

CHRISTOPH MAYR

Diagnostik und Therapie der COPD

DIPLOMARBEIT

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Magisters an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Karl-Franzens-Universität Graz

Vorgelegt bei

Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Klaus Schweiger
Institut für Pharmazeutische Wissenschaften
Pharmazeutische Chemie

Graz, im Juni 2011

Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei allen Kollegen und Freunden bedanken, die mir bei der Verfassung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Schweiger für die Betreuung dieser Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich aber bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium der Pharmazie ermöglicht und finanziert haben.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
1 Einleitung.....	10
2 Grundlagen.....	11
2.1 Anatomie des Respirationstraktes	11
2.1.1 Form und Lage der Lunge.....	11
2.1.2 Anatomie der zuleitenden Atemwege	12
2.2 Physiologie des Respirationstraktes	14
2.2.1 Aufgaben des Respirationstraktes.....	14
2.2.2 Innervation der Atemwege	14
2.2.2.1 Bronchodilatation und -konstriktion	15
2.2.3 Gasaustausch und Blutkreislauf.....	16
2.2.3.1 Lungenperfusion	18
2.2.4 Mechanismen der Atmung	18
2.2.4.1 Regulation der Atmung.....	19
2.2.5 Parameter der Lungenfunktion.....	20
2.2.5.1 Spirometrie.....	20
3 Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung	23
3.1 Definitionen.....	23
3.1.1 Symptome.....	24
3.1.2 Schweregrade.....	25
3.1.3 Prävalenz und Mortalität.....	27
3.1.4 Risikofaktoren	28
3.1.4.1 Rauchen und Empfänglichkeit.....	29
3.1.4.2 Umwelteinflüsse und Noxen.....	31
3.1.4.3 Alpha-1-Antitrypsinmangel	34
3.2 Pathomechanismen der COPD.....	35
3.2.1 Einleitung	35
3.2.2 Unterschied COPD und Asthma bronchiale	36

3.2.2.1 Entzündungsgeschehen bei COPD	36
3.2.2.2 Entzündungsgeschehen beim Asthma bronchiale	37
3.2.3 Körper eigene Reparaturmechanismen	40
3.2.3.1 Störung der Reparaturmechanismen	41
3.2.4 Zelluläre Entzündungsmechanismen	42
3.2.4.1 Alveolarmakrophagen	43
3.2.4.2 Neutrophile Granulozyten	43
3.2.4.3 Lymphozyten	44
3.2.4.4 Epithelzellen	45
3.2.4.5 Proteasen	46
3.2.5 Antiproteasen	47
3.2.5.1 Alpha-1-Antitrypsin	47
3.2.6 Oxidantien	48
3.2.7 Genetische Disposition	49
3.3 Chronische (obstruktive) Bronchitis	50
3.3.1 Definition	50
3.3.2 Prävalenz und Risiko	50
3.3.3 Entstehung	50
3.3.4 Pathogenese	51
3.4 Lungenemphysem	52
3.4.1 Definition	52
3.4.2 Einteilung	52
3.4.3 Emphysemtypen	53
3.5 Exazerbation	54
3.5.1 Definition	54
3.5.2 Auslöser und Symptome	54
4. Diagnostik	55
4.1 Einleitung	55
4.2 Unterschied Asthma bronchiale und COPD	55
4.3 Lungenfunktionstests	56

4.3.1 Spirometrie.....	56
4.3.1.1 Pneumotachographie	56
4.3.2 Bodyplethysmographie.....	57
4.3.3 Reversibilitätstests	59
4.3.3.1 Reversibilitätstest mit Bronchodilatoren.....	59
4.3.3.2 Reversibilitätstest mit Glukokortikoiden	59
4.4 Blutgasanalyse.....	60
4.4.1 Blutgasanalyse in Ruhe.....	60
4.4.2 Blutgasanalyse unter Belastung	60
4.4.3 Diffusionskapazität	61
4.5 Bildgebende Untersuchungsmethoden	62
4.5.1 Thorax-Röntgen	62
4.5.2 Thorax-CT	62
4.6 Blutanalysen	62
4.7 Bronchialschleimanalysen	63
4.7.1 Sputumanalyse	63
4.7.2 Bronchoskopie	63
4.7.2.1 Bronchoalveoläre Lavage.....	63
4.8 Gehtests	64
4.8.1 6-Minuten-Gehtest	64
4.8.2 Shuttle-Gehtest	64
5 Therapie der COPD	65
5.1 Einleitung.....	65
5.2 Medikamentöse Basistherapie mit Bronchodilatoren.....	66
5.2.1 β_2 -Sympathomimetika	66
5.2.1.1 Wirkmechanismus.....	66
5.2.1.2 Wirkungen.....	67
5.2.1.3 Arzneistoffe, Präparate, Dosierung	68
5.2.1.4 Indikationen.....	71
5.2.1.5 Nebenwirkungen	71

5.2.1.6 Kontraindikationen	71
5.2.2 Parasympatholytika.....	72
5.2.2.1 Wirkmechanismus.....	72
5.2.2.2 Wirkungen.....	72
5.2.2.3 Arzneistoffe, Präparate, Dosierung	72
5.2.2.4 Indikationen.....	73
5.2.2.5 Nebenwirkungen	74
5.2.2.6 Kontraindikationen	74
5.2.3 Theophyllin.....	74
5.2.3.1 Wirkmechanismus.....	75
5.2.3.2 Wirkungen.....	75
5.2.3.3 Indikationen.....	75
5.2.3.4 Präparate und Dosierung	76
5.2.3.5 Nebenwirkungen	76
5.2.3.6 Kontraindikationen	77
5.2.3.7 Arzneimittel-Interaktionen.....	77
5.3 Erweiterte Therapiemaßnahmen	78
5.3.1 Alpha-1-Antitrypsin Substitution	78
5.3.1.1 Indikationen.....	78
5.3.1.2 Kontraindikationen	78
5.3.2 Therapie mit Glukokortikoiden.....	79
5.3.2.1 Wirkmechanismus.....	79
5.3.2.1 Wirkungen.....	79
5.3.2.2 Indikationen.....	80
5.3.2.3 Arzneistoffe, Präparate, Dosierung	80
5.3.2.4 Nebenwirkungen	81
5.3.2.5 Systemische Glukokortikoide	81
5.3.3 Phosphodiesterase-4-Inhibitor	81
5.3.3.1 Wirkmechanismus.....	82
5.3.3.2 Wirkungen.....	82

5.3.3.3 Indikationen.....	82
5.3.3.4 Präparate und Dosierung	83
5.3.3.5 Nebenwirkungen	83
5.3.3.6 Kontraindikationen	83
5.4 Medikamentöse Kombinationstherapie	83
5.4.1 β_2 -Sympathomimetika und Anticholinergika	83
5.4.2 β_2 -Sympathomimetika und Glukokortikoide.....	84
5.4.3 β_2 -Sympathomimetika und Theophyllin	84
5.4.4 Bronchodilatoren und Roflumilast.....	84
5.5 Nicht medikamentöse Therapie.....	85
5.5.1 Langzeitsauerstofftherapie (LOT).....	85
5.5.2 Heimbeatmung.....	85
5.5.3 Physiotherapie	86
5.5.4 Ernährungsphysiologische Maßnahmen	86
5.5.5 Trainingsprogramme	87
5.5.6 Operative Eingriffe	87
5.6 Therapie der Exazerbation.....	87
5.6.1 Schweregradabhängige Therapiemaßnahmen.....	88
5.6.1.1 Bronchodilatoren	89
5.6.1.2 Systemisch wirkende Glukokortikoide	91
5.6.1.2.1 Nebenwirkungen	92
5.6.1.3 Theophyllin.....	92
5.6.1.4 Antibiotika	93
5.6.1.4.1 Penicilline.....	93
5.6.1.4.2 Makrolide	94
5.6.1.4.3 Gyrasehemmer	94
5.6.1.4.4 Cephalosporine	95
5.7 Nikotinersatztherapie und Entwöhnung.....	96
5.7.1 Nikotinersatz	97
5.7.2 Vareniclin	97

5.7.3 Bupropion	98
5.8 Medikamentöse Zusatztherapie bei COPD	98
5.8.1 Synthetische Expektorantien (Auswahl)	98
5.8.1.1 Acetylcystein (ACC)	98
5.8.1.2 Erdostein.....	99
5.8.1.3 Ambroxol und Bromhexin	100
5.8.2 Synthetische Antitussiva	101
5.8.2.1 Pentoxyverin	101
5.8.2.2 Opiode Antitussiva	101
5.8.3 Pflanzliche Expektorantien (Auswahl)	103
5.8.3.1 Efeublätter.....	103
5.8.3.2 Primelwurzel	103
5.8.3.3 Seifenrinde und Senegawurzel.....	104
5.8.3.4 Thymiankraut	104
5.8.4 Pflanzliche Antitussiva	104
5.8.4.1 Eibischblatt/-wurzel	104
5.8.4.2 Isländisches Moos.....	105
5.8.4.3 Malvenblüten/-blätter.....	105
5.8.4.4 Sonnentaukraut.....	105
5.8.4.5 Spitzwegerichblätter/-kraut.....	105

1 Einleitung

COPD ist eine internationale Abkürzung und steht für chronic obstructive pulmonary disease. Im deutschen Sprachraum wird sie als chronisch obstruktive Lungenerkrankung bezeichnet, wobei obstruktiv für verengend steht. Ebenso korrekt, aber weniger gebräuchlich sind die Abkürzungen COLD (chronic obstructive lung disease) sowie COAD (chronic obstructive airway disease). Umgangssprachlich wird diese Erkrankung auch als Raucherlunge bezeichnet.

COPD ist die Bezeichnung für eine Gruppe von Lungenerkrankungen, die durch irreversible Atemwegsobstruktion, Husten, vermehrten Auswurf und Atemnot beschrieben werden kann und deren Verlauf progredient ist.

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, die auf der chronischen Bronchitis bzw. dem Lungenemphysem basiert, gehört wie das Asthma bronchiale zu den obstruktiven Lungenerkrankungen. Die COPD ist jedoch durch einen irreversiblen Krankheitsverlauf gekennzeichnet und somit deutlich vom Asthma bronchiale abzugrenzen, das meist eine reversible Atemwegsobstruktion aufweist.

Durch die Inhalation von Noxen wie Zigarettenrauch und diversen Stäuben kommt es zu Entzündungsreaktionen, die eine Schädigung des Bronchialsystems zur Folge haben.

Als auslösende Ursache ist in erster Linie das Zigarettenrauchen zu nennen, aber auch häufige virale Infekte, die mit einer erhöhten Schleimproduktion einhergehen und somit die Ziliertätigkeit des Respirationsepithels behindern. Ebenso stellen die zunehmende Luftverschmutzung (Feinstaub) und etwaige Expositionen am Arbeitsplatz ein erhöhtes Morbiditätsrisiko dar.^{1,2}

Die COPD betrifft in weiterer Folge aber nicht nur die Lunge und deren Funktion, sondern kann auch negative Auswirkungen auf das Herz, den Kreislauf, die Skelettmuskulatur, das Skelett, den Stoffwechsel und die Psyche haben, was wiederum sehr eng mit dem Schweregrad der COPD in Verbindung steht.³

¹ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 625

² Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 25

³ Deutsche Atemwegsliga e.V. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der COPD-Kurzfassung (2007);1

Etwa 10 bis 20 Prozent der Raucher weltweit leiden an COPD, wobei für die Entstehung sowohl die Schadstoffexposition als auch die genetische Disposition eine Rolle spielen.

Bei jenen, die bereits erkrankt sind, ist in zirka 90 Prozent der Fälle das Zigarettenrauchen der Auslöser.

Es muss festgehalten werden, dass es sich hierbei um eine Erkrankung mit steigender Prävalenz und Mortalität handelt.⁴

2 Grundlagen

2.1 Anatomie des Respirationstraktes

2.1.1 Form und Lage der Lunge

Die Lunge besteht aus dem rechten und linken Lungenflügel, wobei der rechte Flügel in 3 Lungenlappen, bestehend aus Oberlappen, Mittellappen und Unterlappen unterteilt werden kann und insgesamt 10 Segmente aufweist. Der linke Flügel hingegen besteht nur aus dem Ober- und Unterlappen und weist insgesamt 9 Segmente auf.

Die beiden Lungenflügel liegen innerhalb des Thorax, der seinerseits von der Brustwirbelsäule, den 12 Rippen und dem Brustbein gebildet wird. Sie füllen somit zu einem Teil die beiden Hälften des Brustraumes aus. Der senkrecht verlaufende Teil der Brusthöhle, der sich durch die beiden Lungenflügel ergibt, wird als Mediastinum bezeichnet und enthält, eingebettet in lockerem Bindegewebe, das Herz, den Aortenbogen, den Truncus pulmonalis, die Vena cava superior, die Luft- und Speiseröhre, sowie den Nervus vagus. Nach unten hin wird die Lunge vom Zwerchfell begrenzt.

Die beiden Lungenflügel sind jeweils von einer mit Gefäßen durchzogenen Hülle, der Pleura visceralis (Lungenfell), umgeben, die nur durch einen dünnen mit Flüssigkeit gefüllten Spalt von der Pleura parietalis (Rippenfell) getrennt ist, welche die innere Thoraxwand, das Zwerchfell und das Mediastinum überzieht. Am Hilus, dort wo die Hauptbronchien in die beiden Lungenflügel einmünden,

⁴ Pforte A (Hrsg.). COPD-Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen und Komplikationen (2002); 7

verwachsen die Pleura visceralis und -parietalis miteinander. Die sehr geringen Mengen an Pleuraflüssigkeit - etwa 10 ml reichen aus, um ein gegenseitiges Verschieben der Pleurablätter während der Inspiration und Expiration durch die Thoraxhebung und -senkung zu gewährleisten.⁵

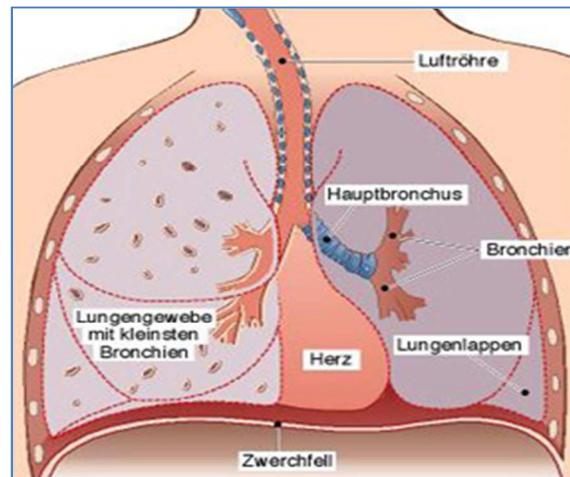


Abbildung 1: Lage der Lunge

2.1.2 Anatomie der zuleitenden Atemwege

Die Atmungsorgane können in obere und untere Atemwege unterteilt werden:

- Obere Atemwege: dazu zählen die Nasenhöhle, der Rachen und der Kehlkopf.
- Untere Atemwege: dazu zählen die Trachea, der Bronchialbaum und die Bronchioli terminales.

Der gesamte Respirationstrakt dient vordergründig dem Gasaustausch in den Alveolen. Dazu muss die Luft über die Nase beziehungsweise den Mund eingeatmet werden, um über den Pharynx (Rachen) in den Larynx (Kehlkopf) zu gelangen. Im Larynx muss die Luft eine Engstelle, die Glottis (Stimmritze), überwinden, um weiter in die Trachea (Luftröhre) strömen zu können. Diese ist eine etwa 11 Zentimeter lange und 16 Millimeter dicke, aus Bindegewebe und glatter Muskulatur bestehende Röhre, die von ihr umgreifenden Knorpelspangen stabilisiert wird.

⁵ Mutschler E, et al. Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen (2007); 297

Im Bereich des 4. bis 5. Brustwirbels teilt sich die Trachea in die beiden Hauptbronchien auf, die am Hilus in die Lungenflügel münden und sich wieder in mehrere Äste aufteilen. So kommt es, dass sich die Bronchien unter ständiger Abnahme des Durchmessers (Lumens) ungefähr 17 mal teilen, bis in den Bronchioli terminales ein Durchmesser von 0,6 Millimetern erreicht ist. Ab der ungefähr 10. Teilungsebene ist kein Knorpelgerüst mehr zu finden.

Von der 17. Verzweigungsebene weg beginnt der Gasaustausch, indem den Bronchioli terminales die Bronchioli respiratorii entwachsen, die bereits einige Alveolen (Sacculi alveolares) tragen. Ab der 20. Teilungsebene gehen aus den Bronchioli respiratorii die Ductuli alveolares (Alveolargänge) hervor, die dicht bepackt mit Alveolen sind.

Die Trachea sowie die größeren Bronchien sind aus Knorpel, Bindegewebe und glatter Muskulatur aufgebaut. Die Innenwände bestehen aus dem Respirationsepithel mit Zilien, darunter befinden sich sekretorische Drüsen. Den Bronchioli fehlen bereits Knorpel und Zilien. Das Respirationsepithel wird kontinuierlich flacher und geht schließlich in das Alveolarepithel über.^{6,7}

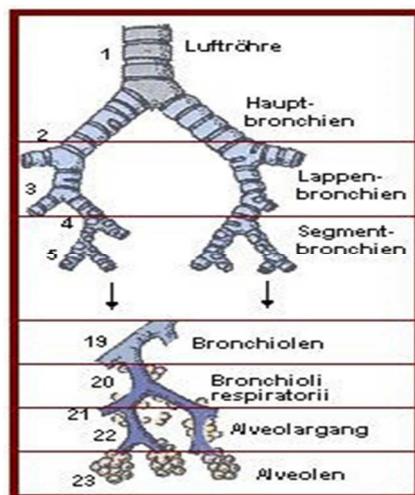


Abbildung 2: Trachea mit Bronchien

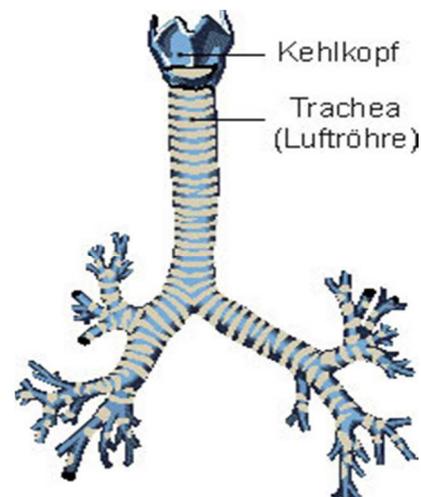


Abbildung 3: Das Bronchialsystem

⁶ Bob A, Bob K (Hrsg.). Duale Reihe-Innere Medizin (2009); 321

⁷ Mutschler E, et al. Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen (2007); 297-298

2.2 Physiologie des Respirationstraktes

2.2.1 Aufgaben des Respirationstraktes

- Die Hauptaufgabe ist wie in Punkt 2.1.2 schon erwähnt der Gasaustausch.
- Eine essentielle Aufgabe besteht auch in der Reinigung der Atemluft. Durch das Einatmen durch die Nase werden schon erste größere Partikel zurückgehalten. Deshalb kann eine häufige Inspiration durch den Mund verschiedene pathologische Folgen für den Respirationstrakt haben. Kleinere Partikel werden durch den, von Becher- und Drüsenzellen der Epithelschicht sezernierten Schleim eingebunden und durch die Tätigkeit der Zilien, die ebenfalls aus der Epithelschicht des Respirationstraktes hervorgehen mit Hilfe des Hustenreflexes in Richtung Larynx transportiert, wodurch der Schleim die Trachea verlassen kann.
- Eine weitere Aufgabe stellt die Erwärmung und Befeuchtung der Atemluft durch den Transportweg dar, sodass diese in den Alveolen bereits die Körpertemperatur erreicht.⁸

2.2.2 Innervation der Atemwege

Die Bronchien werden wie die meisten Organe des Körpers durch das vegetative Nervensystem versorgt.

Durch den Einfluss des Sympathikus werden β_2 -Rezeptoren in der glatten Bronchialmuskulatur stimuliert, wodurch es zu einer Relaxation der Bronchialmuskulatur während der Inspiration kommt. Außerdem bewirkt eine Stimulation von α_1 -Rezeptoren eine Hemmung der Schleimsekretion.

Anders herum kommt es in der Expirationsphase durch den Nervus vagus zur Stimulation von M3-Cholinorezeptoren und somit zur Kontraktion der Muskulatur und zur Sekretion von Bronchialschleim.⁹

⁸ Mutschler E, et al. Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen (2007); 299

⁹ Mutschler E, et al. Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen(2007); 298,804

2.2.2.1 Bronchodilatation und -konstriktion

Diese stellen wichtige physiologische Mechanismen der Atmung dar, wobei bei den meisten Erkrankungen des Bronchialsystems die Bronchokonstriktion eine essentielle Rolle spielt.

Bronchokonstriktion:

Über die Erregung von M3-Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur durch Acetylcholin kommt es, G_q-Protein gekoppelt, zur Aktivierung der Phospholipase C (PLC), welche Inositoltriphosphat (IP₃) durch Spaltung von Phosphatidyl-inositol-4,5-bisphosphat freisetzt. IP₃ ist ein Agonist am gleichnamigen Rezeptor und führt so zur Ca²⁺-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR). Da das SR in der glatten Muskelzelle aber nur sehr schwach ausgeprägt ist, muss Ca²⁺ vorwiegend vom Extrazellularraum in die Muskelzelle einströmen. Das geschieht durch:

- Aktionspotential-vermittelte Depolarisation von L-Typ Ca²⁺ Kanälen der Zellmembran.
- Stimulation und Öffnung von rezeptorgesteuerten Ca²⁺ Kanälen.
- Mechanische Dehnung von Ca²⁺ Kanälen.

Durch die gesteigerte intrazelluläre Ca²⁺ Konzentration kommt es zur Bindung von Ca²⁺ an Calmodulin (Cam), was zur Aktivierung der Myosinleichtkettenkinase (MLKK) und zur anschließenden Phosphorylierung von Myosin führt. Durch das Umlappen der Myosinköpfe kommt es zur Querverschiebung von Aktin und Myosinfilamenten gegeneinander, was schließlich zur Kontraktion führt.

Bronchodilatation:

Durch die Stimulation von β₂-Rezeptoren der Zellmembran kommt es, G_s gekoppelt zur Aktivierung der Adenylatcyclase (AC), wodurch die Konzentration von intrazellulärem cAMP steigt, das die Proteinkinase A (PKA) aktiviert. Dadurch kommt es zur Inaktivierung der MLKK und zum Auswärtstransport von Kalziumionen aus der Muskelzelle beziehungsweise zur Wiederaufnahme in das SR durch folgende Mechanismen:

- Aktivierung der Ca^{2+} ATPase der Zellmembran.
- Aktivierung der Na^+/K^+ ATPase, welche die treibende Kraft für den $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ darstellt.
- Aktivierung der Ca^{2+} ATPase des SR.

Die verminderte intramuskuläre Kalziumionenkonzentration führt zur Auflösung des $\text{Ca}^{2+}/\text{Cam}$ -Komplexes und zur Aktivierung der Myosinphosphatase, was zur Dephosphorylierung der Myosinköpfe und somit zur Relaxation führt.¹⁰

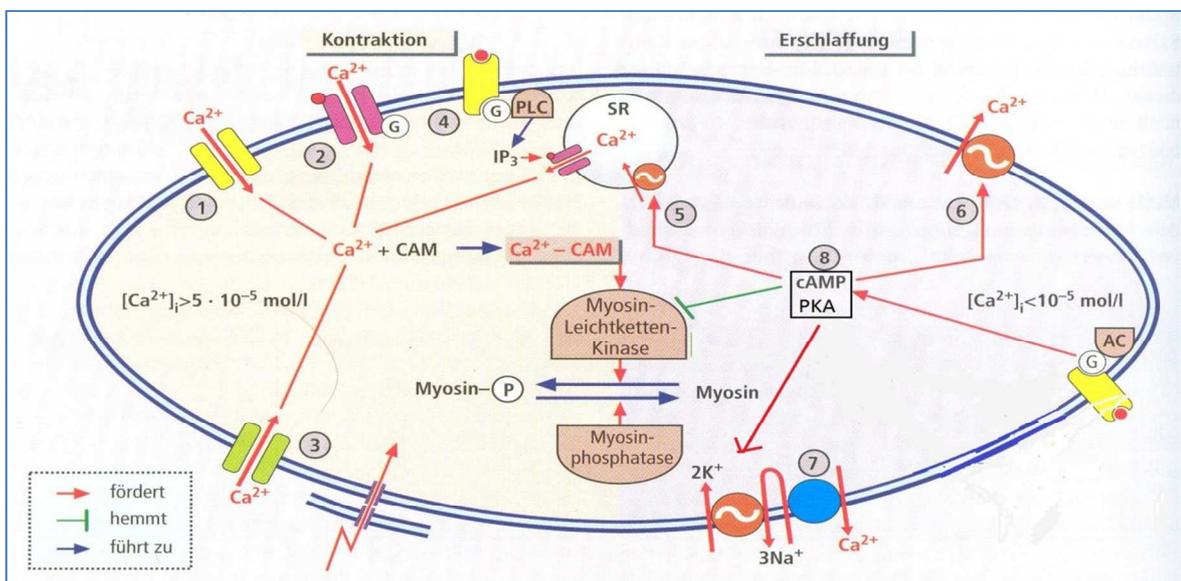


Abbildung 4: Bronchialmuskulatur

2.2.3 Gasaustausch und Blutkreislauf

Im Bereich der Alveolen findet der Austausch der Atemgase statt. Die etwa 300 Millionen Lungenbläschen weisen einen Durchmesser von 200 bis 300 μm und eine Oberfläche von bis zu 100 m^2 auf. Die Alveolarwände bestehen vorwiegend aus Pneumozyten vom Typ 1 und 2, wobei erstere etwa 95 % der Fläche abdecken und für den Gasaustausch verantwortlich sind. Zweitere sezernieren Surfactant, ein Protein-Phospholipidgemisch welches die Oberflächenspannung der Alveolen herabsetzt und sie so gegen das Kollabieren während des Ausatmens schützt.

¹⁰ Mutschler E, et al. Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen (2007); 658-659

Außerdem finden sich nahezu überall Alveolarmakrophagen, die durch Phagozytose von Fremdkörpern für die körpereigene Abwehr mit verantwortlich sind.

Sauerstoffarmes Blut gelangt vom Rechtsherz über die Pulmonalarterie in die Lunge. Dort verzweigt sich die Pulmonalarterie und bildet ein fein verteiltes, dichtes Kapillarnetz. Durch die Inspiration füllen sich die Alveolarräume mit sauerstoffreicher Atemluft, wobei O_2 durch eine etwa $1\mu\text{m}$ dicke Membran zwischen Typ1-Pneumozyten und Endothelzellen des Kapillarnetzes der Arteria pulmonalis in das sauerstoffarme Blut aufgrund einer Partialdruckdifferenz diffundiert. Vice versa diffundiert CO_2 von den Kapillaren in die Alveolen um ausgeatmet zu werden. Der Sauerstoffpartialdruck $[(PaO_2)]$ in den Alveolen ist mit 100 mmHg um 60 mmHg größer als im Kapillarblut. Hingegen ist der CO_2 -Partialdruck $[(PaCO_2)]$ der Kapillaren mit etwa 46 mmHg nur um 8 mmHg größer als der, der Alveolen. Der Diffusionskoeffizient für CO_2 ist aber 23 mal größer als jener von O_2 . Diese Tatsache lässt sich mit Hilfe des Diffusionsgesetzes nach Fick beschreiben, welches besagt, dass die Menge des diffundierten Stoffes proportional der Oberfläche und der Dicke der Membran ist.

Jetzt gelangt das mit O_2 angereicherte Blut über die Vena pulmonalis zum linken Herzen, von wo es in den Körperkreislauf transportiert wird.

Damit es aber überhaupt zur Diffusion kommen kann, müssen die Mechanismen der Ventilation und der Perfusion ungestört ablaufen können, wobei man unter Ventilation die Befüllung der Alveolen mit sauerstoffreicher Atemluft versteht und Perfusion eine ausreichende Durchblutung der Kapillaren während der Inspiration bedeutet.^{11,12}

¹¹ Mutschler E, et al. Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen (2007); 299, 305,309

¹² Bob A, Bob K (Hrsg.). Duale Reihe-Innere Medizin (2009); 322-326

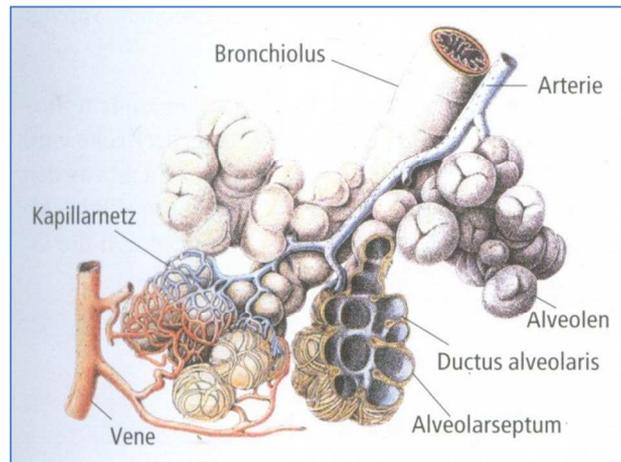


Abbildung 5: Alveolen

2.2.3.1 Lungenperfusion

Die Lunge selbst wird mit Blut aus dem großen Kreislauf versorgt. Der Gasaustausch erfolgt aber nur über die Gefäße des kleinen Kreislaufes, der auch als Niederdrucksystem bezeichnet wird und gegenüber dem Hochdrucksystem nur einen sehr geringen Strömungswiderstand aufweist.¹³

2.2.4 Mechanismen der Atmung

Die rhythmische Atemtätigkeit mit einer Ruhefrequenz von etwa 16 Zügen pro Minute beim Erwachsenen geht auf die synchrone Erweiterung und Verengung des Brustraumes zurück.

