuna ergab sich eine restriktive Ventilationsstörung bei 91,6% der Patienten, entsprechend 142 Fällen, ein Emphysem bei 3,22% der Patienten, entsprechend 5 Fällen und ein Asthma bronchiale bei 5,16% der Patienten, entsprechend 8 Fällen. Die Verteilung im Vergleich der beiden Praxen konnte als deutlich unterschiedlich erhoben werden.

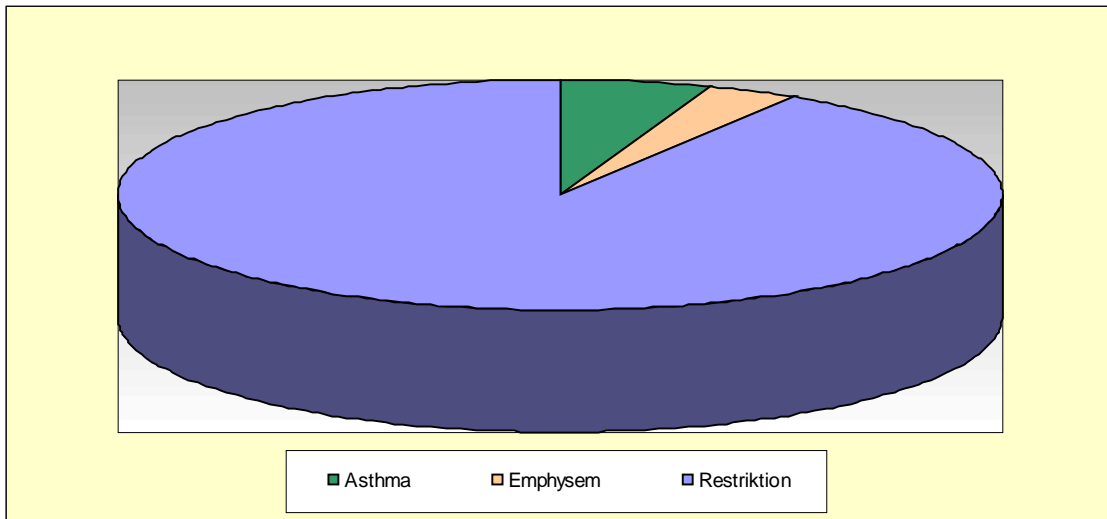


Abbildung 23: Häufigkeit anderer pulmonaler Diagnosen im gesamten Patientengut

Bei den Patienten mit einer COPD fanden sich 6 Patienten (5,95%) mit einem Emphysem und 22 Patienten (26,19%) mit einer zusätzlichen Restriktion.

Bezogen auf die Praxen waren dies in Leipzig beim Emphysem mit 1 Patient 3,57% und bei der Restriktion mit 5 Patienten 14,28%. In Leuna konnte ein Emphysem bei 5 (entsprechend 8,9%) Patienten mit einer COPD und eine Restriktion bei 17 (30,35%) Patienten mit einer COPD gesichert werden. Im direkten Vergleich der Praxen war diese prozentuale Verteilung deutlich unterschiedlich.

Lagen Symptome vor, so fand sich im Stadium I in 6 Fällen (21,42%) eine zusätzliche Restriktion. Für das Stadium II stellte sich eine Restriktion bei 14 Patienten (37,83%) dar. Im Stadium III konnten 4 Emphysematiker (25%) und 2 zusätzliche restriktive Ventilationsstörungen (12,5%) differenziert werden. Im Stadium IV ergab sich in 2 Fällen begleitend ein Emphysem (66,66%).

4. Diskussion

4.1. Prävalenz der COPD

Die Prävalenz der COPD in unserem Patientengut lag bei 13,64%. Der prozentuale Anteil der COPD betrug in der Leunaer Praxis 11,50% und in der Leipziger Praxis 21,71%. Hingewiesen werden muss auf eine geringere Patientenzahl in der letzteren Praxis. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Praxen bestanden nicht. Einschränkend ist auch festzustellen, dass ein Spasmolysetest nicht durchgeführt wurde und somit falsch positive Ergebnisse in unserer Studie enthalten sein könnten. In einigen Studien bewirkte der Post-Bronchodilatator-Test eine Reduktion der COPD-Diagnose um bis zu 30% (6, 12, 15, 35, 77, 82, 125). Unter Vernachlässigung der unter 40-jährigen fand sich ein prozentualer Anteil von COPD-Erkrankungen in 14,7%. Die Differenz zur Gesamtprävalenz war nur gering. Eine COPD ließ sich bei einem Alter unter 40 Jahren nicht sichern. In einigen Studien ergaben sich jedoch Hinweise auf ein Auftreten der Erkrankung in jüngerem Lebensalter (45, 52, 85, 130).

In der Literatur finden sich unterschiedliche Gesamtprävalenzen im internationalen Vergleich. Die BOLD-Studie zeigte für Deutschland eine Prävalenz von 13,2% und für Österreich von 26,1%. Die weiteren Resultate der BOLD-Studie ergaben unterschiedliche Prävalenzen der COPD in den 12 Teilnehmerländern. Der Durchschnitt der Erkrankungshäufigkeit ohne Berücksichtigung des Stadium I nach GOLD lag bei 10,1% (12). Eine spirometrische Untersuchung an 1960 Patienten in Polen ergab eine COPD in 9,3% der Patienten (6). In Spanien lagen im Jahre 1997 in der IBERPOC-Studie die Prävalenzen nach ERS-Kriterien von 1995 im Bereich von 4,9% (Caceres) bis 18% (Manlleu) bei einem Gesamtdurchschnitt von 9,1% (96). In den Niederlanden ergab sich im Rahmen einer vergleichenden Studie von allgemeinmedizinischen Praxen im städtischen und ländlichen Umfeld vom Jahr 1977 zum Jahr 1992 sogar eine Steigerung der Prävalenz von 19% auf 32%. Es bestanden jedoch gegenüber den GOLD-Richtlinien deutlich abweichende Kriterien und eine Vermischung mit dem Asthma bronchiale (128). In der NICECOPD-Studie von Murtagh et al., in der sowohl Asthmaerkrankungen, als auch die chronisch obstruktive Lungenerkrankung betrachtet wurden, stellte sich ein Prozentsatz von 6,8 % in der Gruppe der COPD dar (6, 12, 35, 82, 113).

Eine ältere Studie von Hedman et al. aus Finnland ergab eine Prävalenz von 3,7% (45). Für den lateinamerikanischen Raum konnten Menezes et al. in der PLATINO-Studie in fünf großen Städten Sao Paulo (Brasilien), Mexico City (Mexico), Caracas (Venezuela), Santiago (Chile) und Montevideo (Uruguay) Prävalenzen von 7% bis 20% bei Untersuchung von 936 bis 1294 Probanden/Stadt darstellen. Allerdings wurde noch das Stadium 0 in die Berechnung mit einbezogen, was in unserer Untersuchung auf Grund der Änderung der GOLD-Richtlinien nicht mehr berücksichtigt wurde (77, 124).