Das aktive Einströmen der Luft in die Lungen während der Inspiration kann nur dann erfolgen, wenn die glatte Muskulatur des Zwerchfelles kontrahiert, dieses somit abflacht und es dadurch zu einer Erweiterung des intrathorakalen Volumens kommt. Gleichzeitig kommt es zur Kontraktion der äußeren Zwischenrippenmuskulatur, wodurch sich auch der Rippenbogen nach vorne ausdehnt. Durch diese Mechanismen kann das Lungenvolumen expandieren, wobei der intrapulmonale Druck gegenüber dem atmosphärischen Druck abnimmt und so die sauerstoffreiche Luft bis in die Alveolen vordringen kann.

¹³ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 607

Die Expiration von kohlendioxidreicher Luft läuft unter Kontraktion des intrathorakalen Raumes weitgehend passiv ab.¹⁴

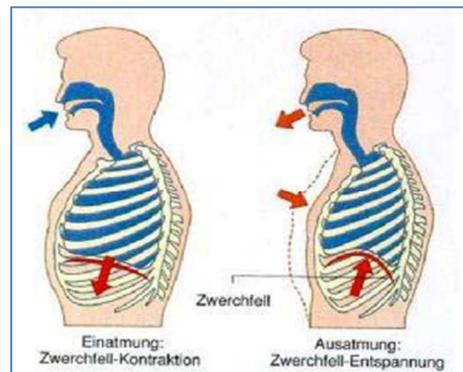


Abbildung 6: Atembewegung

2.2.4.1 Regulation der Atmung

Das Atemzentrum liegt in der Medulla oblongata, von wo aus die Frequenz, aber auch die Tiefe der rhythmischen Atemzüge durch neuronale Aktivitäten gesteuert werden.

Wichtige Parameter für die Modulation der Atemtätigkeit stellen der O_2 und CO_2 Partialdruck und der pH-Wert dar.

Eine Veränderung des $Pa(CO_2)$ und des pH-Wertes wird über afferente Fasern direkt in die Medulla oblongata, dem zentralen Stellglied, geleitet, von wo aus eine Korrektur des Ist-Wertes zum Sollwert vorgenommen wird. Ist der $Pa(CO_2)$ zu hoch, so wird zur Korrektur das Atemvolumen vergrößert, beziehungsweise die Atemfrequenz bis zum Erreichen des Sollwertes angehoben.

Ebenso kann eine Anpassung des Istwertes über periphere Chemosensoren, die vor allem an der Verzweigungsstelle der Carotis und des Aortenbogens zu finden sind, erfolgen. Des Weiteren können auch Reize wie Schmerz, Kälte und Hormone wie Adrenalin zu einer Erhöhung der Atemfrequenz beitragen.¹⁵

¹⁴ Huch R, Jürgens KD. Mensch Körper Krankheit (2007); 335

¹⁵ Mutschler E, et al. Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen (2007); 314-315

2.2.5 Parameter der Lungenfunktion

Um die Funktionsfähigkeit der Lunge bzw. des gesamten Respirationstraktes zu überprüfen und um pathologische Veränderungen erkennen zu können, bedient man sich in der modernen medizinischen Analytik mehrerer (instrumentell)-diagnostischer Verfahren. Dadurch kann unter anderem das Asthma bronchiale von der COPD abgegrenzt werden.¹⁶

2.2.5.1 Spirometrie

Mit Hilfe eines Spirometers können das Atemvolumen und diagnostisch relevante Teilvolumina in einem Volumen–Zeit Diagramm dargestellt werden. Ebenso kann der Atemfluss in einem Fluss-Volumen Diagramm wiedergegeben werden. Die dabei bestimmten Volumina liegen innerhalb der Vitalkapazität und liefern keine direkte Auskunft über das Residualvolumen.

Die Messung kann mittels Glockenspirometer in einem geschlossenen System, oder in einem offenen System unter Berücksichtigung des Strömungswiderstandes erfolgen.¹⁷

Volumen-Zeit Diagramm:

Kenngrößen:

1. Vitalkapazität (VC): ist das Atemvolumen, das nach totaler Expiration maximal inspiriert werden kann.
2. Atemzugvolumen (AZV): beschreibt das Volumen der Ruheatmung.
3. Inspiratorisches Reservevolumen (IRV): ist das maximal mögliche Luftvolumen, das nach normaler Inspiration noch zusätzlich eingeatmet werden kann.
4. Expiratorisches Reservevolumen (ERV): ist das maximal mögliche Luftvolumen, das nach normaler Expiration noch zusätzlich ausgeatmet werden kann.

¹⁶ Bob A, Bob K (Hrsg.). Duale Reihe-Innere Medizin (2009); 330-332

¹⁷ Herold G, et al. Innere Medizin (2008); 303

5. Forciertes Expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV_1): ist das Luftvolumen, das nach maximaler Inspiration unter größter Anstrengung innerhalb einer Sekunde ausgeatmet werden kann.
6. Forcierte Vitalkapazität (FVC): ist das Volumen, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann.
7. Residualvolumen (RV): ist das Luftvolumen, das auch durch maximale Expiration nicht ausgeatmet werden kann und somit immer in der Lunge verbleibt.
8. Totale Lungenkapazität (TLC): sie setzt sich aus VC und RV zusammen, kann aber mittels Spirometrie nicht beschrieben werden.
9. Funktionelle Residualkapazität (FRC): setzt sich aus RV und ERV zusammen und dient der Bestimmung des Residualvolumens mittels Ganzkörperplethysmographie.¹⁸

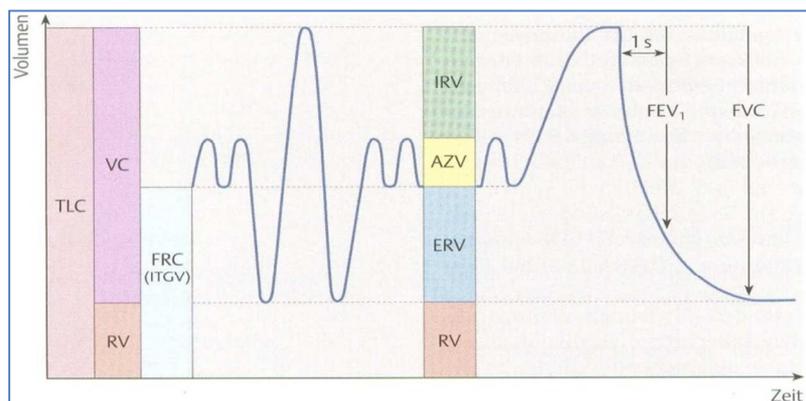


Abbildung 7: spirometrische Lungenvolumina

Fluss-Volumen Diagramm:

Kenngößen:

1. Expiratorischer Spitzenfluss = Peak flow (PEF).
2. Maximale expiratorische Atemstromstärke ($MEF_{75, 50, 25}$) bei 75, 50 und 25 % der VC.
3. Inspiratorischer Spitzenfluss (PIF).¹⁹

¹⁸ Bob A, Bob K (Hrsg.). Duale Reihe-Innere Medizin (2009); 330

¹⁹ Bob A, Bob K (Hrsg.). Duale Reihe-Innere Medizin (2009); 331

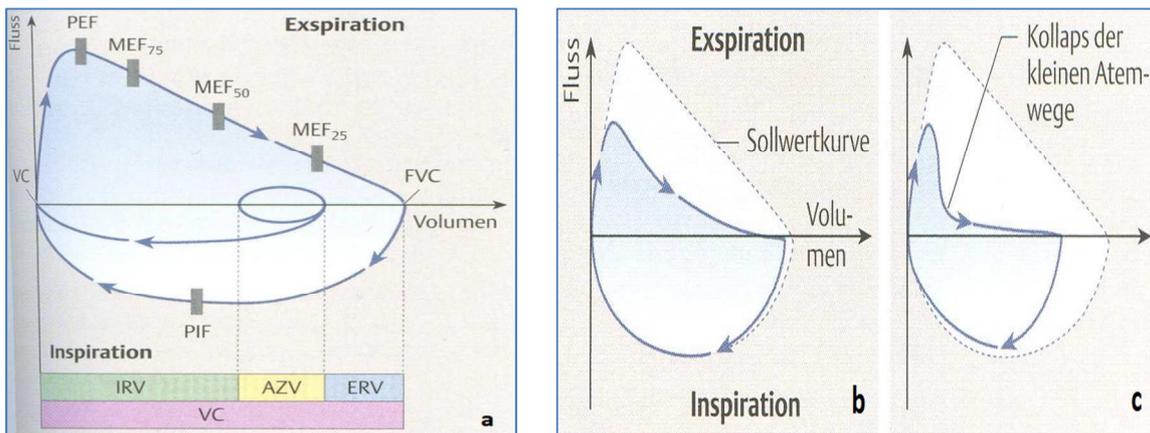


Abbildung 8: Fluss-Volumen Diagramm

Abbildung 8a zeigt die Vitalkapazität (VK) bei maximaler In- und Expiration unter normalen physiologischen Bedingungen.

In Abbildung 8b ist zu sehen, dass das Inspirationsvolumen nur gering verkleinert ist, jedoch der PEF und die MEF-Werte deutlich vermindert sind. Auch die FVC ist geringfügig verkleinert, was auf eine Zunahme des RV schließen lassen könnte. Diese Konstellation wäre für das Asthma bronchiale charakteristisch.

Die in Abbildung 8c zu erkennenden Veränderungen sind charakteristisch für die COPD, wobei auch hier der inspiratorische Fluss wenig verändert ist. Es ist jedoch eine deutliche Verminderung des PEF und der MEF-Werte festzustellen. Ebenso ist die FVC aufgrund des erhöhten RV's erniedrigt.²⁰

Der Knick in der Expirationskurve beschreibt den Kollaps der Alveolen, wie es für das Lungenemphysem typisch ist und wird auch als check valve Phänomen bezeichnet.

Bei obstruktiven Erkrankungen des Respirationstraktes sind der PEF und die drei MEF-Werte stets vermindert. Eine alleinige Verkleinerung von MEF₂₅ findet sich bei einer peripheren Obstruktion der Bronchiolen, die typischerweise bei Rauchern auftritt.

Durch die Auswertung der einzelnen Parameter und ihrer Abweichung vom Sollwert kann eine Aussage über mögliche pathologische Veränderungen getroffen werden.

²⁰ Bob A, Bob K (Hrsg.). Duale Reihe-Innere Medizin (2009); 331

Im Allgemeinen wird zur Diagnostik einer obstruktiven Ventilationsstörung immer das FEV₁ bzw. der prozentuelle Anteil des FEV₁ an der VC →(FEV₁%VC) bestimmt. Die letztere Methode wird auch als Atemstoßtest nach Tiffenau bezeichnet, mit der der Tiffenau-Index (FEV₁%VC) bestimmt werden kann.²¹

3 Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung

3.1 Definitionen

„Die COPD ist durch eine Atemwegsobstruktion charakterisiert, die nicht vollständig reversibel und progredient ist. Sie ist assoziiert mit einer abnormen Entzündungsreaktion, die durch Partikel und Gase ausgelöst und in Europa in erster Linie durch Zigarettenrauchen verursacht wird. Die COPD betrifft nicht nur die Lunge, sondern hat auch signifikante extrapulmonale Auswirkungen (Herz- und Kreislauf, Skelettmuskulatur, Skelettsystem, Psyche, Stoffwechsel), die zum Schweregrad der Erkrankung beitragen können. Abzugrenzen sind von der COPD andere Erkrankungen mit Atemwegsobstruktion: Asthma, Mukoviszidose, Bronchiektasie, Bronchiolitis obliterans, diffuse Lungenparenchymerkrankungen mit Obstruktion.“²²

Von der GOLD Initiative (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease) wird die COPD wie folgt definiert:

„Die COPD ist eine chronische Erkrankung, die durch eine zunehmende irreversible und progredient verlaufende Atemwegsobstruktion charakterisiert ist. Pathophysiologische Grundlage ist eine meist durch inhalative Noxen ausgelöste chronische pulmonale Entzündungsreaktion.“²³

Auffällig ist, dass bei dieser Definition weder das Lungenemphysem noch die chronische Bronchitis erwähnt werden.

²¹ Herold G, et al., Innere Medizin (2008); 302-303

²² Deutsche Atemwegsliga e.V., Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der COPD-Kurzfassung (2007); 1

²³ Pauwels RA, et al., Am J Respir Crit Care Med (2001); 163: 1256-1276

Die Definition der deutschen Atemwegsliga und der deutschen Gesellschaft für für Pneumologie lautet:

„Die COPD lässt sich als eine Krankheit definieren, die durch eine progrediente, nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Glukokortikoiden nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems gekennzeichnet ist.“²⁴

Die WHO-Definition der chronischen Bronchitis lautet:

„Die chronische Bronchitis ist eine Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch übermäßige Schleimproduktion im Bronchialsystem. Sie ist klinisch charakterisiert durch andauernden bzw. rezidivierenden Husten mit oder ohne Auswurf, an der Mehrzahl der Tage während mindestens drei aufeinanderfolgenden Monaten in zwei aufeinanderfolgenden Jahren.“²⁵

„Das Lungenemphysem wird pathologisch-anatomisch definiert. Es ist charakterisiert durch eine dauerhafte und irreversible Überblähung der Atemwege distal der Bronchioli terminales und begleitet von einer Destruktion der Alveolarwände ohne wesentliche Fibrose“²⁶

3.1.1 Symptome

Die COPD ist eine Erkrankung, die vor allem im 5. und 6. Lebensjahrzehnt auftritt und diagnostiziert wird, wobei bei einem Großteil der Erkrankten ein Tabakkonsum von mehr als 20 Packungsjahren vorliegt. Das würde bedeuten, dass eine Person über 20 Jahre hinweg mehr als eine Packung Zigaretten pro Tag konsumiert hat.²⁷

Die Hauptsymptome äußern sich in Form von Husten, Auswurf und Atemnot, wobei je nach Stärke der Symptomatik eine Einteilung in Schweregrade getroffen werden kann.

²⁴ Worth H, et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2002); 56:704-738

²⁵ WHO Techn Rep Ser (1961); 213: 14-19

²⁶ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 25

²⁷ Fletcher C. et al. Oxford University Press (1976)

Chronischer Husten ist häufig ein Hauptsymptom der COPD, wobei dieser zu Beginn nur am Morgen, im späteren Krankheitsverlauf aber auch unter Tags auftreten kann. Ebenso kann das Abhusten von Sputum aufgrund der vermehrten Produktion von Bronchialschleim ein Hinweis auf das Vorliegen einer COPD sein. Es kann aber auch sein, dass eine Atemwegsverengung ohne den sonst typischerweise vorhandenen Husten vorliegt. Ebenso kommt es relativ häufig vor, dass Patienten, die unter Husten mit und ohne Auswurf leiden, keine COPD entwickeln.

Um aufgrund von vorliegenden Symptomen eindeutig eine COPD diagnostizieren bzw. ausgrenzen zu können, muss stets eine Lungenfunktionsüberprüfung durchgeführt werden.²⁸

3.1.2 Schweregrade

Basierend auf der Messung von FEV_1 und FEV_1/FVC (Tiffeneau-Index) als Prozentsatz vom Sollwert nach Gabe eines Bronchodilatators, wird die COPD nach GOLD in 4 Schweregrade unterteilt. Diese Einteilung wurde auch von der deutschen Atemwegsliga und der American Thorac Society sowie von der European Respiratory Society adaptiert.^{29,30}

Schweregrad	Kriterien
I (leicht)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ $FEV_1 \geq 80\%$ Soll, $FEV_1/VC < 70\%$ ▶ mit/ohne Symptomatik (Husten, Auswurf)
II (mittel)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ $50\% \text{ Soll} \leq FEV_1 < 80\% \text{ Soll}$, $FEV_1/VC < 70\%$ ▶ mit chronischen Symptomen/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
III (schwer)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ $30\% \text{ Soll} < FEV_1 < 50\% \text{ Soll}$, $FEV_1/VC < 70\%$ ▶ mit chronischen Symptomen/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
IV (sehr schwer)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ $FEV_1 \leq 30\% \text{ Soll}$, $FEV_1/VC < 70\%$ oder ▶ $FEV_1 < 50\% \text{ Soll}$ plus chronische respiratorische Insuffizienz

Abbildung 9: Schweregrade nach GOLD

²⁸ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e5-e6

²⁹ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e8

³⁰ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 27

Beim Schweregrad IV beträgt das FEV₁ weniger als 30% des Sollwertes bzw. beim Vorliegen einer respiratorischen Insuffizienz weniger als 50%. Eine respiratorische Globalinsuffizienz liegt vor, wenn durch Behinderung der mechanischen Atemtätigkeit der alveoläre Gasaustausch gestört ist und es dadurch zu einer Hypoxämie und einer Hyperkapnie kommt.

Auch das Auftreten der Atemnot zu Beginn der Belastung ist ein typisches Charakteristikum für eine COPD des Schweregrades II bis III. Beim Asthma bronchiale hingegen tritt die Dyspnoe meist erst gegen Ende der Belastung auf.³¹

Der bis vor einigen Jahren angeführte Schweregrad 0 mit den Symptomen Husten und Auswurf als Indikator einer nicht obstruktiven chronischen Bronchitis wird nun nicht mehr miteinbezogen, da es nicht als gesichert erscheint, dass sich daraus eine COPD entwickeln muss.³²

Mit Hilfe des BODE-Score (B steht für Body-Mass-Index, O für Obstruktion, D für Dyspnoe und E für exercise capacity = Belastbarkeit), einem neu entwickelten Verfahren, lässt sich der Schweregrad der COPD durch Messung des Body-Mass-Index, der Belastbarkeit mittels 6 Minuten Gehstest und der Dyspnoe mittels MRC (= Medical Research Council) besser bestimmen als mit der Einteilung nach GOLD, da das FEV₁ die Lungenfunktion zwar gut widerspiegelt, aber keine direkten Aussagen über Dyspnoe, den Gesamtzustand und die Mortalität des Patienten zulässt. Wie in Tabelle 10 ersichtlich, ergibt sich der BODE-Score durch Addition der Punkte der einzelnen Parameter. Die so erhaltenen Werte können sogenannten Quartilen von 1 bis 4 zugeordnet werden, wodurch Rückschlüsse auf die 2- bzw. 4- Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit gezogen werden können.^{33,34}

³¹ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 27,122

³² Deutsche Atemwegsliga e.V. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der COPD-Kurzfassung (2007); 3

³³ Celli BR, et al. NEJM (2004); 350: 1005-1012

³⁴ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e1-e40

Variable	Punkte im BODE-Index				BODE-Score	Punktezahl	2-JÜWS ca. in %	4-JÜWS ca. in %
	0	1	2	3				
FEV ₁ (% _{Soll})	> 65	50-64	36-49	< 35	Quartile 1	0-2	95	82
Gehstrecke in 6 Minuten	> 350	250-349	150-249	< 149	Quartile 2	3-4	92	75
MMRC-Dyspnoe-Skala	0-1	2	3	4	Quartile 3	5-6	85	61
Body Mass Index (kg/m ²)	> 21	< 21	< 21	< 21	Quartile 4	7-10	72	22

Abbildung 10: BODE-Score

3.1.3 Prävalenz und Mortalität

Global gesehen nimmt die COPD Platz 4 auf der Liste der häufigsten Todesursachen ein, wobei laut Studien eine steigende Prävalenz von Morbidität und Mortalität zu erwarten ist, sodass sie bis zum Jahr 2020 auf Platz 3 vorrücken könnte. Nach dem DALY-Konzept (disability-adjusted life years), welches die durch eine Krankheit verlorene Lebenszeit aufgrund der Einschränkung durch eine Behinderung beschreibt, lag die COPD 1990 auf der Liste der weltweit 15 häufigsten Erkrankungen auf Platz 12.^{35,36}

Um die Prävalenz zahlenmäßig erfassen zu können bedient man sich unter anderem der bereits in vielen Ländern durchgeführten BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease) bei über 40 jährigen³⁷, welche auf der Messung der spirometrischen Größen FEV₁ und FEV₁/FVC nach Gabe eines Bronchodilatators beruht. Anschließend erfolgt die Einteilung der Schweregrade nach GOLD.

Die Auswertung der von 2004 bis 2007 durchgeführten BOLD-Studie in Salzburg mit 2000 Teilnehmern ergab bei 1258 Teilnehmern eine valide spirometrische Messung.³⁸

Bei 26,1% wurde eine COPD vom Schweregrad I oder höher diagnostiziert, bei 10,7% der Schweregrad II oder höher.³⁹

³⁵ Murray CJL, Lopez AD. Harvard University Press (1996)

³⁶ Lopez AD, Murray CJL. Nature Med (1998); 4: 1241-1243

³⁷ Buist As, et al. Rationale Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2005); 2(2): 277-283

³⁸ Studnicka M. Österreichisch Ärztezeitung-ÖAZ (2006); 5: 10.03.2006;

<http://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-5-10032006/bold-studie-copd-epidemie-droht.html>

³⁹ Schirmer L, et al. Chest (2007); 131(1): 29-36

Von den Teilnehmern waren 18,2% Raucher, 31,5% ehemalige Raucher und 50,3% die angaben, nie geraucht zu haben. Von den erkrankten Personen sind etwa gleich viele Männer wie Frauen betroffen, wobei in der Gruppe der 40 bis 60-jährigen sogar der Frauenanteil dominiert. ⁴⁰

Die Ergebnisse des internationalen Vergleiches von 12 Ländern zeigten eine Prävalenz von 11,4 bis 26,1% für den Schweregrad I und darüber und eine Prävalenz von 10,1% für den Schweregrad II und höher. Ebenso kann generell gesagt werden, dass Frauen aufgrund des steigenden Rauchverhaltens gleich häufig, in manchen Ländern auch häufiger an einer COPD erkranken als Männer. ⁴¹

Bei der in Salzburg durchgeführten Studie wurden zuvor aber nur bei 5,6% eine COPD, ein Lungenemphysem bzw. eine chronische Bronchitis diagnostiziert, wobei sich nach der Auswertung aber herausstellte, dass 26.1% bereits an einer COPD des Schweregrades I und höher litten. ⁴²

Gründe dafür könnten sein, dass viele Patienten erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung einen Arzt aufsuchen (nur die von einem Mediziner gestellte Diagnose kann in die Statistik aufgenommen werden) bzw., dass die von einem Nicht-Lungenfacharzt gestellte Diagnose falsch ist. Nicht selten kommt es vor, dass eine COPD mit dem Asthma bronchiale bzw. -cardiale verwechselt wird oder einfach als klassischer Raucherhusten abgetan wird.

Geschätzt wird, dass in Europa bei nur etwa 25% der Erkrankten die Diagnose COPD gestellt wird. ^{43,44}

3.1.4 Risikofaktoren

Mit Sicherheit gehören das Zigarettenrauchen, der Alpha-1-Antitrypsinmangel und das Einatmen von Gasen und Staub zu den Risikofaktoren. Als nicht bewiesene, aber sehr wahrscheinliche Faktoren gelten:

- Feinstaub und andere sich in der Atemluft befindlich Stäube.

⁴⁰ Studnicka M. COPD: Österreichisch Ärztezeitung-ÖAZ (2006); 5: 10.03.2006

⁴¹ Lamprecht B, Studnicka M. Wiener Klinische Wochenschrift (2007); 119(17-18): 501-502

⁴² Lamprecht B, Studnicka M. Wiener Klinische Wochenschrift (2007); 119(17-18): 501-502

⁴³ Renwick DS, Connolly MJ. Thorax (1996); 51: 520-525

⁴⁴ Siafakas NM et al. The European Respiratory Society Task Force (1995); 8: 1398-1420

- Passivrauchen
- Bronchiale Hyperreagibilität
- Virale Atemwegsinfektionen
- Alkohol
- Geschlecht, Alter, Familienanamnese
- Armut, niedriges Bildungsniveau ^{45,46,47}

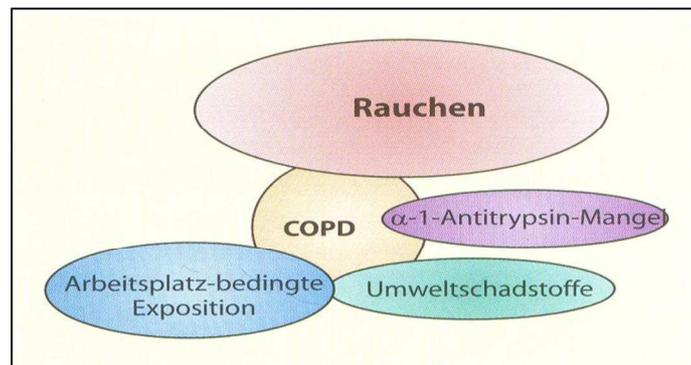


Abbildung 11: gesicherte Risikofaktoren

3.1.4.1 Rauchen und Empfänglichkeit

Mit einem Erkrankungsrisiko von 80 bis 90% zählt der Zigarettenkonsum zum Hauptverursacher der COPD. Der Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Entwicklung einer COPD ist schon sehr lange bekannt, wurde jedoch erstmals 1984 in einem Bericht des US Department of Health als eindeutig erwiesen. Ebenfalls wurde bei allen Rauchern, COPD-unabhängig im Vergleich zu Nichtrauchern eine doppelt so große Abnahme des FEV₁ mit zunehmendem Alter festgestellt. ⁴⁸

Ab dem 30. Lebensjahr wird unter physiologischen Bedingungen eine FEV₁ Abnahme von 25 bis 30 ml pro Jahr beobachtet. Bei ungefähr 17% der Raucher, die mehr als 15 Zigaretten/Tag konsumieren, kann der FEV₁ Abfall 80 ml und

⁴⁵ Buist AS, Vollmer WB. In: Murray JF, Nadel JA, (Hrsg.). Textbook of Respiratory Medicine (1994); 2nd ED,

⁴⁶ Rennard SI. Chest (1998); 113: 235-241

⁴⁷ Silverman EK, Speizer FE. Med Clin North Am (1996); 80: 501-522

⁴⁸ US Department of Health, Education and Welfare. DHHS (1984); 84-50205

darüber betragen, wobei aber lediglich bei 4% der 65 jährigen dieser Gruppe eine schwerwiegende Atemwegsverengung (FEV_1 kleiner 1,5l) vorliegt. ^{49,50}

Bei 10 bis 15% der Raucher, die 20 Jahre lang 20 Zigaretten/Tag konsumieren (20 Packungsjahre), werden erste Lungenfunktionseinschränkungen beobachtet. Bei einem Konsum von mehr als 60 Zigaretten/Tag ist bereits bei 50% der Raucher die Lungenfunktion eingeschränkt. ⁵¹

Bei rauchenden Jugendlichen ist die Zunahme des FEV_1 bis ins Erwachsenenalter im Gegensatz zu nichtrauchenden verzögert bzw. erreicht nie den Wert von Nichtrauchern. ⁵²

Aber nur 10 bis 20% aller Raucher erkranken an einer COPD, wobei ein direkter Zusammenhang zwischen der konsumierten Zigarettenmenge, der genetischen Disposition und dem FEV_1 Abfall nachweisbar ist. ⁵³

Bei den für eine COPD empfänglichen Rauchern spricht man von Suszeptivitäts- oder Empfänglichkeitsfaktoren, die durch angeborene bzw. im Laufe des Lebens erworbene Genmutationen hervorgerufen werden. Dazu zählt mit Sicherheit der sehr selten vorkommende Alpha-1-Antitrypsinmangel. ⁵⁴

Als mögliche, jedoch wissenschaftlich nicht belegbare Faktoren gelten:

- Alpha-1-Chymotrypsin Mangel: Verantwortlich dafür ist eine Punktmutation, die aber sehr selten vorkommt, wodurch der Beitrag an der COPD-Entstehung sehr unsicher ist. ⁵⁵
- TNF- α -Polymorphismus: Dadurch kommt es zur Biosynthese von TNF- α_2 , was eine vermehrte Produktion von TNF- α durch Noxen zur Folge hat. Ungefähr 10% der Menschen sind davon betroffen. Ob, und in welchem Ausmaß ein Zusammenhang mit der Entwicklung einer COPD gegeben ist, wird noch untersucht. ⁵⁶

⁴⁹ Fletcher C, Peto R. Br med J (1977); 1: 1645 -1648

⁵⁰ Clement J, van de Woestijne KP. Am Rev Respir Dis (1982);125: 553-558

⁵¹ Burrows B, et al. Am Rev Respir Dis (1977);115: 195-205

⁵² Tager IB, et al. Am Rev Respir Dis (1985); 131: 752-759

⁵³ Fletcher C, Peto R. Br med J (1977); 1: 1645 -1648

⁵⁴ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 46

⁵⁵ Poller W, et al. Genomics (1993); 17: 740-743

⁵⁶ Sakao S, et al. Am J Respir Crit Care Med (2001); 163: 420-422.