Tabelle 12: Vergleich der Prävalenz der COPD in einzelnen Studien

Studie	Land/Stadt	Jahr der Veröffentlichung	Anzahl Patienten	Protokoll	Prävalenz Gesamt in %
Eigene Daten	Deutschland (Leipzig & Leuna)	-	616	Klinisch, Spiro	13,64
BOLD	Deutschland (Hannover)	2008	683	Klinisch, Spiro, BDT*	13,20
BOLD	Österreich (Salzburg)	2007	1258	Klinisch, Spiro, BDT	26,1
BOLD	USA (Lexington)	2008	508	Klinisch, Spiro, BDT	19,6
NICECOPD	Großbritannien	2005	722	Klinisch, Spiro, BDT	14,4
PLATINO	Mexiko City	2005	1000	Klinisch, Spiro, BDT	7,8
PLATINO	Montevideo	2005	885	Klinisch, Spiro, BDT	19,7
	Polen (Sierpc)	2007	2250	Klinisch, Spiro, BDT	9,3
	Finnland	1999	4300	Klinisch	3,7
PREPOCOL	Kolumbien	2008	5539	Klinisch, Spiro, BDT	8,9
IBEROPOC	Spanien	2000	4035	Klinisch, Spiro, BDT	9,1
	Korea	2005	1673	Klinisch, Spiro	17,2

(*BDT = Bronchodilatator-test, Klinisch = Befragung, Spiro = Spirometrie)

Eine kolumbianische Studie, in der ebenfalls fünf Städte einbezogen wurden, stellte eine Prävalenz von durchschnittlich 8,9% für die gesamte untersuchte Population von 5539 Teilnehmern fest. Im Städtevergleich schwankten die Ergebnisse von 6,2% bis 13,5% (15). In den USA fanden Methvin et al. eine Prävalenz von 19,8% und in Canada wurde ein Anteil von 5,7% an einer COPD ermittelt (62, 78). Im asiatischen Raum ergab sich bei einer Studie der Regional COPD Working Group eine durchschnittliche Prävalenz in 12 Ländern von 6,3%. Dabei lag die Spannweite von 3,5% (Hong Kong, Singapur) bis 6,7% (Vietnam) (125). In Korea fand sich bei den über 45-Jährigen ein Anteil von 17,2% an COPD-Erkrankungen. Unter Einbeziehung aller untersuchten Personen über 18 Jahre war hier eine spirometrische Obstruktion der Atemwege in 7,8% nachweisbar (58).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass im internationalen Vergleich unterschiedliche Prävalenzen erfasst wurden. Dies ist zum einen auf regionale Besonderheiten wie auch die Auswahl der Population und unterschiedliche diagnostische Kriterien zurückzuführen. Unsere Daten sind mit den Prävalenzen in vielen Studien vergleichbar. Sie stimmen insbesondere mit den Daten der BOLD-Studie in unserem Lande überein. Die in der Tabelle 12 gegenübergestellten Studien verdeutlichen dies.

4.2. Lebensalter und Entwicklung einer COPD

In der Altersverteilung konnte im gesamten Patientengut ein Mittelwert von 63,70 Jahren erhoben werden. Die Verteilung war in beiden Praxen gleich.

Bei Beurteilung des Alters im Vergleich zur Graduierung des Stadiums einer COPD fand sich eine Verschiebung zu einem höheren Lebensalter. So ergab sich für das Stadium I ein Mittelwert von 67,03 und für das Stadium IV ein Mittelwert von 77,66 Jahren. Damit ist davon auszugehen, dass nicht nur ein höheres Alter ein Risiko zur Erkrankung an einer COPD darstellt, sondern damit auch eine Zunahme des Schweregrades zu verzeichnen ist.

Dieses Ergebnis stellte sich in vielen Prävalenzstudien vergleichbar dar (12, 45, 82, 113).

4.3. Geschlechtsverteilung der COPD

Wir fanden eine COPD beim weiblichen Geschlecht in 10,9% der Patienten. Der Prozentsatz lag unter den männlichen Patienten bei 16,45%.

Diese Verteilung ist auch in den recherchierten Studien erkennbar. In der Platino-Studie konnten Unterschiede der Prävalenz von 5,6% (weiblich) und 11,0% (männlich) in Mexiko City bis 14,5% (weiblich) und 27,1% (männlich) in Montevideo nachgewiesen werden (77, 124). Im europäischen Raum ergaben die Untersuchungen in Polen 7,1% weibliche und 12,8% männliche Patienten mit einer COPD (6). Eine Untersuchung aus Norditalien im Zeitraum von 1988 bis 1991 wies ebenfalls Unterschiede zwischen den Geschlechtern mit einer höheren Prävalenz beim männlichen Geschlecht nach. In der Studie erfolgte gleichzeitig ein Vergleich von Diagnosekriterien. Dies zeigte eine höhere Prävalenz bei Anwendung der ATS-Kriterien (131). In Korea fand sich eine Verteilung von 9,6% weiblichen und 25,8% männlichen Erkrankten (58). Für Canada war eine geschlechtsbezogene Prävalenz von 5,2% weiblichen und 6,3% männlichen COPD-Fällen zu verzeichnen (62).

Tabelle 13: Vergleich der Prävalenz der COPD in einzelnen Studien nach Geschlecht

Studie	Prävalenz Weiblich in %	Anzahl weibl. Probanden	Prävalenz Männlich in %	Anzahl männl. Probanden
Eigene Daten	10,9	312	16,45	304
BOLD Deutschland	9,3	334	18,1	349
BOLD Österreich	26,1	573	26,6	685
Polen	7,1	1196	12,8	764
PLATINO Mexiko City	5,6	632	11,0	431
PLATINO Montevideo	14,5	563	27,1	380
Korea	4,9	883	10,9	790
PREPOCOL	6,6	3701	13,6	1838

Im Rahmen der BOLD-Studie wurde in Deutschland ein Verhältnis von 9,3% weiblichen und 18,1% männlichen Erkrankten dargestellt (35). In Österreich stellte sich im Rahmen dieser Studie ein Ergebnis von 26,1% weiblichen Patienten und 26,6% männlichen COPD-Diagnosen mit einem Stadium nach GOLD > I dar. Dies bedeutete hier keinen signifikanten Unterschied (113). Wie oben schon erwähnt, war in den Ergebnissen der BOLD-Studie eine deutliche Varianz zwischen den 12 Teilnehmerländern zu beobachten.

In diesen Studien wurde wie auch in der vorliegenden Untersuchung deutlich, dass eine höhere Prävalenz in der männlichen Population besteht. Ausnahme bildete hierbei das Ergebnis der BOLD-Studie in Österreich (12).

Zusammenfassend sind wesentliche Daten in Tabelle 13 gegenübergestellt.

4.4. Häufigkeit der vordiagnostizierten COPD

Im Rahmen unserer Auswertung erfolgte eine Betrachtung des Verhältnisses zwischen bekannter und neu entdeckter COPD. Dabei bestand in unserem Patientengut eine vordiagnostizierte COPD in 3,73%. Neu entdeckt wurden 9,9% der COPD-Erkrankungen.

In der Auswertung der Daten der BOLD-Studie fand sich für Deutschland eine Prävalenz der im Vorfeld ärztlich diagnostizierten COPD von 7,7%. In Österreich lag dieser Wert bei 5,6% (12, 113). In der PREPOCOL-Studie in Kolumbien ließ sich ein geringer Prozentsatz an bekannten Erkrankungen mit Werten zwischen 2,7% und 3,3% in den einzelnen Städten nachweisen (15). Insgesamt stellte sich in der Literatur ebenfalls ein niedrigerer Prozentsatz bekannter Erkrankungen zu neu entdeckten Fällen dar.

In der Geschlechtsverteilung bei bekannten Erkrankungen ergab sich in unserer Untersuchung mit 3,8% für die weibliche Gruppe und mit 3,6% für die männliche Gruppe ein gleiches Verhältnis.

Ein ähnliches Bild mit Nachweis einer gleichen Verteilung zwischen den Geschlechtern war auch in anderen Studien, so bei dem Ergebnis der BOLD-Studie in Österreich mit jeweils 5,6% pro Geschlecht und in Deutschland bei der gleichen Untersuchung mit jeweils 7,7% sichtbar (12, 113). In der PREPOCOL-Studie war eine COPD in 3,4% der weiblichen Patienten und in 2,9% der männlichen Patienten im Vorfeld bekannt (15). Auch hier fand sich eine geringere Prozentzahl bekannter Erkrankungen gegenüber den neu entdeckten COPD-Erkrankungen.

Als Ursache für die hohe Anzahl der neu entdeckten Erkrankungen sind neben den geringen subjektiven Beschwerden, die den Patienten erst spät zur Vorstellung beim Arzt führen, auch die apparativen Ausstattungen der Praxen wahrscheinlich, die eine Diagnosestellung im Vorfeld erschweren.

Aus dem Gesagten ergibt sich die Konsequenz der Verbesserung einer pulmonalen Basisdiagnostik in den Praxen. Möglicherweise wurde durch Einführung des Disease Management Programmes „Asthma und COPD“ seit dem Jahre 2006 mit den zugrunde gelegten Bedingungen diese Problematik bei den teilnehmenden Ärzten behoben (56). Ermutigend ist, dass im Land Sachsen-Anhalt von 1606 der hausärztlichen Praxen 1002 an dem DMP teilnehmen. Dies entspricht 62,4 % (www.kvsa.de, Stand 28. März 2009).