- Mikrosomale Epoxid Hydrolase: ist ein Antioxidans, welches mitunter für den Abbau freier Radikale des Zigarettenrauchs verantwortlich ist. Bei COPD Patienten wurde oft eine verminderte Aktivität nachgewiesen.⁵⁷
- Glutathion-S-Transferasen: sind Enzyme, die in den Aufbau von Antioxidantien katalytisch eingreifen. Eine genetisch bedingte Veränderung in Form eines Polymorphismus führt somit zu einem verminderten Abbau freier Radikale und wird häufiger bei Rauchern, die an einer COPD leiden, als bei Rauchern ohne COPD festgestellt.⁵⁸

3.1.4.2 Umwelteinflüsse und Noxen

- Anorganische Stäube:

Dazu zählen in erster Linie die Staubbelastung im Kohle- und Goldbergbau, aber auch die Exposition mit Asbest, Cadmium und Getreiden.

- Staub in Kohle- und Goldbergbau:

Die Folgen der Quarzstaubbelastung bei Arbeitern im Kohlebergbau sind sehr gut erforscht. Expositionszeit- und -dosisabhängig kommt es zu einer Verminderung des FEV₁ unabhängig vom Rauchverhalten und einer bereits bestehenden Silikose (Staublunge mit Neubildung von Bindegewebe).^{59,60,61} Die FEV₁ Verminderung bei Arbeitern im Goldbergbau ist unter gleichen Arbeitsbedingungen noch größer als bei Kohlebergleuten, obwohl die Staubbelastung um etwa 80% geringer ist. Ebenso ist die Mortalitätsrate bei Goldbergbauarbeitern höher als bei jenen im Kohlebergbau.^{62,63}

- Asbest:

Durch das berufsbedingte Einatmen von Asbeststaub kommt es zu Entzündungsreaktionen der Bronchien und Bronchiolen, was eine Fibrose zur Folge hat. Auch

⁵⁷ Smith CAD, Harrison DJ. Lancet (1997); 350: 630-633

⁵⁸ Yim JJ, et al. Thorax (2000); 55: 121-125

⁵⁹ <http://www.umweltlexikon-online.de/RUBsonstiges/Silikose.php> (28.03.2011)

⁶⁰ Soutar C, et al. Am Rev Respir Dis (1993); 147: 797-803

⁶¹ Meijers JMM, Swaen GMH, Slangen JJM. Occup Environ Med 1997; 54: 708-713

⁶² Cowie RL, Mabena SK. Am Rev Respir Dis (1991); 143: 80-84

⁶³ Oxman AD, et al. Am Rev Respir Dis (1993); 148: 38-48

hier ist die Expositionsdauer entscheidend. Bei Arbeitern, die dem Staub mehr als 15 Jahre ausgesetzt waren, beträgt der FEV₁-Abfall/Jahr ca. 52 ml versus ca. 24 ml/Jahr bei einer Expositionsdauer kleiner 15 Jahre. Untersuchungen zeigten, dass durch Asbest Lungenfibrosen, Pleuraplaques, Lungenkrebs und andere maligne Lungenerkrankungen hervorgerufen werden. Eine Beteiligung an der Entstehung einer COPD ist jedoch nicht nachzuweisen.⁶⁴

Untersuchungen bestätigten, dass Cadmium mit Sicherheit an der Entstehung des Lungenemphysems und der COPD beteiligt ist.⁶⁵

- Organische Stäube:

Hauptquellen sind bakterielle Verunreinigungen, Pestizide und allergisierende Substanzen wie z.B. in Pollen oder Kotstaub, durch die eine Atemwegsobstruktion hervorgerufen wird.⁶⁶ Baumwollstaub ist ein möglicher, jedoch nicht nachgewiesener Verursacher der COPD.⁶⁷

Viele dieser Stäube und Allergene verursachen eine bronchiale Hyperreagibilität wie sie beim Asthma bronchiale oder der exogenen allergischen Alveolitis vorliegt. Durch langjährige Exposition kann es zu einer Chronifizierung mit irreversibler Atemwegsobstruktion im Sinne einer COPD kommen.⁶⁸

- Schadstoffemissionen:

NO₂:

Entsteht vorwiegend durch die Verbrennung fossiler Energieträger. Üblich sind Konzentrationen von weniger als 50 ppb, im Smog sind bis zu 400 ppb möglich. Eine wesentliche Verschlechterung der Lungenfunktion kann bei COPD Patienten ab 300 ppb auftreten.^{69,70}

⁶⁴ Siracusa A, et al. Am J Ind Med (1984); 5: 315-325

⁶⁵ Davison AG, et al. Lancet (1988); 26: 663-667

⁶⁶ Chan-Yeung M, Enarson DA, Kennedy SM. Am Rev Respir Dis (1992); 145: 915-927

⁶⁷ Bouhuys A, et al. N Engl J Med (1967); 227: 170-175

⁶⁸ Mendelssohn A. The Journal of the Russian National Health Society. In: Lancet (1897); 1: 952-953

⁶⁹ Jörres R, Nowak D, Magnussen H. Außenluftschadstoffe (1998): 307-30

⁷⁰ Morrow PE, et al. Am Rev Respir Dis (1992); 145: 291-300

SO₂:

Entsteht wie NO₂ durch die Verbrennung fossiler Energieträger. Hohe Konzentrationen werden vor allem in den Wintermonaten beobachtet, wodurch COPD Patienten bzw. Asthmatiker mit einer verstärkten Atemwegsobstruktion reagieren.^{71,72}

Ozon:

Ist ein natürlicher Bestandteil der Stratosphäre, wird aber auch als bodennahes Ozon durch Spaltung von Kohlenwasserstoffen und NO_x durch UV-Licht produziert. Es besitzt eine reizende Wirkung auf die Atemwege, die durch vermehrte Produktion von Zytokinen nachgewiesen werden konnte. Ob es aber mit der COPD-Entstehung assoziiert werden kann ist unklar.⁷³

Feinstaub:

Besteht aus organischen und anorganischen Partikeln im µm Bereich und wird vor allem durch den Straßenverkehr verursacht. Partikel mit einem Durchmesser von 10 µm und weniger sind lungengängig. Je kleiner ihr Durchmesser ist, desto tiefer können sie in die Lunge eindringen. Bei einem Durchmesser von 2,5 µm gelangen sie bereits in die peripheren Lungenbereiche, ab einem Durchmesser von 0,1 µm können sie durch die Alveolarmembran ins Blut diffundieren. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Feinstaubbelastung und der COPD-Entstehung ist jedoch sehr schwer zu belegen. Sehr wahrscheinlich ist, dass die Feinstaubbelastung zu einer Verschlimmerung einer bereits bestehenden COPD beiträgt.⁷⁴

Der Zusammenhang zwischen einer Atemwegsobstruktion bzw. einer verzögerten Lungenentwicklung und der Feinstaubbelastung bei Jugendlichen konnte in einer 8 jährigen Studie nachgewiesen werden.⁷⁵ Unabhängig vom Vorliegen eines Asthma bronchiale bzw. vom Zigarettenkonsum stellte man bei 7,9% mit hoher Feinstaubexposition und bei 1,6% mit geringster Exposition ein FEV₁< 80% fest. In der Sapaldia-Studie wurde eine Assoziation zwischen der Feinstaubpartikel-

⁷¹ Jörres R, Nowak D, Magnussen H. Außenluftschadstoffe (1998): 307-30

⁷² Linn WS, et al. Am Rev Respir Dis (1983); 127: 278-83

⁷³ Torres A, et al. Am J Respir Crit Care Med (1997); 156: 728-736

⁷⁴ Gillissen A, et al. Die-chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 53-54

⁷⁵ Gauderman WJ, et al. N Engl J Med (2004); 351: 1057-1067

konzentration mit 10 µm und dem FEV₁ Abfall ermittelt werden. Pro Konzentrationserhöhung um 10 µg/m³ wurde bei Nichtrauchern eine FEV₁-Erniedrigung von 1,6% dokumentiert.⁷⁶

Seit dem Kohleheizverbot in Dublin 1990 konnte ein Rückgang der pulmonalen Todesursachen um etwa 15% beobachtet werden.⁷⁷

Eine erhöhte Konzentration von Partikeln mit einem Durchmesser von 0,1-2,5 µm kann zur vermehrten Freisetzung von neutrophilen Granulozyten aus dem Knochenmark führen.⁷⁸

Ebenso werden durch zytotoxische Effekte der Feinstaubpartikel alveolare Makrophagen aktiviert, was zu einer verminderten mukoziliären Clearance führt.⁷⁹

In vitro Untersuchungen bestätigten ebenfalls entzündliche Reaktionen, die durch Dieselruß hervorgerufen werden.⁸⁰

3.1.4.3 Alpha-1-Antitrypsinmangel

Das Enzym Alpha-1-Antitrypsin, auch Alpha-1-Proteinase-Inhibitor genannt, gehört zur Gruppe der Antiproteasen. Es wird durch Leberzellen gebildet und schützt die Lunge vor der Zerstörung durch die während Abwehrprozessen aus neutrophilen Granulozyten freigesetzten hochreaktiven Proteasen, von denen der neutrophilen Elastase die größte Bedeutung zukommt.⁸¹ Durch einen genetisch bedingten Defekt, der in den meisten Fällen in Form eines homozygoten Z-Phänotyps autosomal rezessiv (Allele beider Eltern sind defekt) vererbt wird, kommt es zu einem starken Abfall der Alpha-1-Antitrypsinkonzentration im Blut, wodurch der antiproteolytische Effekt stark vermindert ist. Ein langfristiger Alpha-1-Antitrypsinmangel ist mit Sicherheit ein Auslöser der COPD⁸², wobei in

⁷⁶ Zemp E, et al. Am J Respir Crit Care Med (1999); 159: 1257-1266

⁷⁷ ZClancey L, et al. Lancet (2002); 360: 1210-1214

⁷⁸ Tan WC, et al. Am J Respir Crit Care Med (2000); 161: 1213-1217

⁷⁹ Gillissen A, et al. Die-chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006): 53-54

⁸⁰ Fujii T, et al. Am J Respir Cell Mol Biol (2001); 25: 265-271

⁸¹ Biedermann A, Köhnlein T. Dtsch Arztebl (2006); 103(26): A1828

⁸² American Thoracic Society. AmJ Respir Crit Care Med (2003); 168: 818-900

Mitteleuropa nur 0,01-0,02% davon betroffen sind. In Deutschland betrifft das etwa 12000 Menschen.^{83,84}

3.2 Pathomechanismen der COPD

3.2.1 Einleitung

Durch inhalative Noxen kommt es zu Entzündungsreaktionen, die die gesamten Atemwege bis hin zu den Alveolen betreffen. Dabei werden die Gewebe des Respirationstraktes geschädigt, wobei aber gleichzeitig körpereigene Reparaturmechanismen induziert werden. Anfänglich kommt es zu einer glandulären Hypertrophie, was eine übermäßige Schleimproduktion zur Folge hat. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer peribronchialen Fibrose und zur Zerstörung der alveolären Strukturen.

Bei entsprechender Empfänglichkeit entwickelt sich über Jahre bis Jahrzehnte aus einer chronischen Bronchitis eine COPD.⁸⁵ Permanente Entzündungsprozesse führen durch Fibrosierung und der damit verbundenen Verengung der Atemwege zu einer irreversiblen Atemwegsobstruktion, was schließlich zur respiratorischen Insuffizienz führt. In weiterer Folge kommt es häufig zur Entstehung eines Lungenemphysems und/oder einer Rechtsherzinsuffizienz in Form eines Cor pulmonale.^{86,87}

Die auf Grund von Noxen geschädigten Zilien können den vermehrt produzierten Bronchialschleim nicht mehr effektiv abtransportieren, was eine verminderte mukoziliäre Clearance zur Folge hat.

Der Bronchialschleim ist ein guter Nährboden für Bakterien und Viren, wodurch es häufig zu Exazerbationen kommt.⁸⁸

⁸³ Konietzko N. Intensivmed (1995); 32: 261-265.

⁸⁴ Van Steenberghe W. Acta Clinica Belgica (1993); 48: 171-189.

⁸⁵ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006): 60

⁸⁶ Rennard SI. Chest (1997); 7: 206-210

⁸⁷ O'Byrne PM, Postma DS. Am J Respir Crit Care Med (1999); 159: 41-66

⁸⁸ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006): 61

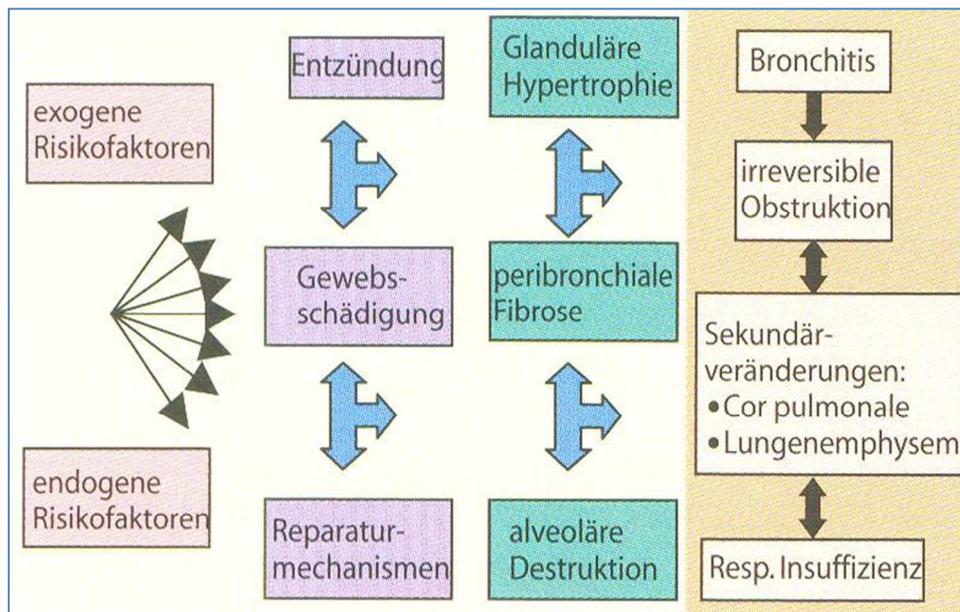


Abbildung 12: Entzündungsprozess bei der COPD

3.2.2 Unterschied COPD und Asthma bronchiale

3.2.2.1 Entzündungsgeschehen bei COPD

Durch inhalative Noxen kommt es zur Aktivierung von Makrophagen und Bronchialepithelzellen, die wiederum die Mediatoren IL-8 und Leukotrien B₄ freisetzen. Das chemotaktisch wirkende Zytokin MCP-1 (Monozyten chemotaktisches Protein-1) ist für die Aktivierung und den gezielten Transport von Makrophagen verantwortlich. Folglich synthetisieren Makrophagen und neutrophile Granulozyten verschiedene Proteasen, die, wenn sie nicht durch Antiproteasen wie z.B. Alpha-1-Antitrypsin inhibiert werden, zur vermehrten Schleimproduktion und zur Entstehung des Lungenemphysems beitragen. Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung werden von geschädigten Bronchialepithelzellen und Alveolarmakrophagen CD8⁺-Lymphozyten (T-Supressorzellen) freigesetzt, die die Entstehung des Lungenemphysems wesentlich beeinflussen.⁸⁹

IL-8 ist der wichtigste Mediator im zellulären Entzündungsgeschehen und wirkt chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten.

TNF- α bewirkt die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF κ B, der unter anderem die Transkription von IL-8 und anderer entzündungsfördernder Proteine initiiert.

⁸⁹ Barnes PJ. N Engl J Med (2000); 343: 269-280

Die gemessenen IL-8 Konzentrationen im Sputum stehen in direktem Zusammenhang mit dem Schweregrad der Erkrankung.⁹⁰

IL-8 aktiviert auch die 5-Lipoxygenase in neutrophilen Granulozyten, welche katalytisch in die Synthese von Leukotrien B₄ eingreift. Durch die chemotaktische Wirkung von LTB₄ können aber wiederum neutrophile Granulozyten und andere Mediatoren an den Entzündungsort angelockt werden.⁹¹

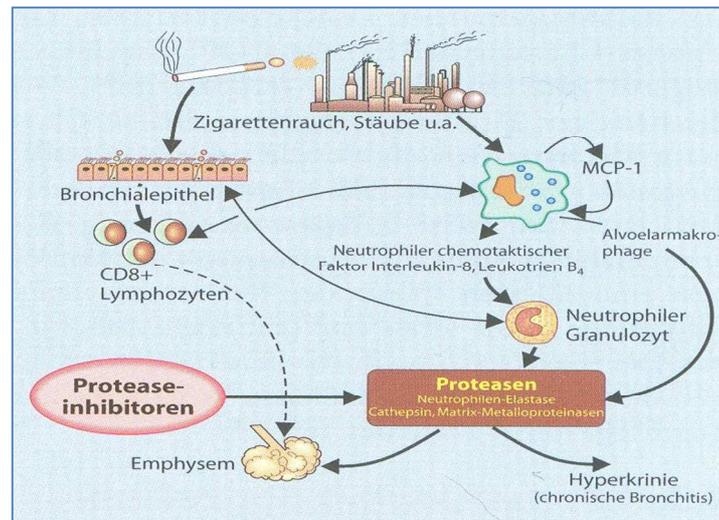


Abbildung 13: Entzündungsgeschehen bei der COPD

3.2.2.2 Entzündungsgeschehen beim Asthma bronchiale

„Asthma ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist.“⁹²

Das Bronchialasthma unterscheidet sich nicht nur in der Symptomatik, sondern auch durch andere zelluläre Entzündungsmechanismen von der COPD. Charakteristisch ist die anfallsweise auftretende Dyspnoe, die durch Bronchokonstriktion, Bronchialwandschwellung, Hyper- und Dyskrinie hervorgerufen wird. Die dafür verantwortlichen Entzündungsreaktionen werden durch Allergene beim allergischen (extrinsischen) Asthma oder durch

⁹⁰ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 62

⁹¹ Barnes PJ. Chest (2000); 117: 10-14

⁹² Buhl R, et al. Pneumologie (2006); 60: 139-183

unspezifische Reize wie Nebel, Kaltluft, Rauch, Staub, etc. beim nichtallergischen (intrinsischen) Asthma bronchiale hervorgerufen. Dadurch kommt es beim allergischen Asthma IgE vermittelt zur Degranulation von Mastzellen und somit zur Freisetzung von Histamin, welches durch eine Sofortreaktion vom Typ I zur Bronchokonstriktion führt. Wenige Minuten später kommt es durch eine verzögerte Reaktion zur Freisetzung von Prostaglandinen, Leukotrienen, Interleukinen etc., die vor allem für die Hyper- und Dyskrie verantwortlich sind. In Form einer Spätreaktion werden eosinophile Granulozyten durch Mediatoren wie LTD₄, PAF (Plättchen aktivierender Faktor) und andere chemotaktische Faktoren freigesetzt, die zur bronchialen Hyperreaktivität beitragen.

Beim intrinsischen Asthma kommt es durch unspezifische Reizung der Bronchien zur Stimulierung des N. vagus und somit zur Freisetzung von Acetylcholin. Dieses ist für die Bronchokonstriktion, die Mastzellendegranulation und für weitere Entzündungsreaktionen verantwortlich.⁹³

Ebenso spielen für den Entzündungsprozess CD⁴⁺-Lymphozyten (T-Helferzellen), durch die es zur Ausschüttung von Interleukinen kommt, eine Rolle.

IL-4 und IL-13 sind an der Bildung von IgE beteiligt, während IL-5, Eotaxin und Rantes chemotaktisch auf eosinophile Granulozyten wirken.⁹⁴

⁹³ Mutschler E, et al. Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen (2007); 335-337

⁹⁴ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 62

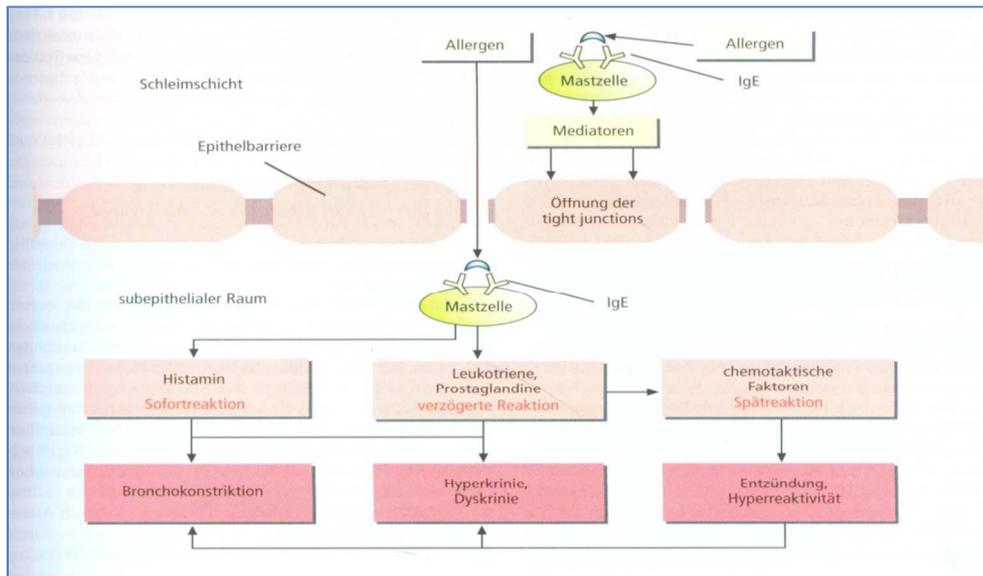


Abbildung 14: Pathogenese des allergischen Asthmas

Entzündungs-faktoren	Asthma bronchiale	COPD
Entzündungs-zellen	<ul style="list-style-type: none"> • Mastzellen • Eosinophile Granulozyten • CD4⁺-Lymphozyten (Th2) • Makrophagen ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutrophile Granulozyten • CD8⁺-Lymphozyten • Makrophagen ↑↑
Entzündungs-mediatoren	<ul style="list-style-type: none"> • Leukotrien B4 • Histamin • Interleukin-4, -5, -13 • Eotaxin • RANTES • Oxidantien ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Leukotrien B4 • Tumornekrosefaktor-α • Interleukin-8 • GRO-α • Oxidantien ↑↑
Zelluläre Effekte	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamte Atemwege • Bronchiale Hyperreaktivität • <i>epithelial shedding</i> • Fibrosierung ↑ (remodeling) • Lungenparenchym bleibt bis auf Ausnahmen unbeeinflusst • Mukussekretion ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Periphere Atemwege • Bronchiale Hyperreaktivität • Epitheliale Metaplasie • Fibrosierung ↑↑ • Destruktion des Lungenparenchyms • Mukussekretion ↑↑↑
Steroideffekt	<ul style="list-style-type: none"> • Guter Effekt 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhalativ: schlechter Effekt in der Dauertherapie, allenfalls bei schwerkranken COPD-Patienten Exazerbationsreduktion • Systemisch: wirksam in der Exazerbation während der ersten zwei Therapiewochen

Abbildung 15: Asthma bronchiale versus COPD

3.2.3 Körpereigene Reparaturmechanismen

Sie sind als Antwort auf eine bronchoepitheliale Schädigung, mit der Aufgabe die physiologischen Gewebestrukturen wieder herzustellen, zu verstehen und somit ein wichtiger Bestandteil des Entzündungsgeschehens.

Es kann aber auch passieren, dass der Ablauf solcher Prozesse nicht korrekt erfolgt, wodurch der Schaden nicht verringert, sondern vergrößert werden kann.⁹⁵

Im Rahmen der Entzündungsreaktion des Bronchialepithels werden durch Exsudation Proteine wie Fibrin und Fibronektin freigesetzt. Diese akkumulieren und bilden so eine Schutzschicht über der geschädigten Stelle des Epithels. Funktionierende Basalzellen im geschädigten Bereich produzieren Zytokine (Interleukine 1,6,8 , transforming growth factor beta→TGF-β und andere), die die Freisetzung von Proteinen wie z.B. von Fibronektin initiieren. Dadurch kommt es zur Dedifferenzierung und Wanderung von intakten Epitelzellen im geschädigten Bereich mit dem Ziel, die physiologische Epithelschicht wieder herzustellen. Deswegen kommt es gleichzeitig auch zur Proliferation mit nachfolgender Akkumulation mesenchymaler Zellen auf der Parenchymseite der Basalmembran. Durch diese Prozesse kann die bronchoepitheliale Wundheilung innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen, je nach Schwere der Läsion erfolgen.⁹⁶

⁹⁵ Jeffery PK. Am Rev Respir Dis (1991); 143: 1152-1158

⁹⁶ Erjefalt JS, et al. Cell Tissue Res (1995); 281: 305-316

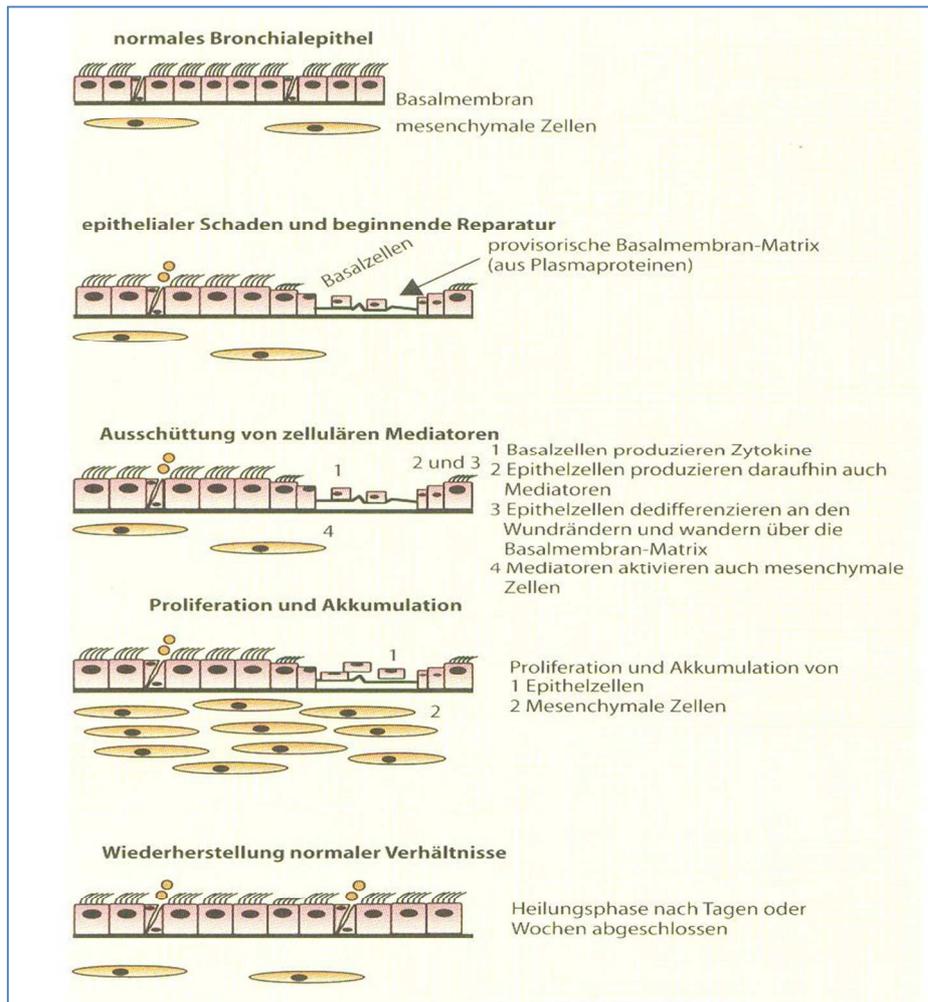


Abbildung 16: Bronchoepitheliale Wundheilung

3.2.3.1 Störung der Reparaturmechanismen

Bakterien können während des Reparaturvorganges an wandernde Epithelzellen, aber auch an Fibronectin binden, wodurch dieser gestört wird und nicht vollständig ablaufen kann. Dieses Geschehen erklärt die Exazerbation der COPD durch bakterielle Infekte.⁹⁷

Aufgrund der Freisetzung von Mediatoren (Zytokinen) durch Entzündungszellen, Basal- und Epithelzellen kommt es zur chemotaktischen Anlockung von Fibroblasten, wodurch vermehrt Fibronectin und Kollagen gebildet und freigesetzt wird. Dadurch findet ein bindegewebsartiger Umbau des Bronchialepithels

⁹⁷ Pilewski JM, et al. Am J Physiol (1997); 273: L256-L263

statt.^{98,99} Da dieses kontrahiert, aber sehr unbeweglich ist, kommt es in den meisten Fällen auch durch Gabe von Bronchodilatoren nicht zu einer vollständigen Relaxation, was die irreversible Atemwegsobstruktion bei der COPD untermauert.¹⁰⁰

Die im Rahmen der COPD ständig stattfindenden Reparaturprozesse führen zum Ab- und Umbau von Elastin durch die neutrophile Elastase in den Alveolen, womit diese zur Entstehung des Lungenemphysems beiträgt.¹⁰¹

In vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass hydrophile Bestandteile des Zigarettenrauches die Bildung von Desmosinverbindungen, einem spezifischen Elastin-Bindungsmolekül bestehend aus 4 Molekülen Lysin hemmen, wodurch die körpereigene Reparatur von Elastin inhibiert wird.¹⁰²

Durch die Inhalation von Zigarettenrauch werden außerdem das Fibroblastenwachstum, die Fibroblasten-Proliferation und die Bindung von Epithelzellen an Fibronectin vermindert und das Wanderungsverhalten von Epithelzellen während Reparaturvorgängen inhibiert.¹⁰³

3.2.4 Zelluläre Entzündungsmechanismen

Untersuchungen haben gezeigt, dass für das Entzündungsgeschehen und die daraus resultierende Atemwegsverengung bei der COPD vor allem die kleinen Atemwege eine große Rolle spielen. Dabei kommt es zum Um- bzw. Abbau von spezialisierten Zellen, was die Entstehung von Ödemen, die Muskelhypertrophie aber auch die Gewebsfibrose zur Folge hat.^{104,105}

Das Gewebewachstum und die Zunahme von Entzündungszellen und Exsudaten korrelieren eng mit dem Schweregrad der COPD. Somit ergibt sich die Zunahme von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, T-Lymphozyten in Form von CD4⁺-

⁹⁸ Kawamoto M, et al. Am J Respir Cell Mol Biol (1995); 12: 425-433

⁹⁹ Nakamura Y, et al. Am J Physiol (1995); 269: L377-L387

¹⁰⁰ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 64

¹⁰¹ Cantin AM, Crystal RG. Eur J Respir Dis (1985); 66(suppl.139): 7-17

¹⁰² Laurent P, Janoff A, Kagan HM. Am Rev Respir Dis (1983); 127: 189-192

¹⁰³ Cantral DE, et al. AmJ Physiol (1995); 268: L723-L728

¹⁰⁴ Wright JL, et al. Am Rev Respir Dis (1992); 146: 240-262

¹⁰⁵ Jeffery PK. Am Rev Respir Dis (1991); 143: 1152-1158

bzw. CD8⁺- (= T-Helferzellen bzw. T-Supressorzellen) und B-Lymphozyten mit steigendem Schweregrad der COPD. ^{106,107}

3.2.4.1 Alveolarmakrophagen

Die im Knochenmark gebildeten alveolären Makrophagen, sind mononukleäre Zellen, die zur Phagozytose von Partikeln, Mikroorganismen und anderen Fremdkörpern befähigt sind, um das Lungengewebe vor Schäden zu schützen. Außerdem besitzen sie eine chemotaktische und zugleich aktivierende Funktion in Bezug auf diverse Entzündungszellen.

Weitere Aufgaben sind die Expression verschiedener Oberflächenrezeptoren, die Synthese von Mediatoren wie Oxidantien (z.B.: Superoxidanion, Hydroxylradikal, und Wasserstoffperoxid), Zytokine (z.B.: IL-1,-6,-8, IFN- γ , TNF- α , etc.), Enzyme (z.B.: Hydrolasen, Lysozym), Proteasen (z.B.: Elastasen, Gelatinasen, Collagenasen), Antiproteasen (Alpha-1-Antitrypsin) und Antioxidantien (z.B. Glutathion).

Eine der Hauptaufgaben ist jedoch die chemotaktische Wirkung auf neutrophile Granulozyten, um diese an den Ort der Entzündung zu locken und zu aktivieren. Sie können aber auch durch einen Mangel an Antiproteasen, wie dem Alpha-1-Antitrypsin, oder anderen Inhibitoren intaktes Lungengewebe angreifen und somit schädigen.¹⁰⁸ Nachweislich sind Makrophagen bzw. die von ihnen produzierten Substanzen wie z.B.: Oxidantien und Proteasen, insofern diese nicht inhibiert werden, maßgeblich an der Entstehung des Lungenemphysems beteiligt. ¹⁰⁹

3.2.4.2 Neutrophile Granulozyten

Sie gehören zur Gruppe der Leukozyten, deren Aufgabe es ist, Fremdkörper und Mikroorganismen zu phagozytieren, was sie zu einem wichtigen Teil des Immunsystems macht. Neutrophile werden im Knochenmark gebildet und über den Blutweg zum Ort des Entzündungsgeschehens transportiert.

¹⁰⁶ Hogg JC. Lancet (2004); 364: 709-721

¹⁰⁷ Hogg JC, et al. N Engl J Med (2004); 350: 2645-2653

¹⁰⁸ Crystal RG. New York: Raven Press (1991): 527-538

¹⁰⁹ Shapiro SD. Am J Respir Crit Care Med (1999); 160: 29-32

Bei Aktivierung können sie aus den Granulae Enzyme wie Kollagenasen, neutrophile Elastasen, Plasminogenaktivatoren, Cathepsin G, etc. aber auch antibakterielle Substanzen wie Lysozyme, Myeloperoxidasen, Cathelicidine etc. freisetzen.¹¹⁰

Ausgelöst wird die Neutrophilen-Aktivität durch verschiedene inhalative Noxen, wodurch wie in Kapitel 3.2.2.1 schon beschrieben, vermehrt LTB₄ biosynthetisiert werden kann, welches selbst wiederum eine chemotaktische Wirkung auf weitere Neutrophile ausübt.

3.2.4.3 Lymphozyten

Die Lymphozyten sind in Form von T- und B-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) ein essentieller Bestandteil der Immunabwehr. Sie sind im gesamten Respirationstrakt zu finden, vor allem aber in den Lymphknoten der Luftröhre und des Bronchialbaumes, aber auch in Form einzelner Zellen im Epithel der Luftröhre, der Bronchien, der Bronchiolen und der Alveolen.

T-Lymphozyten besitzen an ihrer Oberfläche MHC-Rezeptoren, die spezifisch an Antigene mit MHC-Proteinen binden. Von diesen MHC-Proteinen (= major histocompatibility complex-Proteinen) existieren 3 Subtypen (MHC-I,-II,-III),^{111,112} wobei die CD8⁺-T-Lymphozyten (= T- Suppressorzellen) spezifisch an Antigene mit MHC-I Proteinstruktur binden und die Immunreaktion im Rahmen des Entzündungsprozesses bei der COPD auslösen.

CD4⁺-T-Lymphozyten binden spezifisch an MHC-II Proteine, wie es vor allem beim Asthma bronchiale der Fall ist.

Untersuchungen ergaben, dass mit zunehmendem COPD- Schweregrad auch eine Erhöhung von CD8⁺-Zellen in der Lunge einhergeht, wobei ihre Rolle im Entzündungsprozess noch unklar ist.^{113,114,115}

¹¹⁰ Brinkmann V, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science (2004); 303: 1532-1535

¹¹¹ Hance AJ, New York: Raven Press (1991): 483-498

¹¹² Saltini C, et al. New York: Raven Press (1991): 459-482

¹¹³ O'Shaughnessy TC, et al. Am J Respir Crit Care Med (1997); 155: 852-857

¹¹⁴ Saetta M. Am J Respir Crit Care Med (1998); 157: 822-826

¹¹⁵ Kemeny DM, et al. Am J Respir Crit Care Med (1999); 160: 33-37

3.2.4.4 Epithelzellen

Epithelzellen (Respirations- und Alveolarepithelzellen) überziehen den gesamten Respirationstrakt und grenzen ihn somit nach außen hin ab. Ihre Aufgabe besteht einerseits in der Schleimproduktion durch Goblet- und seröse Zellen, wodurch Fremdstoffe (Bakterien, Viren, Staubpartikel, usw.) gebunden und durch ziliäre Tätigkeit abtransportiert werden können. Durch Stäube oder Zigarettenrauch kann die Funktion der Zilien aber soweit eingeschränkt werden, dass es zu einem Rückstau des Bronchialschleimes mit verminderter mukoziliärer Clearance kommt.¹¹⁶

Andererseits kommen der Epithelschicht noch weitere Aufgaben zu:

- Produktion von Surfactant durch Clara-Zellen.

Unter pathophysiologischen Bedingungen kommt es zu:

- Synthese von NO durch enzymatische Spaltung von L-Arginin mittels iNOS (= induzierbare NO- Synthase), was zur unspezifischen Immunabwehr von Bakterien, Viren, etc. führt.¹¹⁷
- Freisetzung von Endothelinen, die eine Vaso- und Bronchokonstriktion bewirken.
- Freisetzung von Leukotrienen, die eine chemotaktische, schleimproduktionssteigernde und bronchokonstriktorische Wirkung aufweisen.
- Freisetzung von Zytokinen wie diverse Interleukine, RANTES, TNF- α und andere.¹¹⁸

¹¹⁶ Basbaum C, et al. Am J Respir Crit Care Med (1999); 160: 44-48

¹¹⁷ Gillissen A, et al. Current Pneumology (1997); 1: 20-30

¹¹⁸ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 68

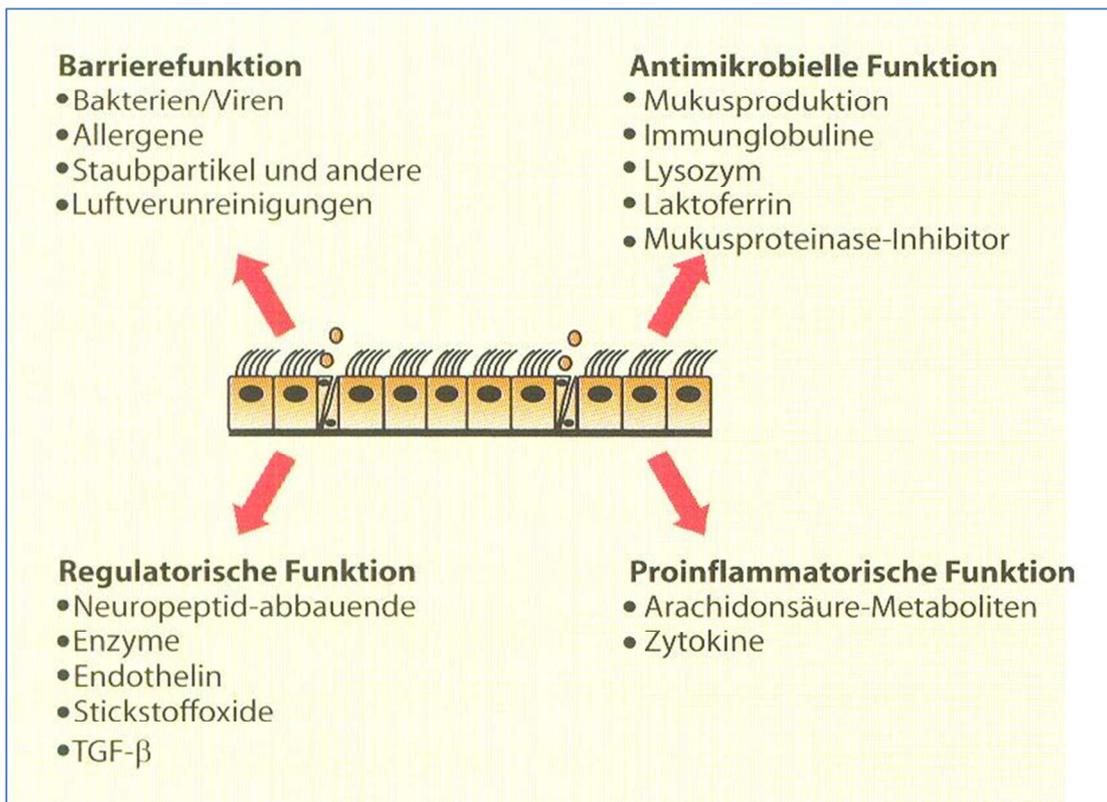


Abbildung 17: Funktion von Endothelzellen

3.2.4.5 Proteasen

Wie in Kapitel 3.2.2.1 schon erwähnt, sind Proteasen (Endopeptidasen), von denen die neutrophile Elastase die wichtigste ist, in der Lage, insofern sie nicht durch Antiproteasen (z.B.: Alpha-1-Antitrypsin) blockiert werden, Lungengewebe durch hydrolytische Spaltung von Peptidbindungen zu schädigen.

Weitere nennenswerte Proteasen sind die Proteinase 3, Cathepsin G, Makrophagen und Gelatinasen.

Die neutrophile Elastase ist maßgeblich an der Entstehung des Lungenemphysems beteiligt. Sie wird durch neutrophile Granulozyten freigesetzt und ist in der Lage, Proteine wie z.B.: Fibronectin, Kollagen, Laminin, aber auch Bakterien, Viren und andere toxische Partikel zu spalten und weitgehend unschädlich zu machen.

Wenn sie aber aufgrund eines Antiprotease-Mangels nicht ausreichend inhibiert wird, kann sie Epithelzellen und Zilien schädigen und somit die Schleimproduktion erhöhen.^{119,120,121,122}

3.2.5 Antiproteasen

Sie sind in der Lage mit Proteasen eine Verbindung einzugehen, was zu einer Inaktivierung der Proteasen führt.

Außer dem Alpha-1-Antitrypsin kommen im Respirationstrakt auch noch andere Antiproteasen wie z.B. sekretorische Leukoprotease Inhibitoren (SLPI), Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs), Cystatine und α_2 -Makroglobulin vor, wobei aber nur Alpha-1-Antitrypsin mit Sicherheit durch einen genetisch bedingten Mangel zur Entstehung der COPD wesentlich beiträgt.¹²³

3.2.5.1 Alpha-1-Antitrypsin

Dabei handelt es sich um einen Serinprotease-Inhibitor, der größtenteils in Hepatozyten, zu einem geringen Teil aber auch durch Monozyten produziert wird und über den Blutweg in den Respirationstrakt gelangt. Dort bindet Alpha-1-Antitrypsin mit hoher Affinität an die neutrophile Elastase, blockiert ihre Aktivität und schützt somit gesundes Lungengewebe vor Zerstörung.¹²⁴ Die Serumkonzentration liegt unter physiologischen Bedingungen zwischen 150 und 300 mg/dl, bei einem Mangel kann sie aber auf unter 80 mg/dl absinken.¹²⁵ Das Alpha-1-Antitrypsin Gen wird durch das Chromosom 14 exprimiert, wobei geringste Veränderungen der DNA-Sequenz (Basenaustausch) etwa 80 unterschiedliche Allele liefern. Diese Polymorphismen führen zu unterschiedlichen Phänotypen. Das MM-Allel führt zu einem normalen Plasmaspiegel. Das unter pathophysiologischen Bedingungen am häufigsten vorkommende ZZ-Allel führt zu

¹¹⁹ Hubbard RC, Brantly ML, Crystal RG. New York: Raven Press (1991);1763-1773

¹²⁰ Janoff A. Annu Rev Med (1985); 36: 207-216

¹²¹ Laurent P, Janoff A, Kagan HM. Am Rev Respir Dis (1983); 127: 189-192

¹²² Weiss SJ. N Engl J Med (1989); 320: 365-376

¹²³ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 70-71

¹²⁴ Wewers MD, Casolaro MA, Crystal RG. Am Rev Respir Dis (1987); 135: 539-543

¹²⁵ Köhnlein T, Klein H, Welte T. Med Klin (1999); 7: 371-376.

stark erniedrigten Plasmaspiegeln durch zu geringe Alpha-1-Antitrypsin Synthese. Bei Vorliegen des Null-Allels wird überhaupt kein Antitrypsin produziert.¹²⁶ Es gibt aber auch heterozygote Variationen wie z.B. MZ- oder SZ-Allele, was aber meist zu einem normalen Antitrypsin-Plasmaspiegel führt.¹²⁷

Eine langfristige Erniedrigung des Plasmaspiegels auf unter 80 mg/dl führt mit großer Wahrscheinlichkeit zu gravierenden Lungenschäden wie der chronisch obstruktiven Bronchitis und dem Lungenemphysem, was der Definition der COPD entspricht. Dabei treten die typischen Symptome wie Husten, Auswurf und Atemnot mit hoher Wahrscheinlichkeit ab dem 4. Lebensjahrzehnt auf. Durch das Fortschreiten der Krankheit kommt es im weiteren Verlauf zur respiratorischen Insuffizienz.¹²⁸

Bei der homozygot vererbten Form (ZZ-Allel) sinkt der Plasmaspiegel meist auf 20-50 mg/dl ab, was unbehandelt bei Rauchern zu einer Lebenserwartung von 48-52 Jahren führt. Ebenso ist bei nichtrauchenden Mangelträgern die mittlere Lebenserwartung mit 60-68 Jahren stark verkürzt.¹²⁹

3.2.6 Oxidantien

Oxidantien sind Elektronenakzeptor-Verbindungen, die im Zuge einer Redoxreaktion Elektronen von Sauerstoffatomen ihrer Reaktionspartner aufnehmen und diese oxidieren, um selbst reduziert werden zu können. Sie besitzen somit die Fähigkeit Proteine, Lipide und Kohlenhydrate durch Oxidation zu schädigen, was wiederum zur Schädigung bzw. zum Funktionsverlust von Zellen und Zellverbänden führt.^{130,131}

Somit tragen sie zur Entstehung und zur Unterhaltung diverser Entzündungsprozesse im Rahmen der COPD wesentlich bei.

Oxidantien können durch Zellen wie neutrophile Granulozyten, Makrophagen, Monozyten, etc. selbst produziert werden. Sie können aber auch körpereigenen

¹²⁶ Wewers MD, Casolaro MA, Crystal RG. Am Rev Respir Dis (1987); 135: 539-543

¹²⁷ Brantly ML, et al. Am Rev Respir Dis (1988); 138: 327-336

¹²⁸ American Thoracic Society. AmJ Respir Crit Care Med (2003); 168: 818-900

¹²⁹ Wittes J, Wu MC. New York: Marcel Dekker 1996: 281-291.

¹³⁰ Cochrane CG. Am J Med (1991); 91: 3C-23S-3C-30S

¹³¹ Weiss SJ, Lambert MB, Test ST. Science (1983); 222: 625-628

chemischen Reaktionen entstammen oder wie Stickoxide, SO₂, Ozon, Tabakrauchbestandteile etc. direkt mit der Atemluft in die Lunge gelangen.¹³² Oxidantien besitzen wie Zytokine die Fähigkeit, Transkriptionsfaktoren wie NFκB zu aktivieren, was zur Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren wie IL-8, TNF-α und NO führt. Ebenso können Antiproteasen wie Alpha-1-Antitrypsin geschädigt und funktionsunfähig gemacht werden.

Unter idealen physiologischen Bedingungen herrscht im Körper ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Oxidantien und Antioxidantien, was aber durch Entzündungsprozesse auf die Seite der Oxidantien verschoben werden kann.^{133,134}

3.2.7 Genetische Disposition

Wie schon erwähnt, leiden nur 10 bis 20 Prozent aller Raucher an einer COPD. Unter den Erkrankten unterscheiden sich nochmals diejenigen, die durch bakterielle und/oder virale Infektionen häufig zur Exazerbation neigen und andere, bei denen eine Exazerbation selten bis gar nicht auftritt, wobei keine Beziehung zur Schadstoffexposition festgestellt werden konnte.

Demzufolge liegt die Ursache in der Veränderung von Genen, wobei die COPD aber keine vererbare Erkrankung ist.

Häufig angewandte Untersuchungsmethoden zur Identifizierung von Genpolymorphismen sind Linkage Analysen, bei denen Familienmitglieder untersucht werden, um neue Polymorphismen entdecken zu können. Ebenso werden Assoziationsstudien durchgeführt, bei denen nur Gene von bereits Erkrankten untersucht werden.¹³⁵

Mittels Linkage Analysen können Veränderungen von Genen auf Chromosom 1, 2q, 4, 6, 12p, 17, 18 und 21 gezeigt werden, die mit der FEV₁-Abnahme bei Erkrankten korrelieren. Gesunde, die ebenfalls solche Veränderungen aufweisen,

¹³² Schraufstätter IU, Cochrane CG. New York: Raven Press (1991); 1803-1810

¹³³ Gilks CB, et al. Am J Pathol (1998); 152: 269-278

¹³⁴ Rahman I, MacNee W. Thorax (1998); 53: 601-612

¹³⁵ Gillissen A, et al. Die-chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 70-71

haben ein um Faktor 2,4 bis 4,12 erhöhtes Erkrankungsrisiko.¹³⁶

Eine Untersuchung an Rauchern mit und ohne COPD zeigte Polymorphismen bei den Genen von IL-13, MMP -1, -9 und -12(= Matrix Metalloprotease), Alpha-1-Antitrypsin, TNF- α und anderen.¹³⁷

3.3 Chronische (obstruktive) Bronchitis

3.3.1 Definition

Die WHO definiert die chronische Bronchitis, wie bereits in Punkt 3.1 zitiert, als übermäßige Schleimproduktion mit andauerndem bzw. rezidivierendem Husten mit oder ohne Auswurf an der Mehrzahl der Tage während mindestens 3 aufeinander folgenden Monaten innerhalb von 2 Jahren.

3.3.2 Prävalenz und Risiko

In Deutschland sind in etwa 15% der Männer und 8% der Frauen betroffen, wobei als Hauptursache das Zigarettenrauchen zu nennen ist.¹³⁸

3.3.3 Entstehung

Durch die langandauernde Schadstoffexposition kommt es zu strukturellen und pathophysiologischen Veränderungen von Zilien, Epithelzellen und Basalzellen, was sich durch Biopsien, aber auch durch die vermehrte Produktion und Anwesenheit verschiedener Zytokine, Makrophagen, Lymphozyten, Granulozyten usw. nachweisen lässt.

Im Rahmen des Entzündungsprozesses kommt es zu Hyperplasien der Becherzellen und zu Hypertrophien von Drüsenzellen mit vermehrter Produktion von zähem Schleim. Die Folge davon ist die Ausbildung eines Bronchialwandödems und die funktionelle Einschränkung der Zilien.¹³⁹

¹³⁶ Molfino NA. Chest (2004); 125: 1929-1940

¹³⁷ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 70-71

¹³⁸ Bob A, Bob K (Hrsg.). Duale Reihe-Innere Medizin (2009); 354-355

¹³⁹ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 90-96

3.3.4 Pathogenese

Durch die bronchiale Hyperreaktivität kommt es zur Freisetzung von Acetylcholin, welches einerseits zur Bronchokonstriktion, andererseits zur Mastzellendegranulation mit anschließender Freisetzung von Mediatoren wie Histamin und Leukotrien führt.

Acetylcholin und sämtliche andere Mediatoren sind an der Bronchokonstriktion, der Hyper- bzw. Dyskrinie und der Ausbildung des Wandödems beteiligt. Ebenso sensibilisieren sie die in der Bronchialwand liegenden Sensoren, woraus eine verstärkte Erregung zentraler Vaguskerne resultiert.

Durch die Dysfunktion der Zilien kann der vermehrt produzierte Bronchialschleim nicht vollständig abtransportiert werden. Dieser bildet somit einen guten Nährboden für Bakterien und Viren, was die primäre Ursache der Exazerbation bei COPD-Patienten darstellt.¹⁴⁰

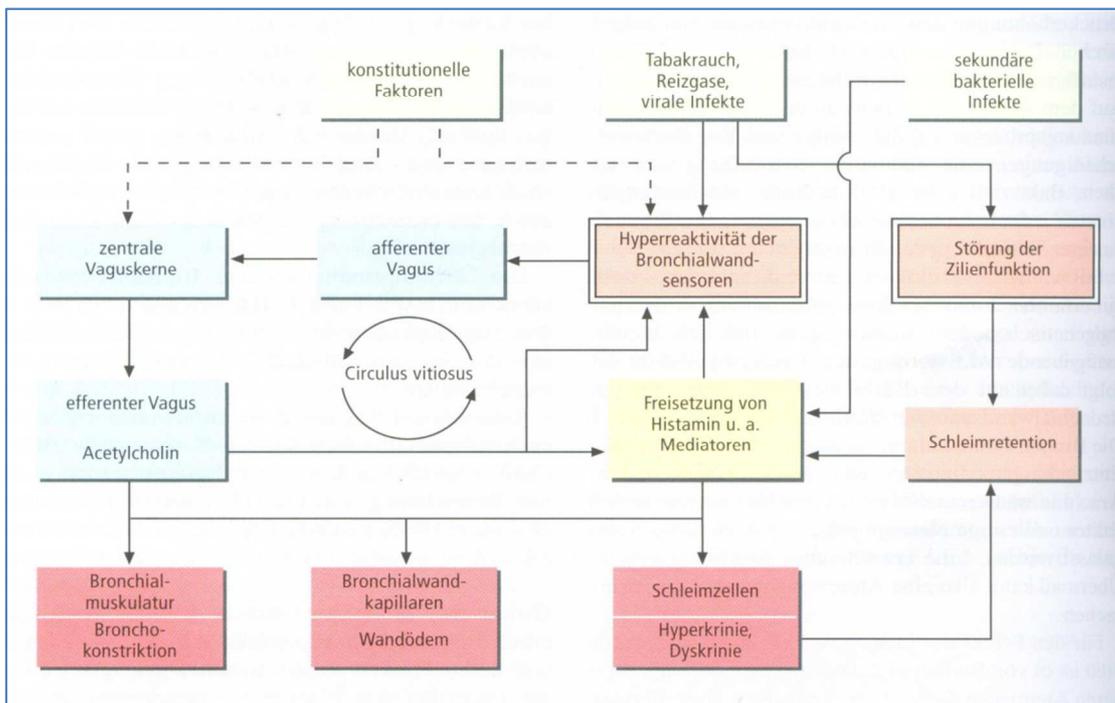


Abbildung18: Pathomechanismen der chronischen Bronchitis

¹⁴⁰ Mutschler E, et al. Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen (2007); 333-334

Aus der chronischen Bronchitis entwickelt sich im fortgeschrittenen Stadium die chronisch obstruktive Bronchitis, die durch eine irreversible Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist.

Folgeerkrankungen der chronisch obstruktiven Bronchitis sind z.B. Bronchiektasien (irreversible Erweiterung der Bronchien), Atelektasen (Kollaps der Alveolen) und Bronchopneumonien (Lungenentzündung).

Die wichtigste Folgeerkrankung ist jedoch das Lungenemphysem, da dieses zusammen mit der chronisch obstruktiven Bronchitis die Basis der COPD bildet.^{141,142}

3.4 Lungenemphysem

3.4.1 Definition

Das Lungenemphysem ist, wie in Punkt 3.1 zitiert, durch eine irreversible Überblähung der Atemwege distal der Bronchioli terminales gekennzeichnet und wird von einer Destruktion der Alveolarwände ohne wesentliche Fibrosierung begleitet.

3.4.2 Einteilung^{143,144}

1. Primär atrophisches Emphysem: (Altersemphysem ohne Dyspnoe).
2. Sekundäres Emphysem: als Folge einer zugrundeliegenden Störung:
 - Zentroazinäres Emphysem:
Es stellt eine Folgeerkrankung der chronisch obstruktiven Bronchitis dar, und ist die am häufigsten vorkommende Form im Rahmen der COPD. Charakteristisch sind Erweiterungen der Bronchiolen und der Alveolen.
 - Panazinäres Emphysem:
Es entsteht durch einen Mangel an Alpha-1-Antitrypsin, wodurch Proteasen

¹⁴¹ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 90-98

¹⁴² Herold G, et al. Innere Medizin (2008); 316-317

¹⁴³ Herold G, et al. Innere Medizin (2008); 324

¹⁴⁴ Gillissen A, et al. Die-chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 69

(durch mangelnde Inhibierung) destruierend auf die Alveolarstrukturen wirken.

- Weitere Formen sind das Narben- und das Überdehnungsemphysem.



Abbildung 19: zentroazinäres Lungenemphysem

3.4.3 Emphysemtypen ¹⁴⁵

1. Pink Puffer (Typ PP):

Dieser Typ weist eine schlanke bis abgemagerte Statur auf und leidet unter starker Dyspnoe mit eher trockenem Reizhusten. Durch die überblähten Alveolen kommt es zur Hypoxämie (respiratorische Partialinsuffizienz).

2. Blue Bloater (Typ BB):

Dieser Typ ist übergewichtig, weist eine starke Zyanose, produktiven Husten, aber nur eine gering ausgeprägte Dyspnoe auf.

Durch Hypoxämie und Hyperkapnie entsteht eine respiratorische Globalinsuffizienz, die zur Entstehung des Cor pulmonale (Rechtsherzinsuffizienz) beiträgt.