4.5. Nikotinabusus und COPD

Das Rauchen stellt ein weltweites Problem dar. Dabei raucht die männliche Population allgemein mehr als die weibliche Bevölkerung. In den Industrieländern rauchen 37% der Männer und 21% der Frauen. Für weniger entwickelte Länder wird der Anteil auf 49% der männlichen und 8% der weiblichen Bevölkerung geschätzt. Dabei lag die untere Altersgrenze bei 15 Jahren. Auf jeden Erdenbürger kamen im Jahre 2006 täglich 2,4 Zigaretten (117).

In der durchgeführten Studie lag bei 616 Teilnehmern in 317 Fällen eine Nikotinanamnese vor. Es zeigte sich, dass annähernd 50% der Patienten Raucher waren. Aktive Raucher waren 86 Patienten (13,96%) und ehemalige Raucher 213 Patienten (34,58%).

In der Literatur wurden unterschiedliche Angaben zum Nikotinabusus getroffen. So nahmen an der PLATINO-Studie in Abhängigkeit von der untersuchten Stadt prozentual von 44,2% (Mexiko City) bis 66,7% (Santiago de Chile) Probanden mit einer Nikotinanamnese teil. Dies variierte prozentual bei den aktiven Rauchern von 24% (Sao Paulo) bis 38,6% (Santiago de Chile) und den ehemaligen Rauchern von 19,1% (Mexiko City) bis 33% (Sao Paulo) (77, 124). In der PREPOCOL-Studie lag der Prozentsatz aktiver Raucher bei 18,3% (15). Für die USA fand sich ein Anteil ehemaliger Raucher im Rahmen der BOLD-Studie bei 32,8% und von aktiven Rauchern bei 25,2% (78). Die BOLD-Studie konnte für Deutschland ein Anteil von 20,6% Probanden mit einem aktuellen Nikotinabusus zeigen. In Österreich ergaben sich in der gleichen Studie 19,2% aktive und 33,5% ehemalige Raucher (35, 113).

Tabelle 14: Prozentualer Vergleich aktiver und ehemaliger Raucher in unterschiedlichen Studien

Studie	Aktive Raucher in %	Ehemalige Raucher in %
Eigene Daten	13,96	34,58
BOLD Deutschland	20,6	20,6
BOLD Österreich	19,2	33,5
BOLD USA	25,2	32,8
PLATINO Sao Paulo	24	33
PLATINO Mexiko City	25,5	19,1
PLATINO Santiago de Chile	38,6	38,6
PREPOCOL	18,3	30,2

In unserer Studie fanden sich bei den weiblichen Patienten 12,18% aktive und 16,99% ehemalige Raucher. Unter den männlichen Probanden waren dies 15,79% aktive und 52,63% ehemalige Raucher.

Die BOLD-Studie erfasste in Deutschland einen Anteil von jeweils 20,6% sowohl für die weiblichen als auch männlichen aktiven Raucher. In den anderen Teilnehmerländern dieser Studie lagen die Prozentzahlen für die weiblichen aktiven Raucher zwischen 4,8% (Guangzhou, China) und 40,6% (Cape Town, Südafrika) und für die männlichen aktiven Raucher zwischen 14,1% (Sydney, Australien) und 56,9% (Cape Town, Südafrika) (77, 12).

An einer COPD waren in unserer Untersuchung 21,58% der Patienten mit einer Nikotinanamnese erkrankt. Unter den Nichtraucherern stellte sich ein Anteil von 6,6% dar.

In der PLATINO-Studie lag die Prävalenz einer COPD bei Vorliegen einer Nikotinanamnese prozentual von 20,3% in Mexiko City bis 55,8% in Montevideo (9, 77, 124). Im Rahmen der BOLD-Studie in den USA in Kentucky waren dies 53,8% (78). Eine weitere Erhebung aus den USA zeigte bei den Rauchern eine Prävalenz von 7,9% für ehemalige und von 12,8% für aktive Raucher (47). Im Rahmen einer türkischen Studie wurde bei Rauchern über 40 Jahre eine Prävalenz von 18,1% gesichert (41). Eine deutsche Studie in allgemeinchirurgischen Praxen zeigte einen nur geringen Anteil von 3,8%. (36). Einen ähnlich eher niedrigen Prozentsatz von 7,7% ergab eine große Feldstudie an insgesamt 35 295 Personen in Indien. Bei dieser Erhebung handelte es sich um eine reine Befragung ohne spirometrische Kontrolle (55).

In China fand sich ein Anteil von 16,7% COPD-Erkrankungen bei Rauchern gegenüber 6,6% bei Nichtrauchern (142). Eine Prävalenz der COPD von 22% ergab sich bei über 45-jährigen Rauchern in Israel (121).

In der vorliegenden Arbeit fand sich unter den Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung ein Nikotinabusus in 75%. Für die weiblichen Patienten mit einer COPD war dies ein Anteil von 55,88% und für die männlichen Patienten mit einer COPD ein Anteil von 88%.

Eine polnische Erhebung zeigte einen Anteil von 48% weiblichen und über 90% männlichen Patienten mit einer Nikotinanamnese und einer COPD (6).

Unsere Untersuchung ergab bei Vorliegen einer COPD einen Mittelwert von 25,38 Pack-Years bei den aktiven Rauchern und von 26,7 Pack-Years bei den ehemaligen Rauchern. Daraus resultierte die Vermutung, dass eine Beendigung des Nikotinabusus auch nach längerem Abusus das Erkrankungsrisikos an einer COPD mindert. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

In der polnischen Studie von Bednarek et al. fiel der Mittelwert mit 35,5 Pack-Years für die aktiven Raucher und mit 46,6 Pack-Years für die ehemaligen Raucher deutlich differenter aus, was o.g. Vermutung eher bestätigt (6).

Die vorliegende Studie konnte bei den weiblichen Patienten eine statistisch signifikante geringere Anzahl von Pack-Years bis zur Entwicklung einer COPD nachweisen.

Dies bestätigten auch andere Studien aus Canada, der Schweiz und eine Studie aus Spanien (19, 23, 28, 29). Somit fiel eine stärker schädigende Wirkung des Nikotinabusus bei den weiblichen Rauchern auf.

In dieser Arbeit ergab sich im Gegensatz zu anderen Studien kein eindeutiger Hinweis auf einen Zusammenhang der Dauer der Nikotinexposition und dem Stadium der COPD (28, 35). Als mögliche Erklärung für das Ergebnis kommen die nicht erfassten Risikofaktoren wie passives Rauchen und Umweltverschmutzung in Frage. Dafür spricht eine Studie von Yin et.al. aus dem Jahre 2007 neben anderen Erhebungen (10, 13, 142). Im Weiteren erschwerten die in den höheren Stadien geringeren Patientenzahlen die statistische Auswertbarkeit.

Raucher ohne eine COPD hatten durchschnittlich einen Nikotinkonsum von 17,96 Pack-Years. Unter den Rauchern mit einer COPD lag dieser Wert bei 26,27 Pack-Years. Dies war ein signifikanter Unterschied. Daraus ergab sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer COPD nach längerer Nikotinanamnese.

Dieses Ergebnis stellte sich in vielen Studien ebenfalls dar (45, 58, 96).

4.6. Häufigkeit der COPD bei beruflicher Exposition

Im Rahmen der Anamneseerhebung wurden Daten zum Arbeitsumfeld bzw. diesbezüglich pulmonal relevanten Expositionen erfasst. Allerdings lag hierauf kein Hauptaugenmerk. Beruflicher Kontakt zu pulmonalen Noxen bestand bei 35,4% der Patienten. In der Leunaer Praxis fanden sich 34,91% mit einer beruflichen Exposition. In der Leipziger Praxis waren dies 37,5%.