¹⁴⁵ Herold G, et al. Innere Medizin (2008); 316, 325

3.5 Exazerbation

3.5.1 Definition

Unter Exazerbation wird eine akute (≤ 24 Stunden) oder anhaltende (≥ 24 Stunden) Verschlechterung des Zustandes bei COPD-Patienten verstanden. ¹⁴⁶

3.5.2 Auslöser und Symptome

Auslöser sind vor allem Bakterien, Viren, aber auch inhalative Noxen. Die dabei auftretenden Symptome können sein:

- Eitriger Auswurf
- Dyspnoe, Tachypnoe, (verstärkt auftretender) Husten
- Fieber
- Tachykardie
- Zyanose
- Schläfrigkeit / Bewusstseinstörung

Diese Symptome variieren je nach Schwere der Zustandsverschlechterung und Grunderkrankung, wobei in schweren Fällen eine Einweisung in die Klinik erforderlich ist. ¹⁴⁷

Am häufigsten werden Verschlechterungen während der kalten Jahreszeit dokumentiert. Spitalseinweisungen wegen akuten Exazerbationen sind im Winter 6 mal häufiger als im Sommer, wobei sich das Risiko mit zunehmendem Schweregrad der Grunderkrankung erhöht. ¹⁴⁸

Die am häufigsten vorkommenden bakteriellen Erreger sind Haemophilus influenzae, Streptococcus influenzae, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa und diverse Enterobakterien.

Häufige virale Erreger stellen Influenza-, Rhino-, Corona- und Adenoviren dar. ¹⁴⁹

¹⁴⁶ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 81

¹⁴⁷ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 80, 81

¹⁴⁸ Connors AF, et al. Am J Respir Crit care Med (1996); 154: 959-967

¹⁴⁹ Vogelmeier C et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e25

4. Diagnostik

4.1 Einleitung

Aufgrund der typischerweise vorhandenen Symptome (Atemnot, Husten und Auswurf) muss durch instrumentelle und/oder laboranalytische Untersuchungen in der Klinik eine COPD nachgewiesen oder ausgeschlossen werden.¹⁵⁰

4.2 Unterschied Asthma bronchiale und COPD

Da das Bronchialasthma genauso wie die COPD zu den obstruktiven Lungenerkrankungen zählt, diese in der Praxis aber sehr oft miteinander verwechselt werden bzw. eine COPD fälschlicherweise als Asthma diagnostiziert wird¹⁵¹, sollen mit Hilfe der nachstehenden Tabelle die charakteristischen Unterschiede beider Erkrankungen aufgezeigt werden.

	Asthma bronchiale	COPD
Alter bei Erkrankungsbeginn	<ul style="list-style-type: none"> • Extrinsisches Asthma: meist junge Kindheit bis frühe Jugend • Intrinsisches Asthma: meist >40 	<ul style="list-style-type: none"> • Meist älter: >45
Inzidenz	<ul style="list-style-type: none"> • Ca. 5 % der Bevölkerung • Tendenz: steigend 	<ul style="list-style-type: none"> • Bronchitis: m15-20 %, w10 % • COPD: m4 %, w2 % • Tendenz: steigend
Krankheitsverlauf	Chronisch, Verschlechterung bei unzureichender Therapie	Chronisch, Verschlechterung bei persistierender Noxe trotz adäquater Therapie
Allergie	Häufig, Tendenz steigend	Selten
Bronchitis	Meist nein	Fast immer vorhanden
Raucherstatus	Selten	Fast immer Raucher
Dyspnoe	Anfallsartig je nach Auslöser und Zeit (saisonal) divergierend	Chronisch, wird oft negiert
Rezidivierende Infekte	Kommen vor	Kommen vor
Familienanamnese	Häufig positiv	Meist negativ
Lungenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> • Variable Atemwegsobstruktion • Positive Hyperreagibilität 	<ul style="list-style-type: none"> • Fixierte Atemwegsobstruktion mit geringer Variabilität
Radiologie	Normal	Normal bis pathologisch
Therapieeffekt	Meist gut bis sehr gut	Schlecht
Sekundärveränderung	Selten	Oft vorhanden (Emphysem, Cor pulmonale), in schweren Fällen respiratorische Insuffizienz

Abbildung 20: charakteristische Unterschiede von Asthma und COPD

¹⁵⁰ Vogelmeier C et al. Leitlinie der deutschen Atemwegliga...Pneumologie (2007); 61: e5-8

¹⁵¹ Gillissen A, et al. Die-chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 23

4.3 Lungenfunktionstests

4.3.1 Spirometrie

Wie in Kapitel 2.2.5.1 schon beschrieben, können mit Hilfe der Spirometrie obstruktive Ventilationsstörungen (COPD) diagnostiziert werden und/oder von restriktiven Ventilationsstörungen abgegrenzt werden.

Sie stellt ein einfaches und preisgünstiges Verfahren zur Messung des Atemstromes und der Lungenvolumina dar.¹⁵²

Die wichtigsten Parameter sind VC, FEV₁, PEF und MEF₅₀¹⁵³ bzw. FEV₁/VC (= Tiffenau- Index), womit die COPD in 4 Schweregrade eingeteilt werden kann.

Die Spirometrie wird in der modernen Diagnostik mittels Pneumotachographie durchgeführt. Im Gegensatz zum Glocken- und Trockenspirometer ist die Bestimmung von statischen- (z.B. VC) und dynamischen Lungenvolumina (z.B. FEV₁) gleichzeitig möglich. Man erhält so ein Volumen-Zeit und ein Volumen-Fluss Diagramm.^{154,155}

4.3.1.1 Pneumotachographie

Der Pneumotachograph ist ein Gerät, in dessen Mundstück der Patient die Expirationsluft hineinbläst. Diese strömt durch ein Rohr, in dem eng angeordnete Metallplatten als Widerstände dienen. Der beim Einblasen der Luft entstehende Impressionsdruck wird durch die Widerstände vermindert. Die daraus resultierende Druckdifferenz ist direkt proportional der Atemstromstärke. Aus den Strömungskurven lassen sich in weiterer Folge auch die Atemvolumina durch Integration berechnen.¹⁵⁶

¹⁵² Criece CP, et al. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie (2006)

¹⁵³ Bob A, Bob K (Hrsg.). Duale Reihe-Innere Medizin (2009); 331

¹⁵⁴ Criece CP, et al. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie (2006)

¹⁵⁵ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 126

¹⁵⁶ Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J. Physiologie (2004); 485-493



Abbildung 21: Pneumotachograph

4.3.2 Bodyplethysmographie

Diese Untersuchungsmethode wird deshalb angewandt, da sich mit der Spirometrie (Pneumotachographie) nur statische und dynamische Volumina, nicht aber das Residualvolumen (RV) und der Atemwegswiderstand (R_{AW}) messen lassen.¹⁵⁷

Der Patient befindet sich während der Untersuchung in einer druckdichten Kabine und atmet in das Mundstück des Bodyplethysmographen, wodurch sich eine Druckdifferenz zwischen Kammer- und Alveolarluft ergibt. Daraus lässt sich das intrathorakale Gasvolumen (ITGV), welches in etwa der funktionellen Residualkapazität (FRC) entspricht, ableiten. Durch Subtraktion des ERV vom FRC erhält man das Residualvolumen (RV). RV und Vitalkapazität (VC) ergeben zusammen die totale Lungenskapazität. Somit kann eine Überblähung der Alveolen



**Abbildung 22:
Bodyplethysmograph mit Kabine**

¹⁵⁷ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 127

(Lungenemphysem) diagnostiziert werden. Die Atemwegsverengung kann durch die Druckdifferenz in der Kabine und dem Atemstrom im Mundstück abgeleitet werden. Die Auswertung erfolgt über Druck-Fluss-Diagramme, wobei obstruktive von restriktiven Ventilationsstörungen differenziert werden können.

Typischerweise ist bei obstruktiven Störungen der Atemwegswiderstand erhöht. Das sehr häufig erhöhte Residualvolumen deutet auf ein Lungenemphysem hin. Restriktive Störungen (Pneumonien, Pleuraerguss, u.a.) hingegen sind durch eine starke Verminderung der totalen Lungkapazität und der Vitalkapazität gekennzeichnet.¹⁵⁸

	<i>obstruktive Störung</i>	<i>restriktive Störung</i>
VC	normal (↓)	↓
FVC	↓	↓
FEV₁	↓	↓
PEF	↓	normal
MEF₅₀	↓	nicht verwertbar (↓)
R_{aw}	↑	normal
RV	↑	↓
TLC	normal (↑)	↓
klinische Beispiele	Asthma bronchiale, COPD	interstitielle Lungenerkrankungen, Pneumonie, Pleuraerguss, Z. n. Lungen(teil)resektion

Abbildung 23: Lungenfunktionsparameter bei obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen

¹⁵⁸ Bob A, Bob K (Hrsg.). Duale Reihe-Innere Medizin (2009); 331-332

4.3.3 Reversibilitätstests

4.3.3.1 Reversibilitätstest mit Bronchodilatoren

Wenn mittels Spirometrie und/oder Bodyplethysmographie eine obstruktive Ventilationsstörung festgestellt wurde, bedient man sich dem Bronchospasmodolysetest zur Differenzierung des Asthma bronchiale von der COPD.

Dazu sollte sich der Patient im gesunden Zustand befinden, da eine Exazerbation das Ergebnis verfälschen könnte. Ebenso müssen Pharmaka mit bronchialerweiternder Wirkung vor dem Test abgesetzt werden. Das gilt für:

- Kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika: mindestens 6 Stunden vorher.
- Parasympatholytika: 6-12 Stunden vorher.
- Langwirksame β_2 -Sympathomimetika: 12 Stunden vorher.
- Langwirksame Parasympatholytika und retardierte Theophylline: 24 Stunden vorher.

Die Messung des FEV₁ erfolgt vor und 30 Minuten nach der Gabe eines β_2 -Sympathomimetikums (z.B.: Salbutamol, Fenoterol, Terbutalin) und/oder eines Parasympatholytikums (Ipratropiumbromid).

Steigt das FEV₁ um mehr als 15% bzw. 200 ml an, so deutet das auf eine reversible Atemwegsobstruktion in Form eines Asthma bronchiale hin. Werte unter 15% bzw. 200ml sprechen für eine irreversible Verengung (COPD). Der Bronchospasmodolysetest ist aber kein 100% iges Ausschlussverfahren, da bei sehr lange bestehendem Asthma ebenso die Reversibilität der Obstruktion verloren gehen kann. ¹⁵⁹

4.3.3.2 Reversibilitätstest mit Glukokortikoiden

Besser zur Differentialdiagnose von Asthma und COPD sind Glukokortikoide wie Prednisolon geeignet. Durch orale oder inhalative Applikation über 4 bis 6 Wochen reagiert der Großteil der Asthmatiker mit einer deutlichen Steigerung des FEV₁

¹⁵⁹ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e6-e7

(mehr als 15% bzw. 200ml). COPD-Patienten hingegen reagieren selten bis gar nicht.¹⁶⁰

4.4 Blutgasanalyse

Die Analyse von arteriellen O₂ und CO₂ Partialdrücken dient vordergründig der Einteilung im COPD Stufenplan. Dazu wird Kapillarblut aus dem Ohrläppchen entnommen, um Informationen über den Gasaustausch und den pH-Wert des Blutes zu erhalten.^{161,162}

4.4.1 Blutgasanalyse in Ruhe

Dazu ist es notwendig, dass sich der Patient mindestens 10 Minuten vor der Untersuchung in absoluter körperlicher Ruhelage befindet.

Liegt ein verminderter O₂-Partialdruck (Hypoxämie) bei normalem bis erniedrigtem CO₂-Partialdruck (Hypokapnie) vor, so spricht man von einer respiratorischen Partialinsuffizienz.

Als respiratorische Globalinsuffizienz wird eine Hypoxämie bei gleichzeitiger Hyperkapnie bezeichnet.

Das Untersuchungsergebnis der Blutgase kann darüber Auskunft geben, ob in fortgeschrittenen Krankheitsstadien eine zusätzliche Therapie mit Sauerstoff von Notwendigkeit ist.¹⁶³

4.4.2 Blutgasanalyse unter Belastung

Dieser Test wird durchgeführt, da bei nicht wenigen Patienten mit einer positiven COPD-Diagnose normale Blutgaswerte in Ruhe vorliegen, was sich unter Belastung aber meist ändert.

Die Durchführung erfolgt mit Hilfe eines Ergometers oder dem 6-Minuten Gehetest. Anschließend wird wiederum Kapillarblut aus dem Ohrläppchen analysiert.

¹⁶⁰ Callahan CM, Cirrus RS, Katz BP. Ann Intern Med (1991); 114: 216-223

¹⁶¹ Bob A, Bob K (Hrsg.). Duale Reihe-Innere Medizin (2009); 333

¹⁶² Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegliga...Pneumologie (2007); 61: e7

¹⁶³ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 133-134

Unter Belastung gilt ein Abfall des O₂-Partialdrucks unter 70 mmHg bzw. ein Anstieg des CO₂-Partialdrucks um mehr als 45 mmHg als pathologisch. ¹⁶⁴

4.4.3 Diffusionskapazität

Ein Gasgemisch, bestehend aus 0,2% CO, 8-10% He und Luft, wird eingeatmet und der Atem für ca. 10 Sekunden angehalten. Dabei diffundiert CO zu einem gewissen Grad durch die Alveolarmembran in das Kapillarblut. Durch Analyse des nicht diffundierten CO in der Expirationsluft, kann der CO-Transferfaktor und der Transferkoeffizient (alg. Diffusionskoeffizient) bestimmt werden. Mit Hilfe dieser beiden Parameter lassen sich Störungen der Diffusionsstrecke und eine Verminderung der Diffusionsoberfläche wie es beim Lungenemphysem der Fall ist, ermitteln. ^{165,166}

Schweregrad einer Gasaustauschstörung - Blutgasanalyse, Diffusionskapazität				
	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)	D _{LCO} (%Soll) (Diffusionskapazität)	Δ PaO ₂ (mm Hg)
Normal	> 70	< 44	> 80	0 ± 5
Leicht	70-61	45-49	80-71	-6,0 bis -10
Mittel	60-50	50-55	70-60	-11 bis -15
Schwer	< 50	> 55	< 60	> -15

Abbildung 24

¹⁶⁴ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 134-135

¹⁶⁵ Bob A, Bob K (Hrsg.). Duale Reihe-Innere Medizin (2009); 333

¹⁶⁶ Gillissen A, et al. Die-chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 132-133

4.5 Bildgebende Untersuchungsmethoden

4.5.1 Thorax-Röntgen

Mit der Aufnahme von Röntgenbildern des Thorax kann ein Lungenemphysem erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden.

Röntgenaufnahmen dienen nicht der direkten Diagnostik der COPD, sondern dem Ausschlussverfahren anderer Lungenerkrankungen mit ähnlichen Symptomen, wie z.B. Lungenkrebs und Lungenstauungen.¹⁶⁷

4.5.2 Thorax-CT

Das hohe Auflösungsvermögen der Computertomographie dient vordergründig der Diagnostik des Lungenemphysems. Ebenso können die Größe, die Lage und der Typ des Emphysems (zentroazinär und panazinär) charakterisiert werden, was für operative Eingriffe wie der Lungenvolumenreduktion von enormer Wichtigkeit ist.¹⁶⁸

4.6 Blutanalysen

Diese sind für die Diagnostik der COPD nicht von großer Bedeutung. Die Bestimmung der Alpha-1-Antitrypsin Serumkonzentration sollte jedoch bei Patienten, die jünger als 50 Jahre sind und bereits an einer fortgeschrittenen bis schweren COPD leiden, durchgeführt werden.¹⁶⁹

Um differentialdiagnostisch ein allergisches Asthma bronchiale ausschließen zu können, ist eine Antikörperbestimmung (IgA, IgG, IgM) sinnvoll. Ebenso spricht eine erhöhte Anzahl von eosinophilen Granulozyten für das Bronchialasthma.¹⁷⁰

Die Erhöhung des Hämatokritwertes im fortgeschrittenen Stadium der COPD korreliert oft mit einer Hypoxämie.¹⁷¹

¹⁶⁷ Thurlbeck WM, Simon G. Am J Roentgenol (1978); 130: 429-440

¹⁶⁸ Morgan MDL, Denison DM, Stricklund B. Thorax (1986); 41: 855-862

¹⁶⁹ Phillips YY, Hnatiuk OW. Respir Care Clin N Am (1998); 4: 371-389

¹⁷⁰ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 137

¹⁷¹ Siafakas NM, Tzanakis N. Monaldi Arch Chest Dis (1998); 53: 704-708

In Stadien der Exazerbation ist es sinnvoll, die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein (CRP) zu bestimmen. Die Aussagekraft dieser Werte ist aber von mäßiger Bedeutung, da sie nicht immer erhöht sein müssen. ^{172,173}

4.7 Bronchialschleimanalysen

Die Analyse des Sputums dient vordergründig der Identifikation von Bakterien und Keimen in Phasen der Exazerbation. ¹⁷⁴

4.7.1 Sputumanalyse

Das Sputum eines Patienten mit chronischer Bronchitis ist im Normalfall durchsichtig bis weißlich. Durch Infekte, die meist eine Exazerbation hervorrufen, werden größere Mengen an gelb bis grün verfärbtem Schleim abgehustet. Die Analyse des Sputums erfolgt mittels Gram-Färbung oder Benetzung von Agar Platten, um Bakterien und Keime zu identifizieren und somit die richtige Wahl des Antibiotikums zu treffen. ¹⁷⁵

4.7.2 Bronchoskopie

Man bedient sich der Bronchoskopie nur bei abklärungsbedürftigen Röntgenbefunden und zur Identifizierung von Keimen. ¹⁷⁶

4.7.2.1 Bronchoalveoläre Lavage

Diese kann im Rahmen der Bronchoskopie durchgeführt werden. Dazu werden die Alveolen mit Ringerlösung gespült, um Zellen und pathogene Keime für weitere Untersuchungen zu gewinnen. ¹⁷⁷

¹⁷² Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 137

¹⁷³ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e8

¹⁷⁴ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 137-138

¹⁷⁵ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 137

¹⁷⁶ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 141

¹⁷⁷ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 141

4.8 Gehtests

Sie gehören mittlerweile zu den standardisierten Diagnoseverfahren und geben sehr gute Auskunft über die Leistungsfähigkeit von COPD Patienten.¹⁷⁸

4.8.1 6-Minuten-Gehtest

Der Patient sollte innerhalb von 6 Minuten mit selbst gewählter Geschwindigkeit so weit gehen, wie es ihm möglich ist. Wegen der sehr simplen Durchführung wird diese Methode zur Prüfung der Leistungsfähigkeit sehr oft angewandt. Der Nachteil ist, dass die so ermittelte Leistungsfähigkeit schlecht mit dem FEV₁ der Patienten übereinstimmt, da Parameter wie Trainingszustand, Herzleistung etc. das Ergebnis beeinflussen.¹⁷⁹

4.8.2 Shuttle-Gehtest

Dieser Leistungstest wurde von Singh et al. entwickelt, und stellt eine Alternative zum 6 Minuten-Gehtest dar.¹⁸⁰ Der Patient muss mit einer ihm vorgegebenen Geschwindigkeit eine Strecke von 10 Metern gehen. Dieses Prozedere wird hintereinander mit steigender Geschwindigkeit so lange durchgeführt, bis der Patient wegen Dyspnoe den Test selbst beenden muss. Die Ergebnisse korrelieren sehr gut mit den Leistungstests am Ergometer (Blutgasanalyse).¹⁸¹

¹⁷⁸ Zu Wallck R. European Respiratory Society (2000); 177-200

¹⁷⁹ American Thorac Society. Am J Respir Crit Care Med (2002); 166: 111-117

¹⁸⁰ Singh SJ, Morgan MDL, Scott S et al. Thorax (1992); 47: 1019-1024

¹⁸¹ Singh SJ, Morgan MDL, Hardmann AE, et al. Eur Respir J (1994); 7: 2016-2020

5 Therapie der COPD

5.1 Einleitung

Da es sich bei der COPD um eine Erkrankung mit progredientem Verlauf handelt, lassen sich mit Hilfe medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapieformen lediglich die Symptome wie Atemnot, Husten, Auswurf, die körperliche Leistungsfähigkeit sowie die Schwere und Häufigkeit von Exazerbationen lindern bzw. verbessern. Eine Heilung ist jedoch mit den derzeit zur Verfügung stehenden Pharmaka nicht möglich und auch nicht in Aussicht.

Die Auswahl der Arzneimittel erfolgt je nach Schweregrad der Erkrankung (Stufenplan der COPD) und Verträglichkeit anhand von Symptomen. Zu den Standardtherapeutika zählen β_2 -Sympathomimetika, Parasympatholytika und Methylxanthine (Theophyllin), die eine nachweisliche bronchodilatatorische Wirkung besitzen. Diese werden nach Bedarf und therapeutischem Behandlungserfolg entweder im Rahmen einer Mono- oder einer Kombinationstherapie verordnet.

Ab dem Schweregrad III nach GOLD ist unter gewissen Bedingungen die Dauerbehandlung mit inhalativen Glukokortikoiden indiziert.

Die bevorzugte Applikationsart ist die Inhalation mittels Trockenpulverinhalatoren oder Dosieraerosolen.

Die Substitution von Alpha-1-Antitrypsin ist nur bei einem homozygot vererbten Mangel indiziert.

Zusätzliche Therapiemaßnahmen mit Mukolytika/Sekretolytika und Antitussiva können nach individuellem Bedarf verordnet werden.

Allen COPD Patienten sollte prophylaktisch eine Influenzaschutzimpfung verabreicht werden.

Die Behandlung von bakteriellen Infektionen, die eine Exazerbation hervorrufen (können) muss mit ausgewählten Antibiotika erfolgen.

Zu den nicht medikamentösen Therapieformen zählen die Sauerstofflangzeittherapie, die Heimbeatmung, ernährungsphysiologische Maßnahmen und die Physiotherapie mit Trainingsprogrammen.

Bei sehr schweren Formen werden auch operative Eingriffe, wie Bullektomien, Lungenvolumenreduktionen und Lungentransplantationen durchgeführt.

Ebenso wichtig ist die medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie zur Raucherentwöhnung.

Alle angeführten Therapiemaßnahmen können aber nur effizient sein, wenn die Patienten sämtliche inhalative Noxen (Tabakrauch aktiv und passiv, Stäube, etc.) vermeiden und aktiv an der Therapie mitarbeiten (Compliance).^{182,183}

Schweregrad	I: leicht	II: mittel	III: schwer	IV: sehr schwer
Charakteristika	<ul style="list-style-type: none"> · FEV₁/VK < 70% · FEV₁ ≥ 80% · mit/ohne Symptomatik 	<ul style="list-style-type: none"> · FEV₁/VK < 70% · 50% ≤ FEV₁ < 80% · mit/ohne Symptomatik 	<ul style="list-style-type: none"> · FEV₁/VK < 70% · 30% < FEV₁ < 50% · mit/ohne Symptomatik 	<ul style="list-style-type: none"> · FEV₁/VK < 70% · FEV₁ ≤ 30% oder FEV₁ < 50% und chronische respiratorische Insuffizienz, Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz
Vermeidung von Risikofaktoren, Grippe- und Pneumokokken-Schutzimpfung. Zusätzlich bei Bedarf kurzwirksamer Bronchodilatator.				
Zusätzlich Dauertherapie mit einem oder mehreren langwirksamen Bronchodilatoren, Rehabilitation.				
Zusätzlich inhalative Glukokortikoide bei wiederkehrenden Exazerbationen.				
Zusätzlich Langzeit-sauerstoff-therapie bei respiratorischer Insuffizienz. Prüfen, ob chirurgische Behandlung angezeigt ist.				

Abbildung 25: Stufenplan der COPD-Therapie

5.2 Medikamentöse Basistherapie mit Bronchodilatoren

5.2.1 β_2 -Sympathomimetika

5.2.1.1 Wirkmechanismus

Alle Substanzen dieser Wirkstoffgruppe zeichnen sich durch denselben Wirkmechanismus aus, indem sie einen Agonismus an β_2 -Rezeptoren der glatten

¹⁸² Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e11-e28

¹⁸³ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 179-200

Bronchialmuskulatur bewirken. Die G_s -Protein gekoppelten β_2 -Rezeptoren bewirken die Aktivierung des Enzyms Adenylatcyclase, welches ATP in cAMP spaltet. cAMP aktiviert seinerseits die PKA (Proteinkinase A)¹⁸⁴, welche, wie in Kapitel 2.2.2.1 beschrieben, die Kalziumkonzentration (u.a. durch Aktivierung der Na^+/K^+ -ATPase) in der Muskelzelle vermindert. Daraus resultiert durch Inaktivierung der MLCK die Erschlaffung der Bronchialmuskulatur.