Zwischen dem Vorliegen einer COPD und einer Staubexposition ergab sich in unseren Daten ein Zusammenhang. Das Ergebnis wird durch eine andere Studie bestätigt, die bei Arbeitern in einer Zementfabrik eine höhere Prävalenz der COPD ermitteln konnte (83). Ähnliches fand sich bei Bergarbeitern im Steinkohleabbau und in weiteren Industrien wie Tunnelbau, Ziegelherstellung, Goldbergbau, Porzellan- und Keramikindustrie, Natursteinherstellung sowie Eisen- und Stahlgießerei. Silikatstaub wurde hierbei als Agens differenziert (8, 13, 37, 70, 76, 108).

Andere Expositionen haben nach unserer Untersuchung keinen Einfluss auf die Entwicklung einer COPD, wobei zu berücksichtigen ist, dass nur kleine Zahlen vorlagen.

In der Literatur stellten sich Zusammenhänge bei der Gummiherstellung, Lederverarbeitung, Plastikherstellung, Textilindustrie aber auch in der Landwirtschaft und im Lebensmittelbereich dar. Hierbei konnten auch geschlechtsspezifische Unterschiede mit Bevorzugung der COPD für das männliche Geschlecht gefunden werden (8, 47, 111). Für andere Noxen wie Tetrachlorodibenzo-p-dioxin oder Toluendiisocyanat gelang der Nachweis einer Assoziation zur Entwicklung einer COPD nicht (7, 16, 22).

Beim Vergleich der Expositionen wurde zusätzlich die Nikotinanamnese betrachtet. Patienten mit COPD und angegebener beruflicher pulmonaler Exposition hatten in 60% einen Nikotinabusus, so dass die isolierte Betrachtung des Einflusses des Arbeitsumfeldes nur eingeschränkt möglich war.

Unter den Probanden mit einer vorwiegenden Bürotätigkeit konnte die Stellung des Rauchens als Risikofaktor zur Entwicklung einer COPD unterstrichen werden. Bei diesen Patienten lag eine Gesamtprävalenz einer manifesten Erkrankung von 13,92% vor. Unter den Rauchern dieser Gruppe fand sich eine Prävalenz von 24,14%.

Neben den berufsbedingten Belastungen und der Nikotinanamnese sind weitere Schadstoffeinflüsse durch die Umwelt zu beachten, die für die Entwicklung einer COPD relevant sind. Eine gezielte Befragung erfolgte dazu durch unsere Erhebung nicht.

Die in dieser Studie untersuchten Patienten entstammten wie vorbeschrieben Praxen mit industriellem Umfeld. Es ist zu vermuten, dass diese einer Umweltbelastung unterlagen. Dazu kommt noch, dass ein größerer Teil zumindest bis 1989 durch eine Ofenheizung belastet wurde.

Durch Passivrauchen und Umweltbelastung könnte der Prozentsatz von 6,6% COPD-Erkrankungen bei Nichtrauchern erklärt werden, da eine genetische Prädisposition in diesem Größenumfang nicht zu erwarten ist (60, 71).

Für eine Umweltbeeinflussung der COPD sprechen viele Studien, die sowohl die Verschmutzung im Wohnbereich, als auch außerhalb untersucht haben. Nach einer Untersuchung von Schikowski et. al. konnte dies für Deutschland belegt werden (73, 65, 69, 108, 112).

4.7. Diagnostik und Therapie der COPD

Die diagnostischen Kriterien der COPD weisen je nach Protokollen und Gesellschaften deutliche Unterschiede auf. Nach Gründung der GOLD-Initiative 1997 lag eine allgemeingültige Definition der COPD vor, die überregional angewandt wurde. Die Definition hatte primär den Sinn, die COPD vom Asthma bronchiale abzugrenzen. Durch sie erfolgte eine Anpassung der nationalen Leitlinien an internationale Richtlinien. Der praxisrelevante Unterschied ist, dass das Stadium 0 der American Thoracic Society und der European Respiratory Society in der GOLD-Klassifikation wegfällt. In der Diagnostik werden in der GOLD-, ERS- und ATS-Leitlinie eine Spirometrie und ein Spasmolysetest mit einem Bronchodilatator gefordert.

Die Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin weist einen komplexeren Algorithmus auf, der unter Anderem eine Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung, Bodyplethysmographie und bildgebende Verfahren vor dem Spasmolysetest beinhaltet (2, 38, 134).

Die Empfehlungen der British Thoracic Society, die sich in der NICE-Leitlinie von 2004 widerspiegeln, zeigen zu den anderen genannten Fachgesellschaften Differenzen. Die spirometrische Diagnose wird ebenfalls ab einer Reduktion von $FEV_1/FVC < 70\%$ gestellt, aber die Unterteilung nur in drei Schweregrade vorgenommen. Ein Spasmodolysetest ist nicht zwingend erforderlich (86). In dem im niedergelassenen Bereich mit den Krankenkassen im Jahre 2006 eingeführten Disease Management Programm „Asthma und COPD“ ist für die spirometrische Diagnosestellung ein Spasmodolysetest vorgeschrieben (56).

In den in der Literatur gesichteten Erhebungen wurden häufig differierende diagnostische Kriterien bzw. frühere Leitlinien der Fachgesellschaften verwandt. In vergleichenden Studien bei Anwendung auf das gleiche Probandengut waren hier deutlich unterschiedliche Unterschiede in der Wertung je nach Kriterien sichtbar (67, 84, 131).

In der vorliegenden Arbeit wurde nach Erstellung eines Fragebogens eine Spirometrie durchgeführt. Die Klassifikation des Schweregrades erfolgte unter Einbeziehung der Einteilung der GOLD-Initiative. Bezüglich der angewandten Klassifikation ergab sich auch im Rahmen der BOLD-Studie der Hinweis, dass bei der Komplexität der COPD weitere zusätzliche diagnostische Kriterien sinnvoll erscheinen. Es besteht außerdem die Gefahr einer zu häufigen Diagnosestellung der COPD bei älteren Patienten (35, 57, 63). Bei höhergradigen Stadien ist nach Analyse der Daten der BOLD- und Platino-studie die Diagnosestellung mit nur Einbeziehung der Messung des PEF sowie der klinischen Aspekte gegenüber einer Spirometrie und nachfolgendem Spasmodolysetest wahrscheinlich vergleichbar (97).

Ein weiteres Augenmerk der vorliegenden Studie lag auf der ergänzenden Durchführung einer Bodyplethysmographie. Dies wurde bei den Leipziger Probanden realisiert. Eine Bodyplethysmographie erhielten 58,91% in dieser Praxis. Bei diesen Patienten ergab sich in 2,6% der Fälle eine Ergänzung und in 2,6% eine Änderung der Diagnose. Dies unterstreicht die Wertigkeit der Untersuchung.

Die Analyse der Therapie der vordiagnostizierten 23 Patienten mit einer COPD ergab bei 73,9% eine inadäquate Behandlung im Vergleich mit geltenden Leitlinien. Keinerlei Medikation hatten 3 Patienten. In 6 Fällen war eine stadiengerechte Therapie nachweisbar.

Nach einer Befragung der American Association for Respiratory Care von 2006 zeigte sich ein ähnliches Bild der Behandlungsmaßnahmen. So wurden inhalative Kortikosteroide schon bei unterer Stadieneinteilung verabreicht. Es bestand weiterhin eine Diskrepanz zwischen ärztlichen Angaben und denen der Patienten (1). Literaturangaben zur stadiengerechten Therapie waren schwer zu erlangen. Dies bestätigt eine Arbeit von Lin et. al. (66).

In Übereinstimmung mit der Literatur ist eine Unterversorgung der Patienten mit einer COPD festzustellen. Genaue Studien sind hierzu noch erforderlich.

4.8. Klinische Symptome und COPD

In Betrachtung des Gesamtkollektivs waren klinisch zu 41,72% Beschwerden wie Husten, Auswurf und Dyspnoe vorhanden. Letztere trat zum Teil als Orthopnoe und belastungsbedingte Dyspnoe auf. Zusätzlich bestanden saisonale Beschwerden. Die anamnestischen Erhebungen erfolgten zu den o.g. Symptomen, um eine andere Erkrankung auszuschließen.