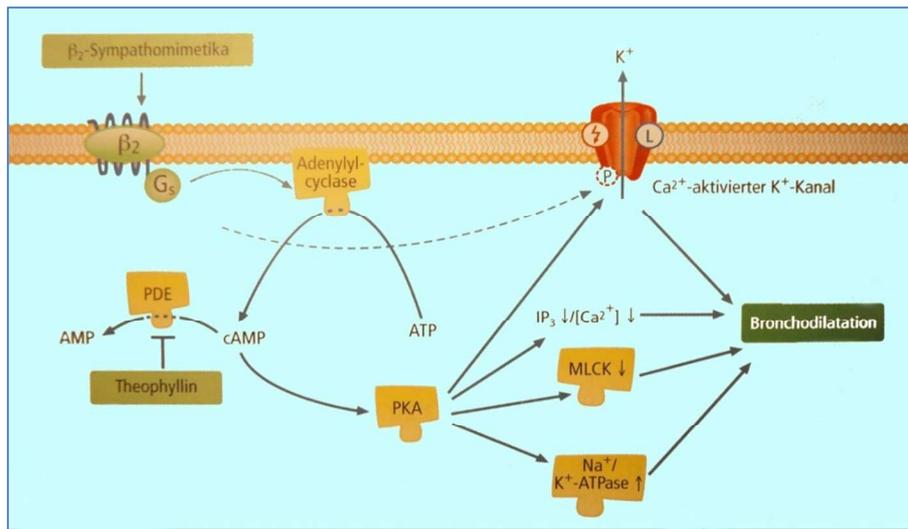


Abbildung 26: Wirkmechanismus von β_2 -Agonisten und Theophyllin

5.2.1.2 Wirkungen

- Bronchospasmolytisch
- Steigerung der mukoziliären Clearance durch Erhöhung der Zilientätigkeit
- Positiv inotrop
- Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren¹⁸⁵
- Verbesserung der Lungenfunktion und der körperlichen Leistungsfähigkeit
- Verringerung von Exazerbationen¹⁸⁶

¹⁸⁴ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 620

¹⁸⁵ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 345, 620

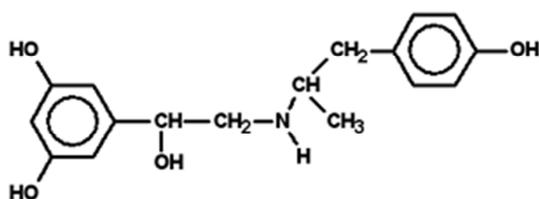
¹⁸⁶ Guyatt GH, et al. Am Rev Respir Dis (1987); 135: 1069-1074

5.2.1.3 Arzneistoffe, Präparate, Dosierung

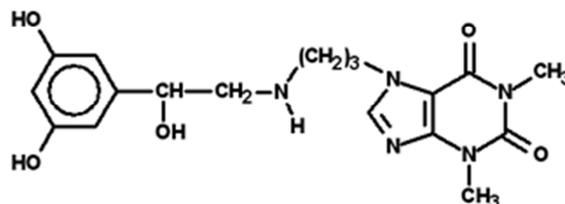
Die Einteilung der β_2 -Sympathomimetika erfolgt anhand ihrer Wirkdauer in kurz wirksame (Short Acting Beta Agonists =SABA), lang wirksame (Long Acting Beta Agonists, LABA) und ultra lang wirksame (ultra Long Acting Beta 2 Agonists =uLABA).^{187,188}

- Kurz wirksame: Wirkdauer 3–6 Stunden^{189,190}

Wirkstoff	Handelspräparate	Applikationsform	Tagesdosis (mg)	Wirkdauer (h)
Fenoterol	BERODUAL BERODUALIN BEROTEC	inhalativ, (oral)	inhalativ: 0,3 - 0,8 oral: 20 - 40	3 - 5
Reproterol	BRONCHOSPASMIN	inhalativ, (i.v)	inhalativ: 2 - 4 i.v. 0,18 - 0,9	4 - 6
Salbutamol	BUTOVENT BUVENTOL KOMBIVENT NOVOLIZER SALBUTAMOL SULTANOL	inhalativ, (oral)	inhalativ: 1 - 2 oral: 15	3 - 6
Terbutalin	BRICANYL	inhalativ, (oral)	inhalativ: 1,5 - 6 oral: 15	3 - 6
Tulobuterol	ATENOS BRELOMAX	oral	2	3 - 6



Fenoterol



Reproterol

¹⁸⁷ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 620-623

¹⁸⁸ <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=32177>

¹⁸⁹ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 620-621, 345-346

¹⁹⁰ <http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?>

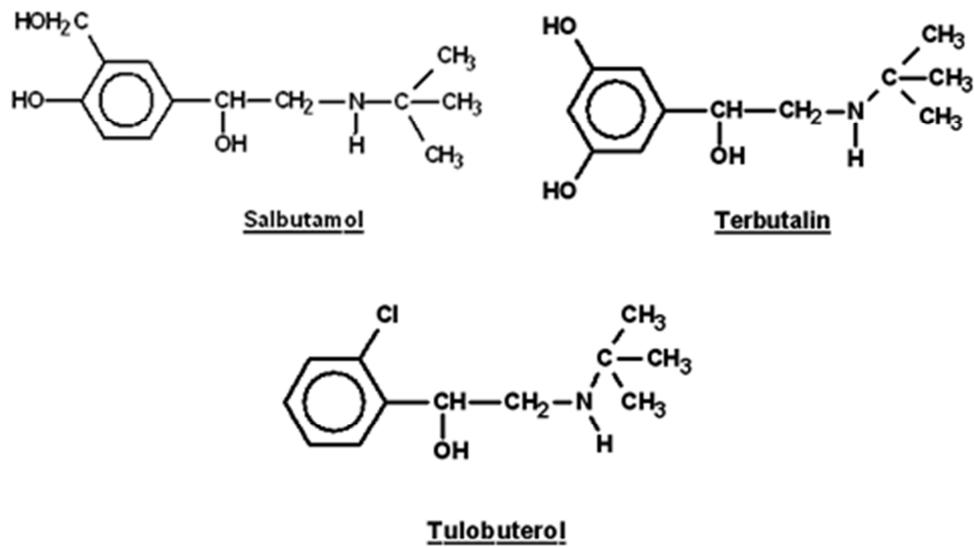


Abbildung 27

- Lang wirksame: Wirkdauer 12 – 24 Stunden ^{191,192}

Wirkstoff	Handelspräparate	Applikationsform	Tagesdosis (mg)	Wirkdauer (h)
Bambuterol	BAMBEC	oral	20	24
Clenbuterol	MUCOSPAS SPIROPENT	oral	0,02 - 0,04	14
Formoterol	FORADIL NOVOLIZER SYMBICORT	inhalativ	inhalativ: 0,02 - 0,04	12
Salmeterol	SERETIDE SEREVENT VIANI	inhalativ	0,2 - 0,4	12

¹⁹¹ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 620-621, 345-346

¹⁹² <http://www.pharmxplore.at/pharmxp/px/index1.php?>

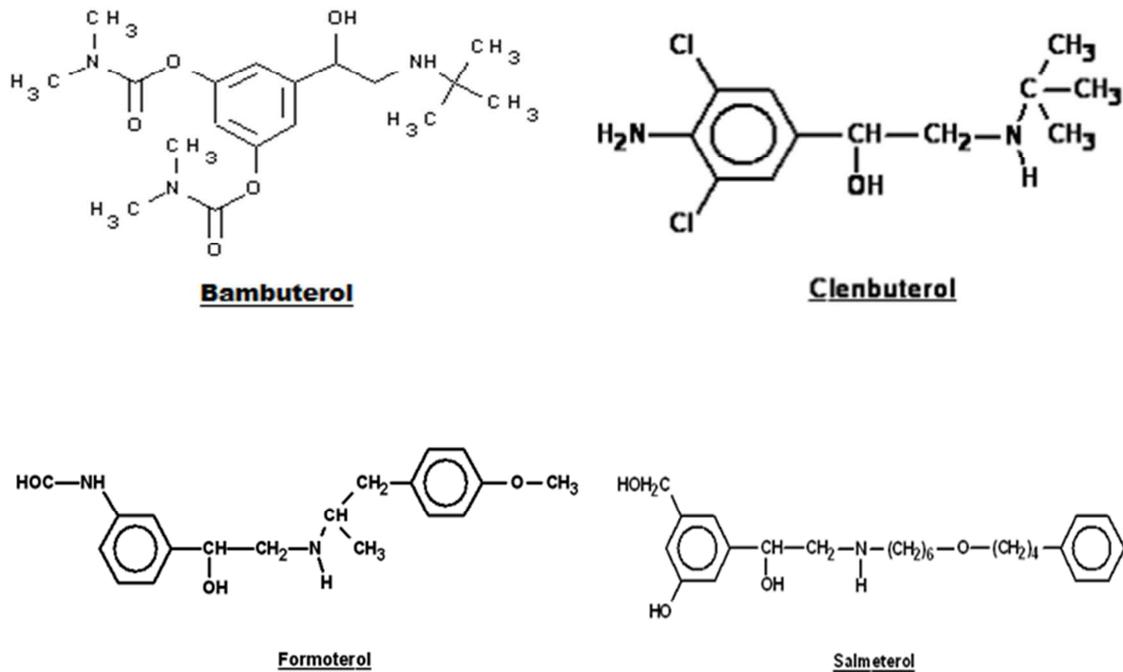


Abbildung 28

- Ultra lang wirksame: Wirkdauer 24 Stunden

Wirkstoff	Handelspräparate	Applikationsform	Tagesdosis (mg)	Wirkdauer (h)
Indacaterol	ONBREZ BREEZHALER	inhalativ	0,15 - 0,3	24

Dieser erst 2010 zugelassene Wirkstoff ist im Moment der einzige am Markt, der nur einmal täglich appliziert werden muss und dessen Wirkung innerhalb von 5 Minuten einsetzt.

Die lange Wirkung bzw. der rasche Wirkungseintritt ist auf die lipophile Struktur und die sehr hohe intrinsische Aktivität zurückzuführen.

Indacaterol ist für die Langzeittherapie der mittleren und schweren COPD (≥ Stufe II nach GOLD) zugelassen.¹⁹³

¹⁹³ <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=32177>

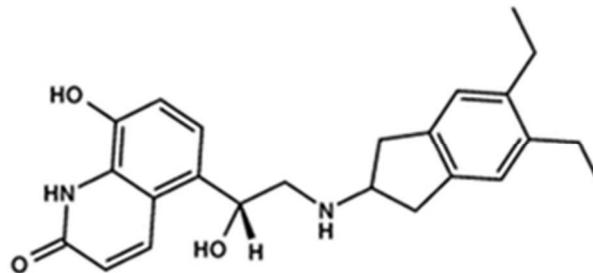


Abbildung 29: Indacaterol

5.2.1.4 Indikationen

- Kurz wirksame β_2 -Sympathomimetika:
akute Atemnot.
- Lang- und ultra lang wirksame β_2 -Sympathomimetika:
Langzeittherapie der Dyspnoe ab Stufe II nach Gold. ¹⁹⁴

5.2.1.5 Nebenwirkungen

- Arrhythmien
- Pectanginöse Beschwerden (selten)
- Hypokaliämie
- Hyperglykämie
- Tremor
- Angstzustände ^{195,196}

5.2.1.6 Kontraindikationen

- Hyperthyreose
- Zerebral- und Koronarsklerose

¹⁹⁴ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e15

¹⁹⁵ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e15

¹⁹⁶ <http://www.pharmxplorer.at/lernelemente/?leid=83>

- Schwere Hypertonie
- Tachykardien
- Kardiomyopathien ^{197,198}

5.2.2 Parasympatholytika

5.2.2.1 Wirkmechanismus

Die Substanzen Tiotropiumbromid und Ipratropiumbromid bewirken durch kompetitiven Antagonismus an Muskarinrezeptoren die Erschlaffung der glatten Bronchialmuskulatur. ¹⁹⁹

5.2.2.2 Wirkungen

- Bronchospasmolytisch
- Verringerung der Bronchialschleimsekretion
- Verringerung der Atemnot
- Verbesserung der Lungenfunktion und der körperlichen Leistungsfähigkeit
- Verringerung von Exazerbationen ²⁰⁰

5.2.2.3 Arzneistoffe, Präparate, Dosierung ²⁰¹

Wirkstoff	Handelspräparate	Applikationsform	Tagesdosis (mg)	Wirkdauer (h)
Ipratropiumbromid	ATROVENT	inhalativ	0,6 - 1,6	4 - 6
Tiotropiumbromid	SPIRIVA	inhalativ	0,018	24

¹⁹⁷ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 620-621, 343-345

¹⁹⁸ <http://www.pharmxplorer.at/lernelemente/?leid=83>

¹⁹⁹ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 620-621, 362-363

²⁰⁰ O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Am J Respir Crit Care Med (1999); 160: 542-549

²⁰¹ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 363; 623-626

Die Wirkung von Ipratropiumbromid tritt erst etwa 20 bis 30 Minuten nach der Applikation ein, hält aber länger als die der kurzwirksamen β_2 -Agonisten an. Es muss somit 3 bis 4 mal täglich verabreicht werden.

Der Vorteil von Tiotropiumbromid liegt in der Langzeittherapie, da es nur einmal täglich appliziert werden muss.²⁰²

Anhand zweier Vergleichsstudien von Ipratropiumbromid mit Salmeterol, konnten für Ipratropiumbromid bessere therapeutische Ergebnisse beschrieben werden.²⁰³

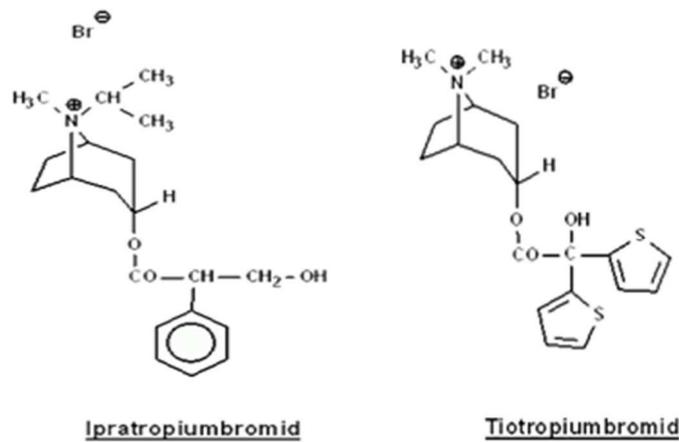


Abbildung 30

5.2.2.4 Indikationen

- Ipratropiumbromid (kurz wirksam):
akute Atemnot.
- Tiotropiumbromid (lang wirksam):
Langzeittherapie der Dyspnoe ab Stufe II nach Gold.
- Bei Kontraindikation, unerwünschten Wirkungen oder ungenügendem Ansprechen auf β_2 -Sympathomimetika.²⁰⁴

²⁰² Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e15

²⁰³ Brusasco V, et al. Thorax (2005); 60 (2): 105

²⁰⁴ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e13-15

5.2.2.5 Nebenwirkungen

- Mundtrockenheit (einzig relevante Nebenwirkung)

In seltenen Fällen:

- Miktionsstörungen
- Erhöhung des intraokularen Druckes
- Arrhythmien ²⁰⁵

5.2.2.6 Kontraindikationen

- Glaukom
- Miktionsstörungen ²⁰⁶

5.2.3 Theophyllin

Theophyllin gehört wie Coffein zur Gruppe der Methylxanthine. Es wirkt im Vergleich zu β_2 -Agonisten und anticholinerg wirkenden Substanzen schwach bronchospasmolytisch. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite und des breiten Nebenwirkungsspektrums ist es bei der symptomatischen Therapie der COPD Mittel der dritten Wahl. ^{207,208}

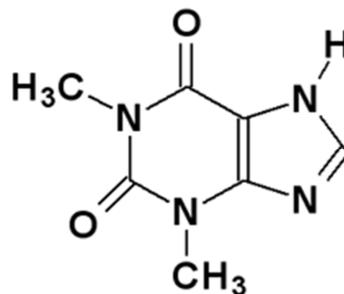


Abbildung 31: Theophyllin

²⁰⁵ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e15

²⁰⁶ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 365, 623

²⁰⁷ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e13-15

²⁰⁸ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 182

5.2.3.1 Wirkmechanismus

- In größeren Mengen verabreicht, bewirkt es eine unselektive Hemmung der Phosphodiesterase (PDE). Dadurch wird cAMP (wie in Abbildung 26 dargestellt), welches die PKA aktiviert, nicht zum inaktiven AMP abgebaut. Nachfolgend kommt es cAMP-vermittelt zur Bronchodilatation.
- Durch Blockade der Adenosinrezeptoren wird die Adenosin vermittelte Bronchokonstriktion gehemmt.
- Der Wirkmechanismus konnte bislang aber nicht vollständig aufgeklärt werden.²⁰⁹

5.2.3.2 Wirkungen

- Bronchospasmolytisch
- Steigerung der mukoziliären Clearance durch Erhöhung der Zilien Tätigkeit
- Drucksenkung in pulmonalen Gefäßen
- Verbesserung der Atemtätigkeit durch Stimulation des Atemzentrums in der Medulla oblongata
- Hemmung der Mediatorfreisetzung
- Koronardilatierend^{210,211}

5.2.3.3 Indikationen

- Ab Stufe II nach GOLD möglich.
- Zur Langzeittherapie der COPD in Form von retardierten, oral applizierten Arzneiformen (Tabletten, Kapseln, Dragees). Die Dauertherapie ist nur dann gerechtfertigt, wenn sich bei mit Theophyllin behandelten Patienten durch 3 tägiges Absetzen die Lungenfunktion bzw. die Atemnot verschlechtert.

²⁰⁹ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 621

²¹⁰ Lemmer B, Wettengel R. In: Björn Lemmer, Kay, Brune: Pharmakotherapie-Klinische Pharmakologie (2007), S. 343–344, S. 349–350

²¹¹ <http://www.pharmxplorer.at/lernelemente/?leid=83>

- Bei akuter Dyspnoe (Exazerbation) in Form von Tropfen/Ampullen zur oralen oder intravenösen Applikation.^{212,213}

5.2.3.4 Präparate und Dosierung

Beispiele für Handelspräparate:

- AMBREDIN[®]-Dragees
- ASTHMA 23D[®]-Tabletten
- RESPICUR[®] retard 100-400mg Kapseln
- THEOPLUS[®] retard 100-300mg Tabletten
- THEOSPIREX[®] retard 150, 300mg Filmtabletten/Ampullen
- UNIFYL[®] retard 200-600mg Tabletten
- EUPHYLLIN[®]-Ampullen 240mg²¹⁴

Dosierung:

Aufgrund der geringen therapeutischen Breite, der Arzneimittelinteraktionen und der unterschiedlichen Clearance muss die Dosierung unter Überwachung des Blutspiegels vorgenommen werden.

Die optimale Serumkonzentration liegt zwischen 10 und 15 mg/l.^{215,216}

5.2.3.5 Nebenwirkungen

- Übelkeit, Erbrechen
- Unruhe, Schlafstörungen, Schwindel, Tremor
- Muskelkrämpfe
- Hypokaliämie

²¹² Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e15

²¹³ Chrystyn H, et al. BMJ (1988); 297: 1506-1510

²¹⁴ <http://www.pharmxplore.at/pharmxp/px/anwendung.php?&hnum=1629>

²¹⁵ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e15-e16

²¹⁶ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 621-622

- Tachykardien, tachykarde Arrhythmien
- Todesfälle nach zu schneller i.v. Injektion

Die beschriebenen unerwünschten Wirkungen sind dosisabhängig und korrelieren mit einer erhöhten Serumkonzentration.^{217,218,219}

5.2.3.6 Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegenüber Theophyllin
- Epilepsie
- Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt
- Hyperthyreose
- Magen-/Darmgeschwür²²⁰

5.2.3.7 Arzneimittel-Interaktionen

Die Wirkung von Theophyllin kann vermindert werden durch:

Zigarettenkonsum, Phenobarbital, Rifampicin, Isoniazid, Phenytoin, Magnesiumhydroxid, Carbamazepin, Sulfinpyrazon .

Verstärkung der Wirkung durch:

Antibiotika (Gyrasehemmer, Makrolide)

Allopurinol

Cimetidin

Lebererkrankungen

Lungenentzündungen

Virale Infekte^{221,222}

²¹⁷ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 622

²¹⁸ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e16

²¹⁹ <http://www.pharmxplorer.at/lernelemente/?leid=83>

²²⁰ <http://www.pharmxplorer.at/lernelemente/?leid=83>

²²¹ <http://www.pharmxplorer.at/lernelemente/?leid=83>

²²² Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e15

5.3 Erweiterte Therapiemaßnahmen

5.3.1 Alpha-1-Antitrypsin Substitution

Alpha-1-Antitrypsin wird aus menschlichem Blut gewonnen und parenteral (i.v.) appliziert. Die Dosis bei einer wöchentlichen Substitution beträgt 60 mg/kg Körpergewicht.²²³

5.3.1.1 Indikationen

Eine Substitution ist indiziert, wenn ein homozygot vererbter Mangel besteht, die Plasmakonzentration weniger als 80 mg/dl beträgt, der Patient nicht raucht und das FEV₁ zwischen 35 und 65% liegt, oder ein jährlicher FEV₁-Abfall von mehr als 100 ml nachgewiesen werden kann.^{224,225}

5.3.1.2 Kontraindikationen

Die Substitution ist kontraindiziert bei:

- Rauchern
- Dekompensiertem Cor pulmonale
- Eiweißunverträglichkeit
- absolutem IgA-Mangel²²⁶

Aus Studien, die in den USA bei 1129 Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel durchgeführt wurden, ging hervor, dass Substitutionspatienten im Gegensatz zu herkömmlich Behandelten eine geringere jährliche FEV₁-Abnahme und eine damit in Verbindung stehende verminderte Mortalitätsrate aufwiesen.^{227,228}

²²³ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e18

²²⁴ Barker AF, et al. Chest (1994); 105: 1406-1410

²²⁵ Graf HJ, Konietzko N. Dtsch Arztebl (1992); 89(33): 2701-2703

²²⁶ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e18

²²⁷ Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Respir Crit Care Med (1998); 158: 49-59

²²⁸ Dtsch Arztebl (2006); 103(26): A 1831

5.3.2 Therapie mit Glukokortikoiden

Die Behandlung mit Glukokortikoiden kann ab der Stufe III nach GOLD erfolgen, wobei die inhalative der systemischen Therapie vorzuziehen ist. Die Anwendung erfolgt immer in Verbindung mit einem bzw. mehreren langwirksamen Bronchodilatoren.^{229,230}

5.3.2.1 Wirkmechanismus

- Hemmung der Phospholipase A₂
- Hemmung der Zytokin-Expression und des NFκB (proinflammatorischer Transkriptionsfaktor)^{231,232}

5.3.2.1 Wirkungen

- Stark entzündungshemmend
- Reduktion des Bronchialschleims
- Verbesserung der mukoziliären Clearance
- Expression von β₂-Rezeptoren → Verhinderung der Wirkungsabschwächung von β₂-Sympathomimetika.
- In hohen Konzentrationen bronchospasmolytisch

Die beschriebenen Wirkungen lassen sich bei der Therapie des Asthma bronchiale sehr gut nachweisen.

In der Therapie der COPD haben Steroide hingegen keinen allzu großen Stellenwert, da nur etwa 10-15% der Patienten darauf ansprechen.²³³

²²⁹ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegliga...Pneumologie (2007); 61: e16

²³⁰ Gillissen A, et al. Die-chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 182

²³¹ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 241-977

²³² <http://www.pharmxplorer.at/lernelemente/?leid=83>

²³³ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 617,627

5.3.2.2 Indikationen

Die inhalative Langzeittherapie ist indiziert, wenn das FEV₁ geringer als 50% des Sollwertes ist und wenn im vorangegangenen Jahr, exazerbationsbedingt, mindestens einmal der Einsatz systemischer Glukokortikoide und/oder Antibiotika von Nöten war.²³⁴

Ein weiterer Indikator für die inhalative Langzeittherapie ist die Verbesserung von mindestens einem der nachfolgenden Punkte nach einem Therapieversuch von 3 bis 6 Monaten:

- FEV₁
- Exazerbationsrate, Häufigkeit der Arztbesuche bzw. der Klinikeinweisungen
- Leistungsfähigkeit, Dyspnoe
- Bedarf an Bronchodilatoren²³⁵

5.3.2.3 Arzneistoffe, Präparate, Dosierung

Die zur inhalativen Therapie der COPD verwendeten Glukokortikoide sind Fluticason und Budesonid in Kombination mit Salmeterol und Formoterol.

Beispiele für Handelspräparate:

- VIANI[®] Diskus forte 50/500 µg:
Pulver zur Inhalation mit Salmeterol und Fluticason.
- SYMBICORT[®] Turbohaler 160/4,5 µg oder 320/9 µg:
Pulverinhalator mit Formoterol und Budesonid^{236,237}

²³⁴ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e15

²³⁵ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 187

²³⁶ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 187

²³⁷ <http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/anwendung.php?action=Details&znumm=40344&&hnum=50136>

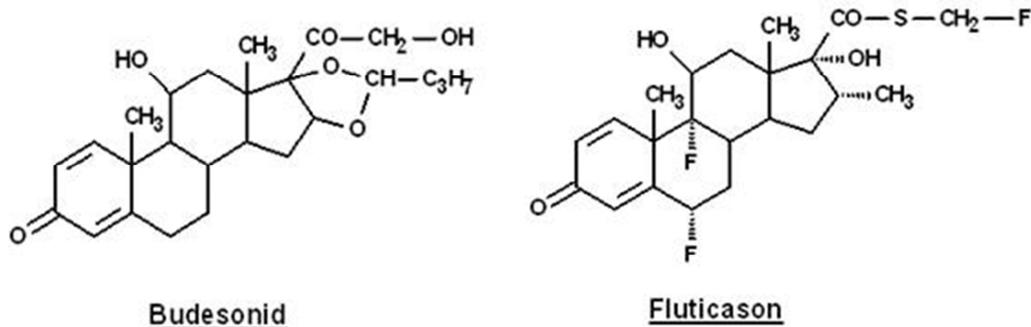


Abbildung 32

5.3.2.4 Nebenwirkungen

- Orale Candidose (Mundsoor)
- Heiserkeit ²³⁸
- Reduktion der Knochendichte ²³⁹
- Bei hohen Dosen Pneumonien ²⁴⁰

5.3.2.5 Systemische Glukokortikoide

Die Langzeittherapie mit systemisch wirkenden Glukokortikoiden wird aufgrund der geringen Anzahl von Respondern und der zum Teil schweren Nebenwirkungen nicht empfohlen. ^{241,242}

5.3.3 Phosphodiesterase-4-Inhibitor

Der Arzneistoff Roflumilast ist ein selektiv wirkender PDE-4 Inhibitor, der 2010 in Form des Handelspräparates DAXAS[®] für die Therapie der COPD in Europa

²³⁸ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 617, 627

²³⁹ The Lung Health Study Research Group. N Engl J Med (2000); 343: 1902-1909

²⁴⁰ Kardos P, et al. Am J Respir Crit Care Med (2007); 175: 144-149

²⁴¹ Callahan C, et al. Eur Respir J (1991); 19: 217-224

²⁴² Schols AMWJ, et al. Eur Respir J (2000); 17: 337-342

zugelassen wurde. Die Anwendung erfolgt stets in Kombination mit Bronchodilatoren.²⁴³

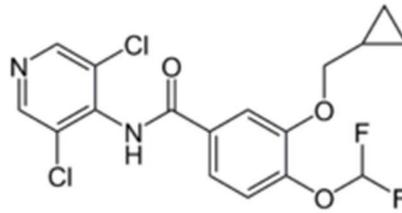


Abbildung 33: Roflumilast

5.3.3.1 Wirkmechanismus

Durch die selektive Hemmung der PDE-4 in den bei der COPD charakteristischen Entzündungszellen wie Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und CD8-Lymphozyten (T-Suppressorzellen) kommt es zur antiinflammatorischen Wirkung.²⁴⁴

5.3.3.2 Wirkungen

Die im Zuge des Zulassungsverfahrens durchgeführten randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien ergaben hinsichtlich der Wirkung folgendes:

- Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate um 17%.
- Zunahme des FEV₁ um durchschnittlich 48 ml.²⁴⁵

5.3.3.3 Indikationen

- Bei schweren Formen von COPD in Kombination mit Bronchodilatoren.²⁴⁶

²⁴³ European Medicines Agency (EMA/268074/2010):
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001179/WC500095211.pdf

²⁴⁴ MacIntyre NR. Respir Care (2004); 49: 64-69

²⁴⁵ http://www.medmedia.at/medien/universuminnermedizin/artikel/2010/01/8735_07-09_PDE.php

²⁴⁶ http://www.medmedia.at/medien/universuminnermedizin/artikel/2010/01/8735_07-09_PDE.php

5.3.3.4 Präparate und Dosierung

DAXAS[®] 500µg wird in Form von Tabletten einmal täglich oral appliziert.²⁴⁷

5.3.3.5 Nebenwirkungen

- Diarrhö, Übelkeit
- Gewichtsverlust (häufig)
- Schlafstörungen, Kopfschmerzen
- Magenschmerzen²⁴⁸

5.3.3.6 Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegenüber Roflumilast
- Leberschäden²⁴⁹

5.4 Medikamentöse Kombinationstherapie

In der Langzeittherapie der COPD wird ab dem Schweregrad II (Siehe Tabelle), je nach individuellem Bedarf, die Kombination von Pharmaka aufgrund des besseren therapeutischen Effekts vorgeschlagen.²⁵⁰

5.4.1 β_2 -Sympathomimetika und Anticholinergika

In Untersuchungen wurde die additive Wirkung der beiden lang wirksamen Substanzen Formoterol bzw. Salmeterol und Tiotropiumbromid beschrieben.

²⁴⁷ <http://focus-blog.pharmxplorer.at/2010/09/roflumilast-daxas%C2%AE-neuer-wirkstoff-zur-behandlung-der-copd/>

²⁴⁸ http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001179/WC500095211.pdf

²⁴⁹ http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001179/WC500095211.pdf

²⁵⁰ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 184

Demnach kam es bei der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Tiotropium zu einem größeren Anstieg des FEV₁.²⁵¹

5.4.2 β_2 -Sympathomimetika und Glukokortikoide

Die Ergebnisse von randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudien ergaben zusammenfassend eine Verbesserung des FEV₁, eine Verringerung der Exazerbationsrate und eine Erhöhung der Lebensqualität.

Getestet wurden Kombinationen von Budesonid mit Formoterol und Fluticason mit Salmeterol.²⁵²

5.4.3 β_2 -Sympathomimetika und Theophyllin

Anhand der Kombination von Salmeterol und Theophyllin konnten eine Verbesserung der Lungenfunktion und eine Verringerung der Exazerbationsrate und der Atemnot nachgewiesen werden.^{253,254}

5.4.4 Bronchodilatoren und Roflumilast

Im Rahmen von zwei 6 monatigen Studien wurde die Wirksamkeit von Roflumilast und Salmeterol bzw. Tiotropiumbromid bei über 40 jährigen Patienten mit einem FEV₁ von 40 bis 70% des Soll nachgewiesen.²⁵⁵

Die Kombination von Salmeterol mit Roflumilast führte im Gegensatz zur Monotherapie mit Salmeterol zu einer Verminderung von mittelschweren und schweren Exazerbationen um etwa 40%.²⁵⁶

Bei der Kombination von Tiotropiumbromid mit Roflumilast konnte im Vergleich zur Tiotropiumbromid-Monotherapie eine 27%ige Verringerung von mittelschweren und schweren Exazerbationen festgestellt werden.

²⁵¹ Noord van JA, et al. Am J Respir Crit Care Med (2003); 167: A95

²⁵² Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e17

²⁵³ Cazzola M, et al. Chest (2000); 118: 1576-1581

²⁵⁴ ZuWallack R, et al. Chest (2001); 119: 1661-1670

²⁵⁵ http://www.medmedia.at/medien/universuminneremedizin/artikel/2010/01/8735_07-09_PDE.php

²⁵⁶ Fabbri LM, et al. Lancet (2009); 374: 695-703

In beiden Fällen konnte durch die Kombinationstherapie, im Vergleich zur Monotherapie, eine Steigerung des FEV₁ um bis zu 80 ml erreicht werden.²⁵⁷

5.5 Nicht medikamentöse Therapie

5.5.1 Langzeitsauerstofftherapie (LOT)

Die LOT ist bei COPD-Patienten des Stadiums 4 nach GOLD indiziert, wenn der O₂-Partialdruck weniger als 55 mmHg beträgt (chronische Hypoxämie) oder bei einem O₂-Partialdruck von 55 bis 59 mmHg, wenn eine pulmonale Hypertonie vorliegt.

Durch die tägliche Anwendungsdauer von mindestens 16 Stunden kommt es bei Patienten mit einer respiratorischen Insuffizienz durch die Anhebung des O₂-Partialdruckes zu einer Besserung der Dyspnoe durch Entlastung der Atemmuskulatur.