Bei symptomatischen Patienten in unserem Patientengut betrug der prozentuale Anteil an einer COPD 24,51%. Dieser lag bei asymptomatischen Patienten bei 5,85%. Die zwischen den Praxen erhobenen prozentualen Unterschiede konnten als statistisch nicht signifikant differenziert werden.

Andere Erhebungen wie eine Studie aus dem Jahre 2005 aus Großbritannien zeigten vergleichbare Verhältnisse in Bezug auf symptomatische und asymptomatische Patienten mit einer COPD (82).

Unter den Patienten mit einer COPD waren 75% symptomatisch. Lag eine bekannte COPD vor, so bestanden bei 91,3% Beschwerden. Patienten mit einer neu entdeckten COPD gaben zu 68,85% Symptome an. Die Patientengruppe mit Beschwerden hatte ein höheres durchschnittliches Lebensalter.

Linbergh et. al. konnten nachweisen, dass eine COPD zu 77% - 93,9% mit Symptomen einhergeht. Die schwankenden Zahlen resultieren aus der Anwendung von unterschiedlichen Diagnosekriterien auf das gleiche Patientengut (67). Dieselbe Arbeitsgruppe konnte unter Berücksichtigung der GOLD II-Kriterien einen prozentualen Anteil von Symptomen bei Vorliegen einer COPD in 88,9% und bei nicht an einer COPD erkrankten Patienten in 59,2% sichern (68).

Betrachtet man die einzelnen Symptome für die COPD-Gruppe so trat zu 71,4% eine Dyspnoe, zu 32,14% Husten und Auswurf und zu 45,24% eine belastungsabhängige Dyspnoe auf. Weiterhin bestanden zu 8,3% saisonale Beschwerden und zu 1,19% eine Orthopnoe.

Eine hohe Wahrscheinlichkeit des Zusammenhanges mit einer COPD stellte sich für eine unspezifische Dyspnoe, für eine belastungsabhängige Dyspnoe sowie für Husten und Auswurf dar. Eine geringere Wahrscheinlichkeit bestand für saisonale Beschwerden. Für eine Orthopnoe ergab sich keine Wahrscheinlichkeit des Zusammenhanges mit einer COPD.

Auffällig war ein eher geringes subjektives Empfinden von einzelnen Symptomen. Im Stadium I, II und III gaben 75% der Patienten Beschwerden an. Das Stadium IV war bei nur geringer Patientenzahl nicht repräsentativ. Die Symptome in den Stadien zeigten ähnliche prozentuale Verteilungen. Führend war die Angabe einer Dyspnoe mit 66% bis 75%, dann folgte die belastungsabhängige Dyspnoe mit 33% bis 46%, dann der Husten und Auswurf mit 25% bis 37,8% und als Letztes saisonale Beschwerden mit ca. 10%.

In der Literatur fanden sich schwankende Angaben zu Symptomen. Der deutsche Arm der BOLD-Studie in Deutschland ergab eine Häufigkeit für Husten von 31,6% bis 45,9% und für Auswurf zwischen 24,6% bis 66,7% je nach Stadium (35). In einer polnischen Untersuchung schwankten die erfassten Zahlen je nach Stadium von 42,9% bis 100% für Husten, von 31,6% bis 100% für Auswurf und von 45,7% bis 100% für Luftnot (6).

Auffällig ist, dass eine COPD insbesondere in den Anfangsstadien mit nur geringem subjektiv empfundenem Beschwerdebild einhergeht. Dies spricht für schleichenden Krankheitsverlauf. Führendes Symptom ist die Luftnot (133). Die Schwankungsbreite bei der Angabe von Symptomen ist mit den in der Literatur dargestellten Verhältnissen vergleichbar, wobei in der vorliegenden Erhebung die geringe Anzahl von Patienten mit einem Stadium III und IV eine Rolle spielen dürfte. Eine Diagnosestellung nur auf Basis der Klinik ist in Folge der geringen subjektiv empfundenen Einschränkung der Patienten eher schwierig.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnte eine Prävalenz der COPD von 13,64% in den hausärztlichen Praxen gefunden werden. Durch eine differenzierte klinische und funktionsdiagnostische Methodik wurden 9,9% Neuerkrankungen an COPD diagnostiziert. Dieser Prozentsatz lag deutlich über den 3,73% bisher bekannten Erkrankungsfällen. Aus den Untersuchungen geht hervor, dass die COPD in den untersuchten hausärztlichen Praxen eine zu wenig gestellte Diagnose war. Die Ergebnisse entsprachen anderen, insbesondere in Deutschland erhobenen Daten über die Häufigkeit der COPD. Das Manifestationsalter der Erkrankung lag über 40 Jahre. Dies steht in Zusammenhang mit dem höheren durchschnittlichen Lebensalter der Patienten mit einer COPD von 67,55 Lebensjahren. Untersucht wurden zwei Patientenkollektive aus hausärztlichen Praxen, die sozialmedizinisch ein ähnliches Umfeld boten. So ist es erklärlich, dass keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Praxen vorlagen. Die Geschlechtsverteilung wies bei allen Patienten mit einer COPD eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts auf. Dieses war auch statistisch signifikant unterschiedlich.

Als Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD wurde der Nikotinabusus ermittelt. Es konnte eine Abhängigkeit von der Dauer der Exposition bis zur Entwicklung der COPD mit 26,27 Pack-Years gegenüber 17,96 Pack-Years bei der Vergleichsgruppe nachgewiesen werden. Das Rauchen ist ein erheblicher Risikofaktor in der Pathogenese der Erkrankung. Dies kristallisierte sich auch bei der Betrachtung beruflicher Noxen heraus. Das Ergebnis wird ebenfalls bei der Analyse der Geschlechter deutlich. In der weiblichen Gruppe war die geringere Zahl von 19,58 Pack-Years gegenüber 29,39 Pack-Years in der männlichen Gruppe ausreichend, um an einer COPD zu erkranken. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

In Berücksichtigung der Berufsanamnese ist ein Zusammenhang zur Entwicklung einer COPD bei Staubexposition mit hier 36,36% Erkrankungsfällen nachweisbar. Da sich hier Überlagerungen mit der Nikotinanamnese ergaben, waren die weiteren Untersuchungsergebnisse zum beruflichen Umfeld schwer auswertbar.

Zur Basisdiagnostik wurden die Spirometrie und anamnestische Angaben wie Husten, Auswurf und Dyspnoe zur Grundlage der Diagnose gelegt. Ein Spasmolysetest erfolgte nicht.

Die nachgewiesene höhere Prävalenz der COPD in der Studie läßt sowohl diagnostische als auch therapeutische Schlußfolgerungen zu. In dem seit 2006 eingeführtem DMP „Asthma und COPD“ seitens der Kassenärztlichen Vereinigungen ist neben der Anamnese die Spirometrie in Kombination mit einem Spasmolysetest analog den Empfehlungen der Fachgesellschaften gefordert. Zusätzlich sind in diesem Programm Schulungen für die Leistungserbringer beschrieben. Dies dürfte aus den Erfahrungen dieser Erhebung zu einer Verbesserung der Diagnostik führen.

Therapeutisch stellte sich ein hoher Prozentsatz nicht leitliniengerechter versorgter Patienten dar. Eine stadiengerechte Medikation lag nur bei ca. 1/4 der Patienten vor. Es waren sowohl mangelnde medikamentöse Behandlungen als auch Übermedikationen nachweisbar.

Die anamnestisch erhobenen Symptome bei einer COPD haben einen hohen hinweisenden Stellenwert. In der Einzelbetrachtung betrafen die Angaben vor allem die höheren Stadien, so dass der subjektive Leidensdruck bei den Patienten nur gering ist. Dies führt erst spät zu einer entsprechenden Arztvorstellung. Daraus erklären sich auch die neu nachgewiesenen höheren Stadien.

Nach den vorliegenden Daten handelt es sich bei der COPD um eine mangelnd diagnostizierte Erkrankung des höheren Lebensalters, für die ein langjähriger Nikotinabusus ein wesentlicher Risikofaktor ist. Die weibliche Bevölkerung scheint dabei für die schädigende Wirkung der Noxe empfänglicher zu sein.