Die LOT wird mittels Sauerstoffflaschen, Sauerstoffkonzentratoren und Flüssigsauerstoff durchgeführt.²⁵⁸

5.5.2 Heimbeatmung

Die Heimbeatmung ist bei Patienten mit überlasteter Atemmuskulatur indiziert, wenn mit allen anderen Therapiemaßnahmen kein entsprechender Erfolg erzielt werden kann. Die Durchführung kann nur in der Klinik mittels Mund- und/oder Nasenmasken erfolgen.

Durch eine tägliche Beatmungsdauer von 8 bis 14 Stunden sollte es zu einer Reduktion des erhöhten CO₂-Partialdruckes (Hyperkapnie) kommen, was sich positiv auf die Dyspnoe, die Konzentrationsfähigkeit und die Vigilanz auswirkt.

Die Beatmung sollte vorzugsweise nächtlich durchgeführt werden.

Bei einer Kombinationstherapie aus Heimbeatmung und LOT konnten im Vergleich zur Monotherapie wesentlich bessere Ergebnisse in Bezug auf Blutgaswerte, Schlaf- und Lebensqualität erzielt werden.^{259,260,261,262}

²⁵⁷ http://www.medmedia.at/medien/universuminneremedizin/artikel/2010/01/8735_07-09_PDE.php

²⁵⁸ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegliga...Pneumologie (2007); 61: e22

5.5.3 Physiotherapie

Zusätzlich zur standardisierten Therapie, kann mit Hilfe richtiger Atemtechniken unter gezieltem Einsatz der Atemmuskulatur die Atemarbeit verringert werden. Daraus resultieren eine Verringerung der Atemnot und des Hustens. Ein verbesserter Abtransport des Bronchialschleimes kann ebenfalls beobachtet werden.²⁶³

Ebenso kann durch richtige Körperhaltung, wie z.B. im Kutschersitz die Atemnot verringert werden.²⁶⁴

5.5.4 Ernährungsphysiologische Maßnahmen

Da Patienten mit Untergewicht (Pink Puffer-Typ) eine schlechtere Prognose hinsichtlich der Symptome, der Lebensqualität und der Mortalität als Normalgewichtige aufweisen, sind ernährungsphysiologische Maßnahmen im Rahmen der COPD Therapie essentiell.^{265,266}

Das Untergewicht resultiert aus der erhöhten Leistung der Atemmuskulatur aufgrund der verringerten Sauerstoffaufnahme beim Lungenemphysem bzw. bei der Atemwegobstruktion. Durch den erhöhten Energieumsatz bei gleichzeitig geringer Energieaufnahme kommt es zu einer negativen Energiebilanz.²⁶⁷

Mittels gezielt durchgeführter Ernährungstherapie in Form von fett- und/oder kohlehydratreicher Nahrung kommt es durch die Gewichtszunahme meist zur Verbesserung der Symptome, der Muskelkraft und der Leistungsfähigkeit.²⁶⁸

²⁵⁹ Köhler D, Criege CP, Raschke F. Pneumologie (1996); 50: 927-931

²⁶⁰ Simmonds AK, Elliot MW. Thorax (1995); 50: 604-609

²⁶¹ Meecham Jones DJ, et al. Am J Respir Crit Care Med (1995); 152: 538-544

²⁶² Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e22-23

²⁶³ Steier J, Petro W. Pneumologie (2002); 556: 388-396

²⁶⁴ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e22-23

²⁶⁵ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 241 ff.

²⁶⁶ Pforte A (Hrsg.). COPD-chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen und Komplikationen (2002); 214

²⁶⁷ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 243

²⁶⁸ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 247-248

5.5.5 Trainingsprogramme

In allen Stadien der COPD ist das körperliche Training eine wichtige Maßnahme, die zur Verbesserung der Symptome, der Muskelkraft, der Leistungsfähigkeit, sowie der Schwere und Häufigkeit der Exazerbationen beiträgt.

Die individuell angepassten Trainingsprogramme können durch geschultes Klinikpersonal erlernt werden und sollten auch zu Hause bzw. in organisierten Lungensportgruppen weiter praktiziert werden. ^{269,270}

5.5.6 Operative Eingriffe

Wenn mit den bisher beschriebenen Therapiemöglichkeiten im Stadium IV nach GOLD kein zufriedenstellender Effekt erzielt werden kann, kommen als letzte Möglichkeit die Bullektomie, die Lungenvolumenreduktion und die Lungentransplantation zur Verringerung des Emphysems zur Anwendung.

- Bullektomie: Entfernung von großen Emphyseblasen (Bullae)
- Lungenvolumenreduktion: Verringerung des Lungengewebes durch Entfernung von Emphyseblasen
- Lungentransplantation ^{271,272}

5.6 Therapie der Exazerbation

Die Zustandsverschlechterung der Grunderkrankung, die durch Bakterien, Viren, inhalative Noxen, aber auch ohne erkennbaren Grund erfolgt, kann mit Hilfe der Einteilung in 3 Schweregrade therapiert werden. ^{273,274}

²⁶⁹ Worth H, et al. Pneumologie (2000); 54: 61-67

²⁷⁰ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e18-e19

²⁷¹ Herold G, et al. Innere Medizin (2008); 327

²⁷² Bob A, Bob K (Hrsg.). Duale Reihe-Innere Medizin (2009); 358

²⁷³ Pauwels RA, et al. Am J Respir Crit Care Med (2001); 163: 1256-1276

²⁷⁴ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 193

5.6.1 Schweregradabhängige Therapiemaßnahmen

- Leichtgradige Exazerbation:

Dabei kann es zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion aufgrund einer Abnahme des FEV₁ um bis zu 20% des Ausgangswertes kommen. Der Patient kann durch eine Erhöhung seiner standardisierten Medikamentendosis (β_2 -Sympathomimetika/Anticholinergika) ambulant bzw. zu Hause behandelt werden.

- Mittelgradige Exazerbation:

Hier kommt es zur Verschlechterung des Ausgangszustandes durch eine Verschlechterung der Lungenfunktion, was eine vermehrt auftretende Atemnot mit oder ohne Husten zur Folge hat. Im Regelfall kann auch hier die Behandlung ambulant, durch die Dosiserhöhung von Bronchodilatoren erfolgen. Zusätzlich sind nach Bedarf auch systemische Glukokortikoide und Theophyllin indiziert. Theophyllin sollte aber nur bei unzureichendem Behandlungserfolg mit Glukokortikoiden appliziert werden.

- Schwergradige Exazerbation:

Typische Kennzeichen sind Ödembildung, Zyanose, Tachykardien, Arrhythmien und Bewusstseinstörung. Hier ist unbedingt eine klinische Behandlung erforderlich. Zur Therapie mit Bronchodilatoren, systemischen Glukokortikoiden und Theophyllin kommt bei Bedarf die Sauerstofftherapie hinzu.

In allen Schweregraden ist bei bakteriellen Infektionen (gelb-grün gefärbtes Sputum) eine Antibiotikatherapie indiziert. ^{275,276}

²⁷⁵ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 193

²⁷⁶ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e26-e27

Schweregrad	Kennzeichen	Therapie
alle Schweregrade		Nikotinverzicht Antibiotika bei purulentem Sputum Therapie der Komorbidität(en)
leichtgradig	leichte subjektive Verschlechterung ± Verschlechterung der Lungenfunktion	Anticholinergika u./o. β ₂ -Sympathomimetika
mittelgradig	Atemnot↑/Husten↑ + Verschlechterung der Lungenfunktion	evtl. + systemische Glukokortikoide + Theophyllin
schwergradig	Bewusstseinstäubung Tachykardie/-pnoe Zyanose (neu/progredient) Ödeme	+ Sauerstoff ± NIV ± Therapie der Komplikationen

Abbildung 34: Schweregrade der Exazerbation

5.6.1.1 Bronchodilatoren

Es werden, wie schon erwähnt, dieselben β₂-Sympathomimetika und Anticholinergika wie bei der medikamentösen Basistherapie eingesetzt. Der einzige Unterschied ist, dass im Rahmen der Exazerbationstherapie die Dosis erhöht wird.

Zur Therapie der akuten Atemnot sind kurzwirksame β₂-Sympathomimetika das Mittel der ersten Wahl.²⁷⁷

²⁷⁷ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 193

Medikament	Dosierung
β₂-Sympathomimetika	
<i>Fenoterol</i> z.B. Berotec® DA (100 µg/Hub) Berotec® Inhalationslösung (0,1 %) (1 mg/ml)	Gesamttagesdosis: 1.600 µg max. Einzeldosis: 800 µg
<i>Terbutalin</i> z.B. Bricanyl® DA (250 µg/Hub) Bricanyl® Lösung (500 µg/Amp.) s.c. Bricanyl® Tbl. (2,5 mg und 5 mg)	Gesamttagesdosis: 6.000 µg max. Einzeldosis: 1.000 µg Gesamttagesdosis: 4 x 250 µg s.c. max. Einzeldosis: 500 µg s.c. Gesamttagesdosis: 2 x 5 mg Tbl.
<i>Reproterol</i> z.B. Allergospasmin® DA (500 µg/Hub) Bronchospasmin® Lösung (90 µg/Amp.) i.v. Bronchospasmin® Tbl. (20 mg/Tbl.)	Gesamttagesdosis: 8.000 µg max. Einzeldosis: 2.000 µg Tagesdosis: 12 Amp. á 50 ml NaCl 0,9 % 1-3 µg/min = 3-6 ml/h über Perfusor Einzeldosis: 1 Amp. langsam i.v.; ggf. nach 1 min wiederholen Gesamttagesdosis: 3 x 20 mg Tbl.
<i>Salbutamol</i> z.B. Sultanol® DA (100 µg/Hub) Sultanol® Inhalationslösung (5 mg/ml) Sultanol® Fertiginhalat (1,5 und 3 mg/Amp.)	Gesamttagesdosis: 1.200 µg (12 Hübe) max. Einzeldosis: 100-200 µg (1-2 Hübe) 3-4 x tägl. Gesamttagesdosis: 12,5 mg (50 Tropfen) Einzeldosis: 2,5 mg Einzeldosis: 1,25-2,5 mg (5-10 Tr.) 3-4 x tägl., bei kontinuierlicher Verneblung: 2 mg/h
Kurzwirksame Anticholinergika	
<i>Ipratropiumbromid</i> z.B. Atrovent® DA (20 µg/Hub) Atrovent® Inhaletten® Kapsel (200 µg/Kapsel) Atrovent® Fertiginhalat (250 und 500 µg/Amp.)	Gesamttagesdosis: 240 µg (12 Hübe) Einzeldosis: 20-40 µg (1-2 Hübe) 3-4 x tägl. Gesamttagesdosis: 1.600 µg Einzeldosis: 200-400 µg Gesamttagesdosis: 2.000 µg max. Einzeldosis: 250-500 µg
Kombination kurzwirksames β₂-Sympathomimetikum + Anticholinergikum	
<i>Fenoterol + Ipratropiumbromid</i> Berodual® DA (50/20 µg)	Gesamttagesdosis: 600/240 µg (12 Hübe) max. Einzeldosis: 100/40-200/80 µg (2-4 Hübe) 3-4 x tägl.

Abbildung 35: Chema einer medikamentösen Exazerbationstherapie

5.6.1.2 Systemisch wirkende Glukokortikoide

Da in Studien die gute antiinflammatorische Wirksamkeit von systemisch applizierten Glukokortikoiden nachgewiesen werden konnte, sind sie bei einem $FEV_1 \leq 50\%$ des Soll, im Rahmen der mittelschweren und schweren Exazerbation als Additiv zu Bronchodilatoren indiziert.

Die Anwendungsdauer sollte aufgrund der unerwünschten Wirkungen allerdings 14 Tage nicht überschreiten. Verabreicht werden täglich 20-40 mg Prednisolonäquivalent.

Bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, kommt es zu einer schnellen Verbesserung der Lungenfunktion und zu einer Verkürzung der Exazerbationsdauer.^{278,279,280}

Systemische Steroide	
<i>Prednison</i> z.B. Decortin®	1 x 30-50 mg/Tag p.o.
<i>Prednisolon</i> z.B. Solu-Decortin®, Prednisolut (25 mg, 50 mg, 100 mg)	1-2 x 50 mg/Tag i.v.

Abbildung 36: Mögliche Therapievariante

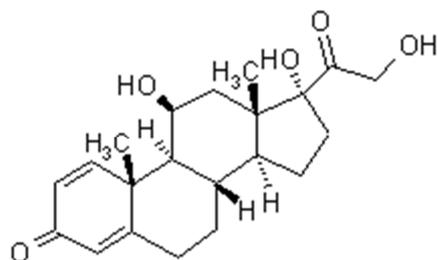


Abbildung 37: Prednisolon

²⁷⁸ Thompson WH, et al. Am J Respir Crit Care Med (1996); 154: 407-412

²⁷⁹ Davies L, Angus RM, Calverley PM. Lancet (1999); 354: 456-460

²⁸⁰ Niewoehner DE, et al. N Engl J Med (1999); 340: 1941-1947

5.6.1.2.1 Nebenwirkungen

Aufgrund einer längeren Therapie mit systemischen Glukokortikoiden kann es zu folgenden, teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen:

- Cushing-Syndrom
- Infekte aufgrund der immunsuppressiven Wirkung
- Ulzera des Magen-Darm-Traktes
- Muskelatrophien
- Verminderung der Knochendichte durch Vitamin D-Antagonismus
- Diabetes mellitus
- Vermehrte Reabsorption von Wasser und Natrium
- Vermehrte Kaliumausscheidung
- Glaukom
- Thrombose ²⁸¹

5.6.1.3 Theophyllin

Wenn mit systemischen Glukokortikoiden nicht der gewünschte Effekt erreicht werden kann, so sollte eine Behandlung mit Theophyllin versucht werden.

Theophyllin ist jedoch wie in der Standardtherapie das Mittel der 3. Wahl. ²⁸²

Xanthinderivate	
<i>Theophyllin</i> i.v.-Injektionslösung, z.B. Bronchoparat® Amp. (1 Amp. = 200 mg)	Dosierung nach Serumspiegel
	• Initialdosis <i>ohne</i> Theophyllin-Vortherapie: 4-5 mg/kg KG i.v. und <i>mit</i> Theophyllin- Vortherapie 2-3 mg/kg KG i.v.; innerhalb 20-30 min
	• Erhaltungsdosis: 0,5 mg/kg KG/Stunde bzw. 12 mg/kg KG/Tag i.v. (4 Amp./50 ml NaCl 0,9 % (= 16 mg/ml) mit 2 ml/h über Perfusor
Tropfen/Trinkampulle (nicht retardiert), z.B. Solosin®	Gesamttagesdosis: ca. 900 mg
Retardierte Tablettenform (bis 600 mg/Tbl.)	max. Einzeldosis: ca. 200 mg

Abbildung 38: Mögliches Therapieschema mit Theophyllin

²⁸¹ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 617, 434

²⁸² Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e27

5.6.1.4 Antibiotika

Eine Therapie mit Antibiotika sollte nur durchgeführt werden, wenn eine Beteiligung von Bakterien sichergestellt werden kann.²⁸³

Indikatoren sind die zunehmende Dyspnoe und ein produktiver Husten mit Auswurf von gelb-grün gefärbtem, purulentem Sputum.^{284,285}

5.6.1.4.1 Penicilline

Für Patienten, die an einer COPD des Stadiums I und II nach GOLD leiden, gelten Aminopenicilline (z.B. Amoxicillin) als Mittel der ersten Wahl. Im Stadium III und IV ist eine Kombination von Aminopenicillinen und β -Lactamase-Inhibitoren empfehlenswert.²⁸⁶

Amoxicillin gehört zur Gruppe der β -Lactam-Antibiotika, die eine bakterizide Wirkung auf grampositive und -negative Bakterien ausüben. Diese Bakterien sind aber in der Lage, durch Synthese von β -Lactamasen die Struktur dieser Antibiotika zu zerstören, was zur Unwirksamkeit und Resistenz führt. Deswegen ist die Kombination von β -Lactam-Antibiotika mit β -Lactamase-Inhibitoren, wie Clavulansäure sehr zu empfehlen. Die empfohlene mittlere Tagesdosis beträgt bei oraler Applikation 1,5-6 g.²⁸⁷

Es gibt zahlreiche Arzneispezialitäten in Form von Monopräparaten (Amoxicillin) und Kombinationspräparaten (Amoxicillin+Clavulansäure).

Beispiele für Handelspräparate:

- AMOXICILLIN® 500 mg Filmtabletten
- AUGMENTIN® 625 mg Tabletten
- AMOXICLAVULAN® 625 mg Filmtabletten²⁸⁸

²⁸³ Pforte A (Hrsg.). COPD-chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen und Komplikationen (2002); 202

²⁸⁴ Anthonisen NR, et al. Ann Intern Med (1987); 106: 196-204

²⁸⁵ Stockley RA, et al. Chest (2000); 117: 1638-1645

²⁸⁶ Worth H, et al. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga. Pneumologie (1998); 52: 232-237

²⁸⁷ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 805-814

²⁸⁸ <http://www.pharmxplore.at/pharmxp/px/index1.php?>

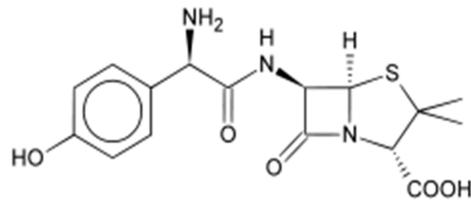


Abbildung 39: Amoxicillin

5.6.1.4.2 Makrolide

Makrolide, wie Erythromycin, Clarythromycin, u.a. sollten aufgrund der durchaus großen Anzahl von resistenten Personen nur im Fall einer Penicillin-unverträglichkeit im Stadium I und II nach GOLD verabreicht werden.²⁸⁹

Bei oraler Applikation liegt die empfohlene Tagesdosis zwischen 1 und 2 g.²⁹⁰

5.6.1.4.3 Gyrasehemmer

Im Stadium III und IV finden auch Fluorchinolone, die zur Gruppe der Gyrasehemmer gehören, Anwendung. Bevorzugt werden die Arzneistoffe wie Levofloxacin und Moxifloxacin verwendet, die durch Hemmung des bakteriellen Enzyms Gyrase in Grampositiven und -negativen bakterizid wirken.

Die mittlere Tagesdosis bei oraler und intravenöser Applikation beträgt für Levofloxacin 0,25-0,5 g und für Moxifloxacin 0,4 g.^{291,292}

²⁸⁹ Welte T, Marre R, Suttrop N. Med Klin Munich (2006); 101(4): 313-320

²⁹⁰ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 829

²⁹¹ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e28

²⁹² Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 834-835

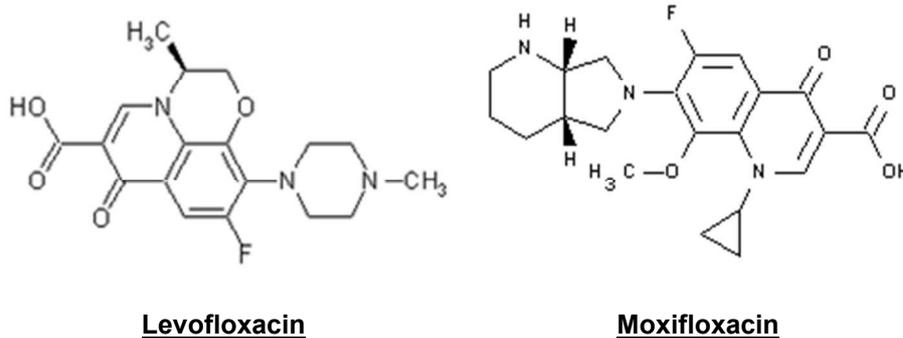


Abbildung 40

Beispiele für Handelspräparate:

Die Levofloxacin enthalten:

- TAVANIC® - Filmtabletten 250/500 mg
- TAVANIC® - Infusionsflasche

Die Moxifloxacin enthalten:

- ACTIRA® 400 mg - Filmtabletten/Infusionslösung
- AVELOX® 400 mg - Filmtabletten/ Infusionslösung
- OCTEGRA® 400 mg - Infusionslösung²⁹³

5.6.1.4.4 Cephalosporine

Diese gehören gleich wie die Penicilline zur Gruppe der β -Lactam Antibiotika. Cephalosporine der Gruppe 3, die eine besonders gute Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien besitzen, werden im Rahmen der Exazerbation spezifisch zur Bekämpfung von *Pseudomonas aeruginosa* eingesetzt.

Zu dieser Gruppe gehören die Arzneistoffe Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefepim, Ceftazidim u.a.

Die Applikation erfolgt intravenös und die Dosierung muss individuell dem Schweregrad der Exazerbation angepasst werden.^{294,295}

²⁹³ <http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?>

²⁹⁴ Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga...Pneumologie (2007); 61: e28

²⁹⁵ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 829

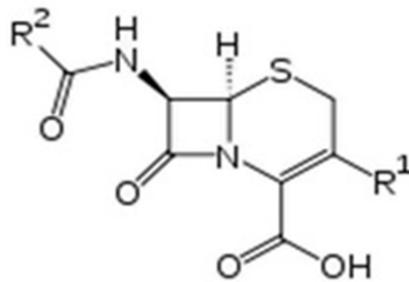


Abbildung 41: Grundstruktur

Beispiele für Handelspräparate:

Die Cefotaxim enthalten:

- CEFOTAXIM[®] 0,5/1/2 g - Trockenstechampulle
- CLAFORAN[®] 0,5/1/2 g - Trockenstechampullen

Die Ceftriaxon enthalten:

- CEFOTRIX[®] 0,5/1/2 g - Pulver zur Herst. einer Injektionslösung

Die Cefepim enthalten:

- MAXIPIME[®] 1/2 g - Trockenstechampullen

Die Ceftazidim enthalten:

- CEFTAZIDIM[®] Sandoz 0,25/0,5/1/2 mg - Trockenstechampulle ²⁹⁶

Für sämtliche Antibiotika gilt eine Anwendungsdauer von 7 bis 10 Tagen. Cephalosporine sollten maximal 5 Tage lang angewandt werden. ²⁹⁷

5.7 Nikotinersatztherapie und Entwöhnung

Zur Raucherentwöhnung gehört neben der medikamentösen Therapie auch die nicht-medikamentöse Therapie in Form der Verhaltens-, Aversionstherapie, Akupunktur und Hypnose. ²⁹⁸

²⁹⁶ <http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?>

²⁹⁷ Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 200

²⁹⁸ Arzneimittelkommission der Deutschen Ärztesgesellschaft (2001)

5.7.1 Nikotinersatz

Dazu gehören nikotinhaltige Präparate, die in Form von Kaugummi, Pflastern, Inhalatoren, usw. als NICORETTE[®], NICOTINELL[®], NIQUITIN[®] und weiteren Produkten erhältlich sind.²⁹⁹

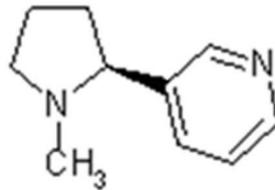


Abbildung 42: Nicotin

5.7.2 Vareniclin

Vareniclin mit dem Handelsnamen CHAMPIX[®] bewirkt einen Agonismus am nikotinischen Acetylcholinrezeptor (Subtyp: $\alpha_4\beta_2$). Dadurch kommt es wie bei der Stimulation durch Nikotin, zur Freisetzung von Dopamin, wodurch die Nikotin-Entzugserscheinungen verringert werden.

Vareniclin in Form von CHAMPIX[®] 0,5/1 mg-Filmtabletten sollte über mehrere Wochen eingenommen werden. Die Initialdosis beträgt einmal täglich 0,5 mg und wird ab der zweiten Therapiewoche auf zweimal täglich 1 mg angehoben.³⁰⁰

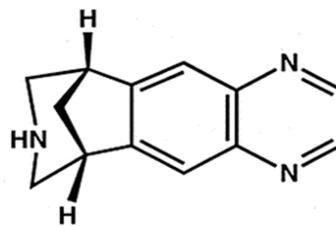


Abbildung 43: Vareniclin

²⁹⁹ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 1044

³⁰⁰ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 1044

5.7.3 Bupropion

Bupropion (Amfebutamon), das im Handelspräparat ZYBAN[®]-150 mg Retard Filmtabletten enthalten ist, bewirkt durch Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin eine Stimmungsaufhellung.

Zyban[®] -Filmtabletten werden zu Beginn der Therapie einmal, später zweimal täglich und maximal für einen Zeitraum von 7-9 Wochen eingenommen.

Bupropion ist bei Patienten mit Bulimie und Epilepsie kontraindiziert.^{301,302}

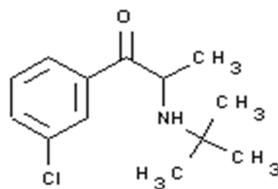


Abbildung 44: Bupropion

5.8 Medikamentöse Zusatztherapie bei COPD

5.8.1 Synthetische Expektorantien (Auswahl)

5.8.1.1 Acetylcystein (ACC)

Die expektorierende Wirkung von Acetylcystein beruht auf der Spaltung von Disulfidbrücken des Bronchialschleimes, wodurch dieser verflüssigt und leichter abgehustet werden kann.

Wird ACC im Rahmen einer Exazerbation in Kombination mit Antibiotika (Penicillin, Tetracyclin und Cephalosporine) verabreicht, so muss mindestens ein Einnahmeabstand von 2 Stunden eingehalten werden, weil ACC zur Inaktivierung der Antibiotikastrukturen führen kann.³⁰³

³⁰¹ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 1044

³⁰² Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 255

³⁰³ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 628-629

Beispiele für Handelspräparate:

- ACC[®] "Hexal" - Granulat 100 mg
- AEROMUC[®]- lösliche Tabletten 200 mg ³⁰⁴

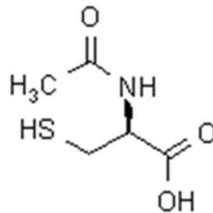


Abbildung 45: Acetylcystein

5.8.1.2 Erdosteine

Der Wirkmechanismus von Erdosteine beruht auf demselben Prinzip, wie der von ACC. ³⁰⁵

Beispiele für Handelspräparate:

- ERDOMED[®] - Granulat 225 mg/ Kapseln 300 mg
- ERDOSTEIN[®] "CSC" - Granulat 225 mg/ Kapseln 300 mg ³⁰⁶

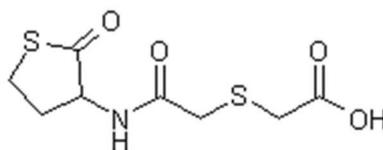


Abbildung 46: Erdosteine

³⁰⁴ <http://www.pharmxplore.at/pharmxp/px/anwendung.php?&hnum=10>

³⁰⁵ Dechant KL, Noble S. Drugs (1996); 52: 875-881

5.8.1.3 Ambroxol und Bromhexin

Das Sekretolytikum Bromhexin, das in vivo zu Ambroxol metabolisiert wird, bewirkt durch Anregung der Schleimproduktion dessen Verflüssigung. Des weiteren aktiviert Bromhexin Hydrolasen, die für die Spaltung der Schleimmukopolysaccharide verantwortlich sind.

Ambroxol bewirkt außerdem die Produktion von Surfactant, wodurch die Adhäsionsfähigkeit des Schleimes an der Epithelschicht herabgesetzt wird.³⁰⁷

Beispiele für Handelspräparate, die Ambroxol enthalten:

- AMBROBENE[®] - retard 75 mg - Kapseln/ Lösung 7,5 mg/ml
- MUCOSOLVAN[®] - Kapseln retard 75 mg/ Lösung
- MUCOSOLVAN[®] - Saft 15 mg/5 ml; 30 mg/5 ml³⁰⁸

Beispiele für Handelspräparate, die Bromhexin enthalten:

- BISOLVON[®] - Hustenlöser Saft
- BISOLVON[®] - Lösung³⁰⁹

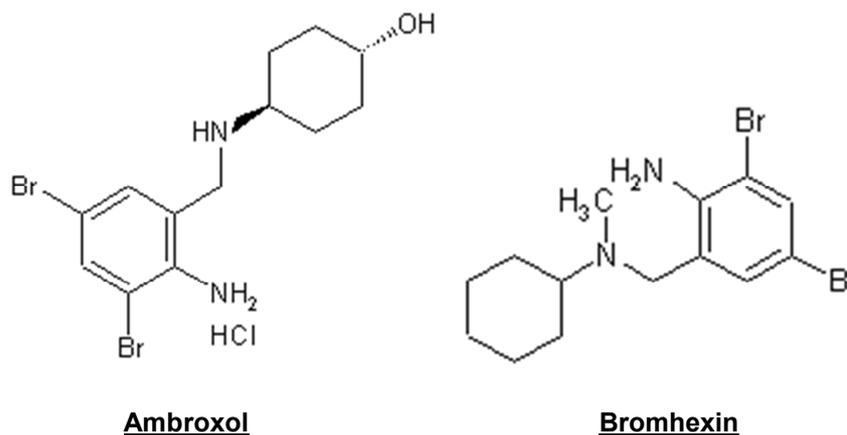


Abbildung 47

³⁰⁷ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 628

³⁰⁸ <http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/anwendung.php?action=praep&hnum=00074&>

³⁰⁹ <http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/anwendung.php?action=praep&hnum=00221&>

5.8.2 Synthetische Antitussiva

Alle Antitussiva sind nur für kurze Zeit bei trockenem Reizhusten indiziert ³¹⁰.