Das heterogene Bild der Symptome, verbunden mit einer geringen subjektiven Empfindung erschwert die Diagnostik und dürfte für die geringe Diagnosestellung mit verantwortlich sein.

Die Behandlung der Patienten ist nicht immer zufriedenstellend. Eine Berücksichtigung nationaler Leitlinien wäre zukunftsweisend. Inwieweit das Disease Management Programm der Kassenärztlichen Vereinigungen in Deutschland eine Verbesserung der Diagnostik und Versorgung mit sich bringt, bleibt abzuwarten.

6. Literaturverzeichnis

1. American Association for Respiratory Care (2006) Confronting COPD in America: Executive Summary.
2. American Thoracic Society and European Respiratory Society (2004) Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD.
3. Arinir U et al. (2009) Zur Genetik der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung. *Pneumologie* 63:41-48
4. Barnes PJ (2005) Theophylline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2:334-339
5. Baur X (2006) Obstruktive Atemwegserkrankungen durch Beruf und Arbeitswelt. *Deutsche Medizinische Wochenzeitschrift* 131:2705-2706
6. Bednarek M et al. (2008) J: Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 63:402-407
7. Bodner KM et al. (2001) A Longitudinal Study of Respiratory Health on Toluene Diisocyanate Production Workers. *J Occup Environ Med* 43:(10) 890-897
8. Boschetto P et al. (2006) Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology I: II*
9. Brehm JM, Celedon JC (2008) Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Hispanics. *Am J Respir Crit Care Med* 177:473-478
10. Britton JR, Weiss ST (1998) Passive smoking and risk of adult asthma and COPD: an update. *Thorax* 53:381-387
11. Brown DM, Donaldson K (1996) Wool and grain dusts stimulate TNF secretion by alveolar macrophages in vitro. *Occup Environ Med* 53:387-393
12. Buist AS et al. (2007) International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population based prevalence study. *Lancet* 370 (9589):741-750
13. Burge PS (1994) Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 7:1032-1034
14. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD (1977) Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 115(2):195-205
15. Caballero A et al (2008) Prevalence of COPD in Five Colombian Cities Situated at Low, Medium, and High Altitude (PREPOCOL Study): *Chest* 133:343-349
16. Calvert GM et al. (1991) Evaluation of Chronic Bronchitis, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Ventilatory Function Among workers Exposed to 2,3,7,8-Tetrachlorobenzo-p-dioxin: *Am Rev Respir Dis* 144(6):1302-1306

17. Casaburi R et al. (2005) Improvement in Exercise Tolerance With the Combination of Tiotropium and Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD. *Chest* 127(3):809-817
18. Celli BR et al. (2004) The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 350:1005-1012
19. Chen Y, Horne SL, Dosman JA (1991) Increased susceptibility to lung dysfunction in female smokers. *Am Rev Respir Dis* 143(6):1224-1230
20. Cheng SL et al. (2004) Genetic polymorphism of epoxide hydrolase and glutathione S-transferase in COPD. *Eur Respir J* 23(6):818-824
21. Clancy L, Goodman P, Sinclair H, Dockery DW (2002) Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: an intervention study. *Lancet* 360(9341):1210-1214
22. Clark RL et al. (2003) A 17-year epidemiological study on changes in lung function on toluene diisocyanate foam workers. *Int Arch Occup Environ Health* 76(4):295-301
23. Connett JE et al. (2003) Changes in Smoking Status Affect Women More than Men: Results of the Lung Health Study. *Am J Epidemiol* 157:973-979
24. Consensus Conference Report (1999) Clinical Indications for Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Chronic Respiratory Failure Due to Restrictive Lung Disease, COPD, and Nocturnal Hypoventilation. *Chest* 116:521-534
25. Cote C et al. (2009) Faster onset of action of formoterol versus salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 22:44-49
26. Cote CG, Celli BR (2005) Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 26:630-636
27. de Boer WI et al. (1998) Transforming growth factor beta1 and recruitment of macrophages and mast cells in airways in chronic pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1951-1957
28. de Torres JP et al. (2006) Gender and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in High-Risk Smokers. *Respiration* 73:306-310
29. Downs SH et al. (2005) Accelerated decline in lung function in smoking women with airway obstruction: SALPADIA 2 cohort study. *Respiratory Research* 6:45 doi:10.1186/1465-9921-6-45
30. Ekberg-Aronson M et al. (2005) Mortality in GOLD Stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respiratory Research* 6:98

31. Eller J et al. (1998) Infective Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Chest* 113:1542-1548
32. Firley N, Lamprecht B, Schirnhofner L, Kaiser B, Studnicka M (2007) Die Prävalenz der COPD in Österreich – die erwartete Entwicklung bis 2020. *Wiener klinische Wochenzeitschrift* 119:513-518
33. Frith PA, Cafarella PA, Duffy JM (2008) Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major personal and public health burden in Australia. *Australian and New Zealand journal of public health* 32:139-141
34. Funk GC et al. (2009) BODE index versus GOLD classification for explaining anxious and depressive symptoms in patients with COPD – a cross sectional study. *Respiratory research* 10 doi:10.1186/1465-9921-10-1
35. Geldmacher H et al. (2008) Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland – Ergebnisse der BOLD-Studie. *Deutsche Medizinische Wochenzeitschrift* 133:2609-2614
36. Gingter C, Wilm S, Abholz HH (2008) Is COPD a rare disease? Prevalence and identification rates in smokers aged 40 years and over within general practice in Germany. *Family practice* 26:3-9
37. Girdler-Brown BV, White NW, Ehrlich RI, Churchyard GJ (2008) The Burden of Silicosis, Pulmonary Tuberculosis and COPD Among Former Basotho Goldminers. *Am J Ind Med* 51:640- 647
38. GOLD-Initiative (2008) Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Updated 2008
39. Groneberg DA, Chung KF (2004) Models of chronic obstructive pulmonary disease: *Respiratory Research* 5:18
40. Groneberg DA, Pleimes D, Golpon H, Welte T (2006) COPD - die chronisch obstruktive Lungenerkrankung und ihre Auswirkungen auf den Organismus. *Versicherungsmedizin* 58:116-119
41. Gunen H et.al. (2008) Prevalence of COPD: first epidemiology study of a large region in Turkey. *European journal of internal medicine* 19:499-504
42. Hardie JA et al (2002) Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 20:1117–1122
43. Harju T et al. (2008) Glutathione S-transferase in lung and sputum specimens, effects of smoking and COPD severity. *Respiratory research* 9:80
44. Hasday JD et al (1994) Dysregulation of airway cytokine expression in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 150:54-58

45. Hedman J, Kaprio J, Pousa T, Nieminen MM (1999) Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study: *International Journal Of Epidemiology* 28:717-722
46. Hirano K et al. (2001) Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 gene polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 18:748-752
47. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G (2002) Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Employment by Industry and Occupation in the US Population: A Study of Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 156:738-746
48. Hogg JC et al. (2004) The Nature of Small-Airway Obstruction in Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 350:2645-2653
49. Hogg JC (1999) Childhood Viral Infection and the Pathogenesis of Asthma and Chronic Obstructive Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 160:26-28
50. Hogg JC (2000) Latent Adenoviral Infection in The Pathogenesis of Emphysema. *Chest* 117:282-285
51. Hu G et. al. (2008) Association between polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase and COPD: results from meta-analysis. *Respirology* 13(6):837-850
52. Hurd S (2005) Global Impact Of COPD. *Experimental Lung Research* 31:57-62
53. Imboden M et. al. (2007) Glutathione S-transferase genotypes modify lung function decline in the general population: SAPALDIA cohort study. *Respiratory research* 8:2
54. Ito K et al. (2005) Decreased Histone Deacetylase Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 352;19:1967-1976
55. Jindal SK et al. (2006) A Multicentric Study on Epidemiology of Chronic Pulmonary Disease and its Relationship with Tobacco Smoking an Environmental Tobacco Smoke Exposure: *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Siences* 48:23-29
56. Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt (2006) DMP Asthma und COPD.
57. Kerstjens HAM (2004) The GOLD Classification Has Not Advanced Understanding of COPD. *Am J Of Res and Crit Care Med* 170:212-213
58. Kim DS et al. (2005) Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Korea. *Am J Respir Crit Care Med* 172:842-847
59. Kirsten DK, Wegner RE, Jörres RA, Magnussen H (1993) Effects of theophylline withdrawal in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 104:1101-1107

60. Koczulla R et al (2008) Das Deutsche Register für Personen mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel – eine Ressource für die Versorgungsforschung. *Pneumologie* 62:655-658
61. Konietzko N, Fabel H (2001) *Weißbuch Lunge*. Georg Thieme Verlag
62. Lacasse Y, Brooks D, Goldstein RS (1999) Trends in the Epidemiology of COPD in Canada, 1980-1995. *Chest* 116:306-313
63. Laperre TS et al. (2004) Dissociation of Lung Function and Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 170:499-504
64. Leggett RJ et al. (1976) Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Thorax* 31:414-418
65. Lien HH et al. (2008) Effects of smoking and solid fuel use on COPD, lung cancer and tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factor, modelling study. *Lancet* 372(9648):1473-1483
66. Lin K, Watkins B, Johnson T, Rodriguez JA, Barton MB (2008) Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Annals of Internal Medicine* 148:535-543
67. Lindbergh A et al. (2005) Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease according to BTS, ERS, GOLD and ATS Criteria in Relation to Doctor's Diagnosis, Symptoms, Age, Gender, and Smoking Habits. *Respiration* 72:471-479
68. Lindbergh A et al. (2006) Seven-Year Cumulative Incidence of COPD in an Age-Stratified General Population Sample: *Chest* 129:879-885
69. Liu Y et al. (2008) Outdoor and indoor air pollution and COPD-related diseases in high- and low-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 12:115-127
70. Lockey JE et al. (1998) Longitudinal Estimates of Pulmonary Function in Refractory Ceramic Fiber Manufacturing Workers. *AM J Respir Crit Care Med* 157:1226-1233
71. Lomas DA, Silverman EK (2001) The genetics of chronic pulmonary disease. *Respiratory Research* 2:20-26
72. Magnussen et al. (2007) *Leitlinie zur Langzeit-Sauerstofftherapie*. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
73. Mannino DM, Buist AS (2007) Global Burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 370(9589):765-773
74. Mannino DM, Braman S (2007) The Epidemiology and Economics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 4:502-506

75. Mapel D, Chen JC, George D, Halbert RJ (2004) The Cost Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease And Its Effects On Managed Care. *Managed Care Interface* April:61-66
76. Meijers JMM, Swaen GMH, Slangen JJM (1997) Mortality of Dutch coal miners in relation to pneumonconiosis, chronic obstructive pulmonary disease, and lung function. *Occup Environ Med* 54:708-713
77. Menezes AMB et al. (2005) Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 366:1875-1881
78. Methvin JN, Mannino DM, Casey BR (2009) COPD Prevalence in Southeastern Kentucky – The Burden of Lung Disease Study. *Chest* 135:102-107
79. Minai OA, Benditt J, Martinez FJ (2008) Natural History of Emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 5:468-474
80. Murray CJL, Lopez AD (1997) Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1436-1442
81. Murray JL, Lopez AD (1997) Alternative projection of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1498-1504
82. Murtagh E et al. (2005) The prevalence of obstructive lung disease in a general population sample: The NICECOPD study. *European Journal of Epidemiology* 20:443-453
83. Mwaeselage J, Bratveit M, Moen BE, Mashalla Y (2005) Respiratory symptoms and chronic obstructive pulmonary disease among cement factory workers. *Scandinavian journal of work, environment & health* 31:316-323
84. Nathell L, Nathell M, Malmberg P, Larsson K (2007) COPD Diagnosis related to different guidelines and spirometry techniques. *Respiratory Research* 8:89
85. National Health Interview Survey (2006) Lung Diseases. Report 2006
86. National Institute for Clinical Excellence (2004) Chronic obstructive pulmonary disease – Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Clinical Guideline* 12 February 2004
87. Nazir SA., Al-Hamed MM, Erbland ML (2007) Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Older Patient. *Clinics in chest medicine* 28:703-715
88. Niewoehner DE et al. (2005) Prevention of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Tiotropium, a Once-Daily Inhaled Anticholinergic Bronchodilator. *Annals of Internal Medicine* 143:317-326
89. Nowak D et al. (2004) Krankheitskosten von COPD in Deutschland. *Pneumologie* 58:837-844

90. Nowak D et al. (2005) Epidemiology and Health Economics of COPD Across Europe. *Treat Resp. Med* 4 (6):381-394
91. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Make B, Magnussen H (2004) Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 23:832-840
92. O'Donnell R, Breen D, Wilson S, Djukanovic R (2006) Inflammatory cells in airways in COPD. *Thorax* 61:448-454
93. O'Shaughnessy TC et al. (1997) Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 155(3):852-857
94. Oswald-Mammosser M (1995) Prognostic Factors in COPD Patients Receiving Long-term Oxygen Therapy. *Chest* 107:1193-1198
95. Pelletier-Fleury N, Lanoe JL, Fleury B, Fardeau M (1996) The Cost of Treating COPD Patients With Long-term Oxygen Therapy in a French Population. *Chest* 110:411-416
96. Pena VS et al. (2000) Geographic Variation in Prevalence and Underdiagnosis of COPD: Results of the IBERPOC Multicentre Epidemiological Study. *Chest* 118:981-989
97. Perez-Padilla R et al. (2009) Can a normal peak expiratory flow exclude severe chronic obstructive pulmonary disease? *Int J Tuberc Lung Dis* 13:387-393
98. Pfeifer M (2006) COPD – nichtmedikamentöse Therapie. *Medizinische Klinik* 101:293-300
99. Poller W et al. (1993) A Leucine-to-Proline Substitution Causes a Defective α^1 -Antichymotrypsin Allele Associated with Familial Obstructive Lung Disease. *Genomics* 17(3):740-743
100. Puhan MA et al. (2007) Exacerbations of chronic pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respiratory Research* 8:30
101. Puhan MA et al. (2009) Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Medicine* 2009, 7:2:doi:10.1186/1741-7015-7-2
102. Rahman I, MacNee W (1998) Role of transcription factors in inflammatory lung diseases. *Thorax* 53:601-602
103. Rennard SI (1999) Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 160:12-16

104. Rennard S et al. (2002) Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 20:799-805
105. Report (2003) COPD in Deutschland: *Krankenpflege Journal* 41:158-161
106. Ries AL et al. (2007) Pulmonary Rehabilitation. *Chest* 131:4-42
107. Rohde G et al. (2003) Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 58:37-42
108. Rohde G (2008) Der Einfluss von Luftverschmutzung und Klimawandel auf Lungenerkrankungen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 133:733-736
109. Rychlik R et al. (2001) Zur sozioökonomischen Relevanz akuter Exacerbationen der chronischen Bronchitis in der Bundesrepublik Deutschland. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 126(13):353-359
110. Sakao S et al. (2001) Association of tumor necrosis factor alpha gene promotor polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163(2):420-422
111. Schachter EN et al. (2009) Gender and respiratory findings in workers occupationally exposed to organic aerosols: A metaanalysis of 12 cross-sectional studies. *Environmental Health* 8:1:doi: 10.1186/1476-069X-8-1
112. Schikowski T et al. (2005) Long-term air pollution and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respiratory Research* 6:152
113. Schirnhöfer L et al. (2007) COPD Prevalence in Salzburg, Austria – Results From the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 131:29-36
114. Schols AMWJ et al. (2001) Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 17:337-342
115. Seemungal TAR et al. (2000) Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 16:677-683
116. Seemungal TAR et al. (2000) Time Course and Recovery of Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1608-1603
117. Siama K (2008) Global perspective on tobacco control. Part I. The global state of the tobacco epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis* 12:3-7
118. Sims WM et al. (2008) Chronic obstructive pulmonary disease and inhaled steroids alter surfactant protein D (SP-D) levels: a cross sectional study. *Respiratory Research* 9:13:doi: 10.1186/1465-9921-9-13