5.8.2.1 Pentoxyverin

Pentoxyverin bewirkt die Unterdrückung des Hustenreflexes durch Blockade des Hustenzentrums in der Medulla oblongata. Im Gegensatz zu den opioiden Substanzen kann es zu keiner atemdepressiven und hypnotischen Nebenwirkung kommen. ³¹¹

Beispiele für Handelspräparate:

- SEDOTUSSIN[®] - Filmtabletten 32 mg/ Tropfen/ Zäpfchen 8 mg/20 mg ³¹²

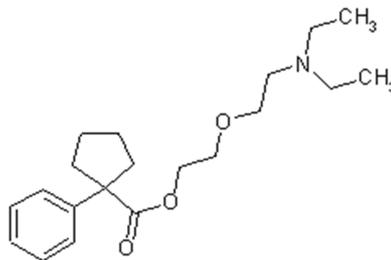


Abbildung 48: Pentoxyverin

5.8.2.2 Opioide Antitussiva

Diese bewirken, gleich wie synthetische Antitussiva, die Dämpfung des Hustenreflexes. Die Wirkung beruht auf der Veretherung der phenolischen Hydroxylgruppe der Morphinstruktur, wodurch auch die atemdepressive- und analgetische Wirkung dieser Substanzgruppe herabgesetzt wird. ³¹³

Beispiele für Handelspräparate, die Codein enthalten:

- CODIPERTUSSIN[®] - Hustensaft/ Tropfen
- CODIPRONT[®] Retard - Saft
- CODIPRONT[®] Mono Retard - Kapseln/ Mono Retard - Saft

³¹⁰ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 235

³¹¹ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 235

³¹² <http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/anwendung.php?action=praep&hnum=01329&>

³¹³ Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 235

- EXPECTAL[®] - Tropfen
- MAKATUSSIN[®] - Hustentropfen ³¹⁴

Beispiele für Handelspräparate, die Dihydrocodein enthalten:

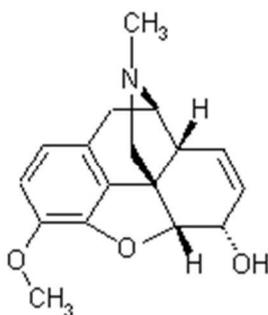
- CODIDOL[®] retard 60/90/120 mg - Filmtabletten
- PARACODIN[®] - Tabletten/ Tropfen ³¹⁵

Beispiele für Handelspräparate, die Dextromethorphan enthalten:

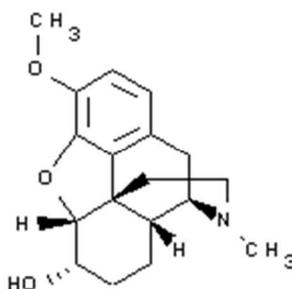
- WICK Formel 44[®] - Hustenpastillen
- WICK Formel 44 Plus[®] Hustenstiller - Sirup ³¹⁶

Beispiele für Handelspräparate, die Noscapin enthalten:

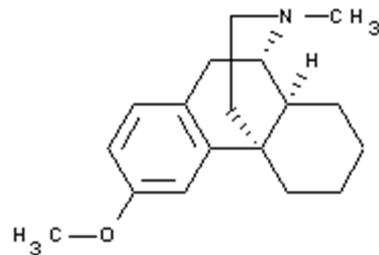
- TUSCALMAN[®] - Hustensirup/ Hustentropfen
- TUSCALMAN[®] - Suppositorien A für Kleinkinder ³¹⁷



Codein



Dihydrocodein



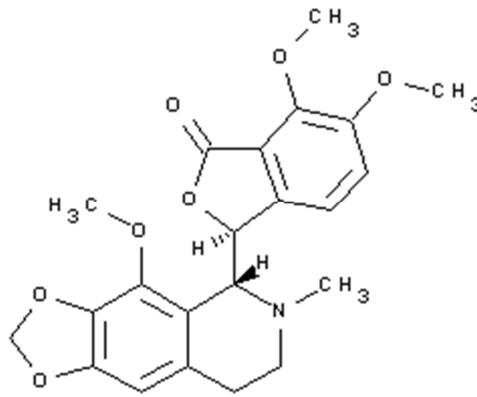
Dextromethorphan

³¹⁴ <http://www.pharmxplore.at/pharmxp/px/anwendung.php?action=praep&hnum=00402&>

³¹⁵ <http://www.pharmxplore.at/pharmxp/px/anwendung.php?action=praep&hnum=00492&>

³¹⁶ <http://www.pharmxplore.at/pharmxp/px/anwendung.php?action=praep&hnum=02026&>

³¹⁷ <http://www.pharmxplore.at/pharmxp/px/anwendung.php?action=praep&hnum=01252&>



Noscapin

Abbildung 49

5.8.3 Pflanzliche Expektorantien (Auswahl)

5.8.3.1 Efeublätter

Stammpflanze: Hedera helix L., Araliaceae

Der aus Efeublättern gewonnene Trockenextrakt kann in verschiedenen Arzneiformen verarbeitet werden. Die wirksamkeitsbestimmende Stoffgruppe stellen die Saponine dar. Sie wirken expektorierend und spasmolytisch. Efeuextrakt kann daher bei Katarrhen der Luftwege und bei entzündlichen Bronchialerkrankungen eingesetzt werden.³¹⁸

5.8.3.2 Primelwurzel

Stammpflanze: Primula veris L./P. elatior L., Primulaceae

Auch die Primel enthält als wirksamkeitsbestimmende Komponente Saponine, weshalb Trockenextrakte und Teezubereitungen bei Katarrhen der Atemwege angewandt werden.³¹⁹

³¹⁸ Wichtl M (Hrsg.), et al. Teedrogen und Phytopharmaka (2002); 274-276

³¹⁹ Wichtl M (Hrsg.), et al. Teedrogen und Phytopharmaka (2002); 472-474

5.8.3.3 Seifenrinde und Senegawurzel

Stammpflanze: Quillaja saponaria, Rosaceae

Stammpflanze: Polygala senega L., Polygalaceae

Sowohl die Seifenrinde, als auch die Senegawurzel enthalten als Hauptinhaltsstoffe Saponine. Die Anwendung der beiden Pflanzen als Expektorans ist aber nur noch wenig gebräuchlich.³²⁰

5.8.3.4 Thymiankraut

Stammpflanze: Thymus vulgaris L./T. zygis L., Lamiaceae

Thymi herba wirkt aufgrund der ätherischen Öle (hauptsächlich Thymol und Carvacrol) expektorierend, bronchospasmolytisch und antibakteriell. Thymiankraut wird in Form von Tees, Fluid- und Trockenextrakten bei Katarrhen der Luftwege angewandt.³²¹

5.8.4 Pflanzliche Antitussiva

5.8.4.1 Eibischblatt/-wurzel

Stammpflanze: Althaea officinalis L., Malvaceae

Die wirksamkeitsbestimmende Stoffgruppe in Eibischblättern und -wurzeln, sind Polysaccharide. Diese wirken reizlindernd auf die Bronchialschleimhaut, wodurch der Husten vermindert wird.

Eibisch wird hauptsächlich in Form von Tees und Mazeraten aus der fein zerteilten Droge zubereitet und bei trockenem Reizhusten eingesetzt.³²²

³²⁰ Wichtl M (Hrsg.), et al. Teedrogen und Phytopharmaka (2002); 464-466, 491-492

³²¹ Wichtl M (Hrsg.), et al. Teedrogen und Phytopharmaka (2002); 607-609

³²² Wichtl M (Hrsg.), et al. Teedrogen und Phytopharmaka (2002); 30-33

5.8.4.2 Isländisches Moos

Stammpflanze: Cetraria islandica L., Parmeliaceae

Polysaccharide als Hauptinhaltsstoffe sind für die reizmildernde und antitussive Wirkung bei trockenem Reizhusten verantwortlich. Isländisches Moos kann als Dekokt oder als Extrakt zubereitet werden.³²³

5.8.4.3 Malvenblüten/-blätter

Stammpflanze: Malva sylvestris L., Malvaceae

Gleich wie beim isländischen Moos, sind auch bei der Malve Polysaccharide für die antitussive Wirkung bei trockenem Reizhusten verantwortlich. Die Droge kann als Tee oder Extrakt zubereitet werden.³²⁴

5.8.4.4 Sonnentaukraut

Stammpflanze: Drosera rotundifolia L., Droseraceae

Die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe sind Naphthochinone und Flavonoide. Sie sind für die spasmolytische und sekretolytische Wirkung verantwortlich. Aus Sonnentaukraut werden Tees oder Extrakte hergestellt, die bei trockenem Reizhusten Anwendung finden.³²⁵

5.8.4.5 Spitzwegerichblätter/-kraut

Stammpflanze: Plantago lanceolata L., Plantaginaceae

Durch die in Spitzwegerich vorhandenen Iridoidglykoside und Polysaccharide kommt es zu einer Linderung des Hustenreizes bei Katarrhen der Luftwege. Des weiteren wirkt Plantago auf sämtlichen Schleimhäuten antiinflammatorisch, antibakteriell und adstringierend. Die Zubereitung erfolgt als Tee oder als Extrakt.³²⁶

³²³ Wichtl M (Hrsg.), et al. Teedrogen und Phytopharmaka (2002); 338-340

³²⁴ Wichtl M (Hrsg.), et al. Teedrogen und Phytopharmaka (2002); 361-363

³²⁵ Wichtl M (Hrsg.), et al. Teedrogen und Phytopharmaka (2002); 176-178

³²⁶ Wichtl M (Hrsg.), et al. Teedrogen und Phytopharmaka (2002); 456-459

Literaturverzeichnis

Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group: Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. Am J Respir Crit Care Med (1998); 158: 49-59

American Thoracic Society. ATS-Statement: Guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med (2002); 166: 111-117

American Thoracic Society. European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med (2003); 168: 818-900

Anthonisen NR, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med (1987); 106: 196-204

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärztesgesellschaft. Tabakabhängigkeit. Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2001); Deutscher Ärzte-Verlag Köln

Barker AF, et al. Replacement therapy for hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. A program for long-term administration. Chest (1994); 105: 1406-1410

Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med (2000); 343: 269-280

Barnes PJ. Mechanisms in COPD. Differences from Asthma. Chest (2000); 117: 10-14

Basbaum C, et al. Control of mucin transcription by diverse injury-induced signaling pathways. Am J Respir Crit Care Med (1999); 160: 44-48

Biedermann A. Köhnlein T, Alpha-1-Antitrypsin-mangel – eine versteckte Ursache der COPD. Dtsch Arztebl (2006); 103(26): A1828-A1832

Bob A, Bob K (Hrsg.). Duale Reihe-Innere Medizin (2009); 2.Auflage, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart

Bouhuys A, et al. Byssinose in the United States. N Engl J Med (1967); 227: 170-175

Brantly ML, et al. Clinical features and natural history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis* (1988); 138: 327-336

Brinkmann V, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* (2004); 303: 1532-1535

Brusasco V, et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* (2005); 60 (2): 105

Buhl R, et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* (2006); 60: 139-183, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart-New York

Buist As, et al. The burden of lung disease initiative (BOLD): rationale and design. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (2005); 2(2): 277-283

Buist AS. Vollmer WB. Smoking and Other Risk Factors. In: Murray JF, Nadel JA, (Hrsg.), *Textbook of Respiratory Medicine* (1994); 2nd ED, Saunders-Verlag USA

Burrows B, et al. Quantitative relationship between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* (1977);115: 195-205

Callahan C, et al. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur Respir J* (1991); 19: 217-224

Callahan CM, Cirrus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis. *Ann Intern Med* (1991); 114: 216-223

Cantin AM, Crystal RG. Oxidants, antioxidants, and the pathogenesis of emphysema. *Eur J Respir Dis* (1985); 66(suppl.139): 7-17

Cantral DE, et al. Effects of cigarette smoke extract on bovine bronchial epithelial cell attachment and migration. *Am J Physiol* (1995); 268: 723-728

Cazzola M, et al. Additive effects of salmeterol and fluticasone or theophylline in COPD. *Chest* (2000); 118: 1576-1581

Celli BR, et al. The Body-Mass-index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *NEJM* (2004); 350: 1005-1012

Chan-Yeung M, Enarson DA, Kennedy SM. The Impact of Grain Dust on Respiratory Health. State of the Art. Am Rev Respir Dis (1992); 145: 915-927

Chrystyn H, et al. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive pulmonary disease. BMJ (1988); 297: 1506-1510

Clement J, van de Woestijne KP. Rapidly decreasing forced expiratory volume in one second or vital capacity and development of chronic airflow obstruction. Am Rev Respir Dis (1982); 125: 553-558

Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. Am J Med (1991); 91: 3C-23S-3C-30S

Connors AF, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators. Am J Respir Crit Care Med (1996); 154: 959-967

Cowie RL, Mabena SK. Silicosis, Chronic Airflow Limitation, and Chronic Bronchitis in South African Gold Miners. Am Rev Respir Dis (1991); 143: 80-84

Criee CP, et al. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie (2006)

Crystal RG. The lung. Scientific foundations. New York: Raven Press (1991): 527-538

Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. Lancet (1999); 354: 456-460

Davison AG, et al. Cadmium fume inhalation and Emphysema. Lancet (1988); 26: 663-667

Dechant KL, Noble S. Drugs (1996); 52: 875-881

Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J. Physiologie (2004); 4. Auflage, Elsevier Urban & Fischer Verlag

Deutsche Atemwegsliga e.V. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der COPD-Kurzfassung (2007); 2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York

Erjefalt JS, et al. In vivo restitution of airway epithelium. Cell Tissue Res (1995); 281: 305-316

European Medicines Agency (EMA/268074/2010):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001179/WC500095211.pdf (05.06.2011)

Fabbri LM, et al. Lancet (2009); 374: 695-703

Fletcher C, Peto R. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction. Br med J (1977); 1: 1645 -1648

Fletcher C. et al. The natural history of chronic obstructive lung disease in working men in London. Oxford University Press (1976)

Fujii T, et al. Particulate Matter Includes Cytokine Expression in Human Bronchial Epithelial Cells. Am J Respir Cell Mol Biol (2001); 25: 265-271

Gauderman WJ, et al., The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. N Engl J Med (2004); 351: 1057-1067

Gilks CB, et al. Antioxidant gene expression in rat lung after exposure to cigarette smoke. Am J Pathol (1998); 152: 269-278

Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006); 3.Auflage, UNI-MED Verlag AG Bremen

Gillissen A, et al. Nitric oxide synthase gene expression in the bronchial epithelium. Current Pneumology (1997); 1: 20-30

Graf HJ, Konietzko N. Substitutionstherapie bei schwerem Alpha-1 Proteasen Inhibitor-Mangel und Lungenemphysem. Dtsch Arztebl (1992); 89(33): 2701-2703

Guyatt GH, et al. Bronchodilators in chronic airflow limitation. Effects on airway function, exercise capacity and quality of life. Am Rev Respir Dis (1987); 135: 1069-1074

Hance AJ. The lung. Scientific foundations. New York: Raven Press (1991): 483-498

Herold G, et al. Innere Medizin (2008)

Hogg JC, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med (2004); 350: 2645-2653

Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* (2004); 364: 709-721

<http://focus-blog.pharmxplorer.at/2010/09/roflumilast-daxas%C2%AE-neuer-wirkstoff-zur-behandlung-der-copd/> (05.06.2011)

http://www.medmedia.at/medien/universuminneremedizin/artikel/2010/01/8735_07-09_PDE.php (05.06.2011)

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=32177> (05.06.2011)

<http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?> (05.06.2011)

<http://www.umweltlexikon-online.de/RUBsonstiges/Silikose.php> (05.06.2011)

Hubbard RC, Brantly ML, Crystal RG. *The lung. Scientific foundations.* New York: Raven Press (1991);1763-1773

Huch R, Jürgens KD. *Mensch Körper Krankheit* (2007); 5.Auflage, Urban & Fischer Verlag

Janoff A. Elastase in tissue injury. *Annu Rev Med* (1985); 36: 207-216

Jeffery PK. Morphology of the airway wall in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* (1991); 143: 1152-1158

Jörres R, Nowak D, Magnussen H. Außenluftschadstoffe: Gas- und partikelförmige Außenluftschadstoffe. In: Schultz K, Petro W, (Hrsg)(1998); 307-30

Kardos P, et al. Impact of salmeterol/fluticasone versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* (2007); 175: 144-149

Kawamoto M, et al. Modulation of fibroblast type I collagen and fibronectin production by bovine bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* (1995); 12: 425-433

Kemeny DM, et al. CD8⁺ T cell subsets and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* (1999); 160: 33-37

Köhler D, Criege CP, Raschke F. Leitlinien zur häuslichen Sauerstoff- und Heimbeatmungstherapie. *Pneumologie* (1996); 50: 927-931

Köhnlein T, Klein H, Welte T. Alpha-1-Proteinaseninhibitormangel. Diagnostik, Krankheitsverlauf und Therapieoptionen. Med Klin (1999); 7: 371-376

Konietzko N. Therapeutische Strategien bei α 1-Proteaseninhibitormangel. Intensivmed (1995); 32: 261-265

Lamprecht B, Studnicka M. COPD heute und im Jahr 2020: Wiener Klinische Wochenschrift (2007); 119(17-18): 501-502

Laurent P, Janoff A, Kagan HM. Cigarette smoke blocks cross-linking of elastin in vitro. Am Rev Respir Dis (1983); 127: 189-192

Lemmer B, Wettengel R. Erkrankungen der Atemwege. In: Björn Lemmer, Kay Brune: Pharmakotherapie-Klinische Pharmakologie (2007); 13. Auflage, Springer Verlag Berlin

Linn WS, et al. Respiratory effects of sulfur dioxide in heavily exercising asthmatics. A dose-response study. Am Rev Respir Dis (1983); 127: 278-283

Lopez AD, Murray CJL. The global burden of disease, 1990-2020. Nature Med (1998); 4: 1241-1243

MacIntyre NR. Respir Care (2004); 49: 64-69

Meecham Jones DJ, et al. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. Am J Respir Crit Care Med (1995); 152: 538-544

Meijers JMM, Swaen GMH, Slangen JJM. Mortality of Dutch Coal Miners in Relation to Pneumoconiosis, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Lung Function. Occup Environ Med 1997; 54: 708-713

Mendelssohn A. The Journal of the Russian National Health Society 1897. In: Lancet (1897); 1: 952-953

Molfino NA. Genetics of COPD. Chest (2004); 125: 1929-1940

Morgan MDL, Denison DM, Stricklund B. Value of computed tomography for selecting patients with bullous emphysema. Thorax (1986); 41: 855-862

Morrow PE, et al. Pulmonary performance of elderly normal subjects and subjects with chronic obstructive pulmonary disease exposed to 0,3 ppm nitrogen dioxide. Am Rev Respir Dis (1992); 145: 291-300

Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases. Injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard University Press (1996)

Mutschler E, et al. Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen (2007); 6.Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008); 9.Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Nakamura Y, et al. Bronchial epithelial cells regulate fibroblast proliferation. Am J Physiol (1995); 269: 377-387

Niewoehner DE, et al. Effect of systemic glucocorticoides on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med (1999); 340: 1941-1947

Noord van JA, et al. Tiotropium maintenance therapy in patients with COPD and the 24-h spirometric benefit of adding once or twice daily formoterol during 2-week treatment periods. Am J Respir Crit Care Med (2003); 167: A95

O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates for improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med (1999); 160: 542-549

O'Byrne PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med (1999); 159: 41-66

O'Shaughnessy TC, et al. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8 T lymphocytes with FEV1. Am J Respir Crit Care Med (1997); 155: 852-857

Oxman AD, et al. Occupational Dust Exposure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Overview of the Evidence. Am Rev Respir Dis (1993); 148: 38-48

Pauwels RA, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of chronic Obstructive Pulmonary Disease (www.goldcopd.com). Am J Respir Crit Care Med (2001); 163: 1256-1276

Pauwels RA, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med (2001); 163: 1256-1276

Pforte A (Hrsg.). COPD-Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen und Komplikationen (2002); Backwell-Wissenschafts-Verlag Berlin-Wien

Phillips YY, Hnatiuk OW. Diagnosing and monitoring the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am* (1998); 4: 371-389

Pileswski JM, et al. Expression of integrin cell adhesion receptors during human airway epithelial repair in vivo. *Am J Physiol* (1997); 273: 256-263

Poller W, et al. A leucine-to-proline substitution causes a defective α 1-antichymotrypsin allele associated with familial obstructive lung disease. *Genomics* (1993); 17: 740-743

Rahman I, MacNee W. Role of transcription factors in inflammatory lung diseases. *Thorax* (1998); 53: 601-612

Rennard SI. COPD: Overview of Definitions, Epidemiology, and Factors Influencing in Development. *Chest* (1998); 113: 235-241

Rennard SI. Pathophysiological mechanisms of COPD. *Chest* (1997); 7: 206-210

Renwick DS, Connolly MJ. Impact of obstructive airways disease on quality of life in older adults. *Thorax* (1996); 51: 520-525

Saetta M. CD8 T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* (1998); 157: 822-826

Sakao S, et al. Association of tumor necrosis factor α gene promotor polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* (2001); 163: 420-422.

Saltini C, et al. The lung. Scientific foundations. New York: Raven Press (1991): 459-482

Schirnhofner L, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* (2007); 131(1): 29-36

Schols AMWJ, et al. dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticosteroids. *Eur Respir J* (2001); 17: 337-342

Schraufstatter IU, Cochrane CG. The lung, scientific foundations. New York: Raven Press (1991); 1803-1810

Shapiro SD. The Macrophage in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* (1999); 160: 29-32

Siafakas NM et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force (1995); 8: 1398-1420

Siafakas NM, Tzanakis N. Diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: evidence-based medicine. *Monaldi Arch Chest Dis* (1998); 53: 704-708

Silverman EK, Speizer FE. Risk Factors for the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Clin North Am* (1996); 80: 501-522

Simmonds AK, Elliot MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax* (1995); 50: 604-609

Singh SJ, Morgan MDL, Hardmann AE, et al. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J* (1994); 7: 2016-2020

Singh SJ, Morgan MDL, Scott S et al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* (1992); 47: 1019-1024

Siracusa A, et al. Lung Function among Asbestos Cement Factory Workers: Cross-sectional and Longitudinal Studies. *Am J Ind Med* (1984); 5: 315-325

Smith CAD, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* (1997); 350: 630-633

Soutar C, et al. Important Deficits of Lung Function in Three Modern Colliery Populations. Relations with Dust Exposure. *Am Rev Respir Dis* (1993); 147: 797-803

Steier J, Petro W. Physikalische Therapie bei COPD-Evidence based Medicine? *Pneumologie* (2002); 56: 388-396

Stockley RA, et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* (2000); 117: 1638-1645

Studnicka M. COPD: Epidemie droht. Österreichisch Ärztezeitung-ÖAZ (2006); 5: 10.03.2006; <http://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-5-10032006/bold-studie-copd-epidemie-droht.html> (05.06.2011)

Tager IB, et al. Effect of Cigarette Smoking on Pulmonary Function in Children. Am Rev Respir Dis (1985); 131: 752-759

Tan WC, et al. The human bone marrow response to acute air pollution caused by forest fires. Am J Respir Crit Care Med (2000); 161: 1213-1217

The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med (2000); 343: 1902-1909

Thompson WH, et al. Controlled trial of oral prednisolone in outpatients with acute COPD exacerbation. Am J Respir Crit Care Med (1996); 154: 407-412

Thurlbeck WM, Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysemas. Am J Roentgenol (1978); 130: 429-440

Torres A, et al. Airway inflammation in Smokers and Nonsmokers with Varying Responsiveness to Ozone. Am J Respir Crit Care Med (1997); 156: 728-736

US Department of Health, Education and Welfare. The Health Consequences of Smoking. Chronic Obstructive Lung Disease. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of Smoking, Rockville. DHHS (1984); 84-50205

Van Steenbergen W. Alpha-1-Antitrypsin deficiency: an overview. Acta Clinica Belgica (1993); 48: 171-189

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). (2007); Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York

Weiss SJ, Lambert MB, Test ST. Long-lived oxidants generated by human neutrophils: characterization and bioactivity. Science (1983); 222: 625-628

Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. N Engl J Med (1989); 320: 365-376

Welte T, Marre R, Suttorp N. Kompetenznetzwerk „Ambulant erworbene Pneumonie“ Med Klin Munich (2006); 101(4): 313-320

Wewers MD, Casolaro MA, Crystal RG. Comparison of alpha-1-antitrypsin levels and antineutrophil elastase capacity of blood and lung in a patient with the alpha-1-antitrypsin phenotype null-null before and during alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. Am Rev Respir Dis (1987); 135: 539-543

Wichtl M (Hrsg.), et al. Teedrogen und Phytopharmaka (2002); 4.Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wittes J, Wu MC. Natural history of alpha-1-antitrypsin deficiency. New York: Marcel Dekker (1996); 281-291

World Health Organization:WHO report of an expert committee: Definition and diagnosis of pulmonary disease with special reference to chronic bronchitis and emphysema. WHO Techn Rep Ser (1961); 213: 14-19

Worth H, et al. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zum Sport und körperlichen Training bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen. Pneumologie (2000); 54: 61-67

Worth H, et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem(COPD). (2002); 56:704-738

Worth H, et al. Prophylaxe und Therapie von bronchopulmonalen Infektionen. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga. Pneumologie (1998); 52: 232-237

Wright JL, et al. Disease of the small airways. Am Rev Respir Dis (1992); 146: 240-262

Yim JJ, et al. 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 (2000); 55: 121-125

Zemp E, et al. Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults. The SAPALDIA Team. Am J Respir Crit Care Med (1999); 159: 1257-1266

Zu Wallck R. European Respiratory Monograph: Pulmonary rehabilitation. European Respiratory Society (2000); 177-200

ZuWallack R, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* (2001); 119: 1661-1670

ZZClancey L, et al. Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: an intervention study. *Lancet* (2002); 360: 1210-1214

Abbildungsverzeichnis:

(Onlinequellen: Stand: 05.06.2011)

Abbildung 1: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	12
Abbildung 2: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	13
Abbildung 3: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?.	13
Abbildung 4: Mutschler E, et al. Anatomie Physiologie Pathophysiologie (2007), S.658	16
Abbildung 5: Mutschler E, et al. Anatomie Physiologie Pathophysiologie (2007), S.299	18
Abbildung 6: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	19
Abbildung 7: Duale Reihe, innere Medizin (2008), S.330	21
Abbildung 8: Duale Reihe, innere Medizin (2008), S.331	22
Abbildung 9: Vogelmeier C, et al. Leitlinie der deutschen Atemwegsliga; Pneumologie (2007), 61: e1-e40	25
Abbildung 10: Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006), S.136	27
Abbildung 11: Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006), S.45	29
Abbildung 12: Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006), S.60	36
Abbildung 13: Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006), S.62	37
Abbildung 14: Mutschler E, et al. Anatomie Physiologie Pathophysiologie (2007), S.335	39
Abbildung 15: Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung 2006, S.63	39
Abbildung 16: Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006), S.64	41
Abbildung 17: Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006), S.68	46
Abbildung 18: Mutschler E, et al. Anatomie Physiologie Pathophysiologie (2007), S.334	51
	118

Abbildung 19: http://phil.cdc.gov/phil_images/20040517/4/865_lores.jpg	53
Abbildung 20: Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006), S.24	55
Abbildung 21: http://www.megru.uzh.ch/jaros_diss/vorwissen-main_2.php	57
Abbildung 22: http://www.dr-boesch.ch/medicine/lufu/teil-3-bodypleth.htm	57
Abbildung 23: Duale Reihe, innere Medizin (2008), S.332	58
Abbildung 24: Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006), S.135	61
Abbildung 25: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der COPD (Kurzfassung) (2007), S11	66
Abbildung 26: Mutschler E, et al. Arzneimittelwirkungen (2008), S.620	67
Abbildung 27: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	69
Abbildung 28: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	70
Abbildung 29: http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=32177&type=4	71
Abbildung 30: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	73
Abbildung 31: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	74
Abbildung 32: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	81
Abbildung 33: http://www.medmedia.at/medien/universuminneremedizin/artikel/2010/01/8735_07-09_PDE.php	82
Abbildung 34: Vogelmeier C, et al., Leitlinie der deutschen Atemwegsliga... Pneumologie (2007), 61: e27	89
Abbildung 35: Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006), S.195	90
Abbildung 36: Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006), S.196	91
Abbildung 37: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	91
Abbildung 38: Gillissen A, et al. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (2006), S.196	92
Abbildung 39: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	94
Abbildung 40: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	95
Abbildung 41: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	96
Abbildung 42: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	97
	119

Abbildung 43: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	97
Abbildung 44: http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2874	98
Abbildung 45: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	99
Abbildung 46: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	99
Abbildung 47: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	100
Abbildung 48: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	101
Abbildung 49: http://www.pharmxplorer.at/pharmxp/px/index1.php?	103