119. Song G et al. (2008) Diurnal range as a novel risk factor for COPD death. *Respirology* 13:066-1069
120. Stallberg B et al. (2009) Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD: a double blind, randomised, non inferiority, parallel group, multicentre study. *Respiratory Research* 10:11
121. Stav D, Raz M (2007) Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease among Smokers Aged 45 and Up in Israel. *The Israel Medical Association Journal* 9:800-802
122. Sunyer J (2001) Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Eur Respir J* 17:1024-1033
123. Szafranski W et al. (2003) Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 21:74-81
124. Talamo C et al (2007) Diagnostic Labeling of COPD in Five Latin American Cities. *Chest* 131:60-67
125. Tan WC, Ng TP (2008) COPD in Asia: Where East Meets West. *Chest* 133:517-527
126. Tarjan E, Magyar P, Vaczi Z, Lantos A, Vaszar L: (1994) Longitudinal lung function study in heterozygous PIMZ phenotype subjects. *Eur Respir J* 7:2199-2204
127. Tashkin DP et al. (2008) A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 359(15):1543-1554
128. Tirimanna PRS et al. (1996) Prevalence of Asthma and COPD in general practice in 1992: Has it changed since 1977?. *British Journal of General Practice* 46:277-281
129. Tommaso C et al. (2002) Effect of Lung Volume Reduction Surgery for Severe Emphysema on Right Ventricular Function. *Am J Respir Crit Care Med* 165:489-494
130. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute (2003) Chronic obstructive pulmonary disease data fact sheet: NIH Publication No. 03-5229
131. Viegi G et al. (2000) Prevalence of Airways Obstruction in a General Population. *Chest* 117:339-345
132. Viegi G et al. (2001) Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respiration* 68:4-19
133. Viegi G et al. (2007) Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 30:993-1013

134. Vogelmeier C et al.: Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Georg Thieme Verlag (2007)
135. Watz H, Bitter-Sauermann S, Kannies F, Magnussen H (2006) COPD-pharmakologische Basisbehandlung und Zukunft der antiinflammatorischen Therapie: Medizinische Klinik 101:283-292
136. Weitzenblum E, Kessler R, Oswald M, Fraise P (1994) Medical treatment of pulmonary hypertension in chronic lung disease. Eur Respir J 7:148-152
137. World Health Organisation: The World Health Report 2000. WHO (2000)
138. World Health Organisation: GARD Book 2007. WHO (2007) 12-31
139. Yamada N et al. (2000) Microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to emphysema. Am J Hum Genet 66(1):187-195
140. Yao PL, Tsai MF, Lin YC, Wang CH, Liao WY, Chen JJW, Yang PC (2005) Global expression profiling of theophylline response genes in macrophages: evidence of airway anti-inflammatory regulation. Respiratory Research 6:89
141. Yim JJ et al. (2000) Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: combined analysis of polymorphic genotypes for microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase M1 and T1. Thorax 55 (2):121-125
142. Yin P et al. (2007) Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. Lancet 370(9589):751-757
143. Young RP et al. (2006) Functional variants of antioxidant genes in smokers with COPD and in those with normal lung function. Thorax 61:394-399
144. Zidzik J et al. (2008) Glutathione S-transferase and microsomal epoxide hydrolase gene polymorphisms and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Slovak population. Croatian medical journal 49:182-191
145. ZuWallack R (2007) The Nonpharmacologic Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc 4:549-553

7. Thesen zur Dissertation

Untersuchungen zur Prävalenz der COPD in hausärztlichen Praxen

1. Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit der Prävalenz der COPD in hausärztlichen Praxen. Es wurden 616 Patienten in zwei territorial unterschiedlich gelegenen Praxen untersucht. Als Ergebnis stellt sich eine Häufigkeit der COPD von 13,64% dar. Dies entspricht auch internationalen Untersuchungen, insbesondere der BOLD-Studie in Deutschland.
2. Bisher waren nur 3,73% COPD-Erkrankungen in beiden Praxen bekannt. Dieser geringe Prozentsatz zeigt, dass die Erkrankung diagnostisch bisher vernachlässigt ist.
3. Nach der GOLD-Initiative wird in der Basisdiagnostik bei entsprechenden Symptomen eine Spirometrie mit einem anschließenden Bronchodilatortest empfohlen. Für eine COPD besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit bei Auftreten der Symptome Husten, Auswurf und Luftnot. Eine Orthopnoe gehört nicht zur COPD.
4. Die COPD ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters mit einer altersabhängigen Verschiebung in höhere Stadien nach GOLD. Das männliche Geschlecht ist bevorzugt befallen, ohne das eine sichere genetische Grundlage in der Literatur zu finden ist.
5. Der Nikotinabusus hat einen wesentlichen Einfluss auf die Manifestation einer COPD. Nachgewiesen wurde, dass ein intensiver Tabakkonsum eine COPD statistisch vermehrt ausbildet. Nikotinabhängige weibliche Personen haben bei kürzerer Dauer des Abusus ein höheres Risiko an einer COPD zu erkranken (weiblich: 19 Pack-Years versus männlich: 29 Pack-Years). Eine Beendigung des Rauchens bewirkt eine Minimierung des Risikos der Entwicklung einer COPD.
6. Ein Zusammenhang zwischen der Entstehung einer COPD und einer beruflichen Exposition konnte nachgewiesen werden. In 36% der Patienten mit einer Staubexposition lag eine COPD vor. Andere berufliche Expositionen ließen sich im Einzelnen nicht in Verbindung mit der Entstehung der Erkrankung bringen. Dies war vor allem durch die Überlagerung mit einer Nikotinanamnese erschwert.
7. Die Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit einer bereits bekannten COPD zum Großteil nicht nach den Empfehlungen der GOLD-Initiative oder der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin behandelt wurden. Die bisher nicht bekannten Patienten mit einer COPD hatten keine entsprechende Therapie.

Lebenslauf

Name: Ralph Stephan

Geburtsdatum: 08.06.1968

Geburtsort: Merseburg

Staatsangehörigkeit: Bundesrepublik Deutschland

Adresse: Merseburger Str. 144, 06237 Leuna

Schulbildung: 1974 - 1984 Oberschule in Leuna
1984 - 1986 Erweiterte Oberschule in Merseburg
Abitur 1986

Vorpraktikum: September/ Oktober 1986 Chirurgische Abteilung des
Carl-von-Basedow Krankenhauses Merseburg

Studium: September 1989 - September 1995 an der Martin-Luther-
Universität Halle
Fachrichtung Humanmedizin
Staatsexamen 1995

Berufspraxis: Oktober 1995 - März 1997 Arzt im Praktikum in der
Inneren Klinik des Carl-von-Basedow Klinikums
Merseburg

April 1997 - Mai 2003 Ausbildung zum Facharzt für
Innere Medizin am Carl-von-Basedow-Klinikum
Merseburg, Abschluß mit Prüfung im Mai 2003

Juni 2003 - März 2005 Tätigkeit in internistisch-
hausärztlicher Praxis in Leuna

April 2005 - Juni 2007 Tätigkeit als Facharzt für Innere
Medizin mit dem Ziel der Weiterbildung im Schwerpunkt
Gastroenterologie am Ev. Diakonissenkrankenhaus
Leipzig

Juni 2007 Tätigkeit als Oberarzt in der Inneren Abteilung
am DRK Krankenhaus Sondershausen

Februar 2008 Anerkennung Teilgebiet Gastroenterologie

März 2010 bis März 2011 Abteilungsleiter
Gastroenterologie am DRK Krankenhaus Sondershausen

Seit April 2011 Oberarzt am Zentrum für Innere Medizin,
Klinik für Gastroenterologie und Onkologie am Ev.
Diakonissenkrankenhaus Leipzig

Ralph Stephan

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 16 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Ralph Stephan

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und erwiesene intensive Unterstützung möchte ich mich bei Herrn CA Dr. med. Heine bedanken.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. Seufferlein für die vielen hilfreichen Hinweise zum Verfassen der Dissertation.

Auch bei den Mitarbeitern der in die Studie involvierten Praxen in Leuna und Leipzig sowie Herrn Prof. Dr. med. Möller für die Ermöglichung der Tests in seiner Inneren Klinik im Evangelischen Diakonissenkrankenhaus Leipzig möchte ich mich herzlich bedanken.