

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) Grundlagen, Risikofaktoren und Diagnose

Chronic Obstructive Pulmonary Disease:
Basic Features, Risk Factors and Diagnosis



D. A. Groneberg, H. Golpon, T. Welte

Lerninhalte

Grundlagenwissen zu Definition, Epidemiologie, Ätiologie und sozialökonomischer Bedeutung der COPD.

Pathogenese, Pathologie, klinischer Verlauf und Klassifikation der stabilen COPD.

Diagnose und Differenzialdiagnose der COPD. Differenzierte Beschreibung der diagnostischen Methoden und ihre Anwendung.

Grundlagen

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD, chronic obstructive pulmonary disease) ist neben dem Asthma bronchiale die sozioökonomisch bedeutsamste Lungenerkrankung. Dabei wirken sich die Komplikationen und Endstadien der Erkrankung auf fast alle Aspekte der Humanmedizin und der Gesellschaft aus. Trotz der hohen Prävalenz und sozioökonomischen Bedeutung ist die Erkrankung noch immer mit einer Vielzahl ungeklärter Fragen bezüglich Grundlagen, Diagnostik und Therapie verbunden. Erst in jüngerer Zeit haben sich nationale und internationale Gremien zur Definition Evidenz-basierter Richtlinien zur Diagnose und Therapie der COPD gebildet [1,2].

Definition der COPD

Die COPD ist klinisch durch eine Kombination aus chronischem Husten, gesteigerter Sputumproduktion, Atemnot, Atemwegsobstruktion und eingeschränktem Gasaustausch charakterisiert. Es ist unklar, ob es sich bei der COPD um eine einzige oder um eine Gruppierung verschiedener Lungenerkrankungen handelt.

Die COPD ist klinisch durch eine Kombination aus chronischem Husten, gesteigerter Sputumproduktion, Atemnot, Atemwegsobstruktion und eingeschränktem Gasaustausch charakterisiert.

Auf internationaler Ebene wurde seitens der WHO die GOLD-Initiative (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) gegründet, die die COPD als eine Krankheit definiert, die durch eine progrediente Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist, die nicht vollständig reversibel ist und gewöhnlich mit einer pathologischen Reaktion der Lunge auf Luftschadstoffe einhergeht [2].

Abzugrenzen von einer COPD ist eine große Anzahl von Patienten mit chronischer Mukushypersekretion und Husten, die an einer nicht obstruktiven chronischen Bronchitis (simple chronic bronchitis) leiden. Nach Definition der WHO liegt eine nichtobstruktive chronische Bronchitis vor, wenn Mukushypersekretion und Husten in einem Zeitraum von mindestens 3 Monaten in mindestens 2 aufeinander folgenden Jahren bestehen. Demgegenüber ist die chronisch obstruktive COPD durch eine permanente und meist progrediente Atemwegsobstruktion charakterisiert. Neben der Komponente der chronischen Bronchitis liegt ebenfalls häufig ein Lungenemphysem in unterschiedlichem Ausmaß bei COPD vor, welches auf der Grundlage pathologisch-anatomischer Erkenntnisse als eine irreversible Erweiterung der Atemwege distal der terminalen Bronchiolen definiert ist. Während der Abfall des Gasaustausches mit dem Grad des Emphysems direkt zusammenhängt, gibt es keine gute Korrelation zwischen Emphysemausmaß und Grad der Atemwegsobstruktion.

Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Mukoviszidose, Bronchiektasie und Bronchiolitis obliterans, die ebenfalls mit einer chronischen Atemwegsobstruktion vergesellschaftet sind, werden nicht in die Diagnose COPD eingeschlossen. In dieser Hinsicht ist die Differenzierung zwischen COPD und Asthma bronchiale bedeutsam, da sich sowohl die auslösenden Ursachen als auch die Behandlungsstrategien voneinander unterscheiden. Im Gegensatz zur COPD ist dabei die Atemwegsobstruktion beim Asthma bronchiale meist über lange Strecken reversibel und es liegt ein gutes Ansprechen gegenüber Kortikosteroiden vor.

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-932219
Pneumologie 2006; 60: 679–693
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. T. Welte
Medizinische Hochschule
Hannover · Abt. Pneumologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Welte.Tobias@mh-hannover.de

Epidemiologie der COPD

Die COPD ist momentan die weltweit vierthäufigste Todesursache. Ein weiterer Anstieg sowohl der Prävalenz als auch der Mortalität und Morbidität wird erwartet [3]. Diesbezüglich gehen Schätzungen davon aus, dass die COPD die dritthäufigste Todesursache im Jahr 2020 sein wird.

Die COPD ist momentan die weltweit vierthäufigste Todesursache. Im Jahr 2020 soll sie die dritthäufigste sein.

Es liegen keine validen Zahlen über die Mortalität in Deutschland vor. Betrachtet man die Sterbestatistiken, so ist die COPD nicht aufgelistet, und die chronische Bronchitis ist mit 10 000 verstorbenen Patienten pro Jahr ebenfalls nicht unter den häufigsten Todesursachen zu finden [4]. Im Vergleich zu den internationalen Zahlen und Datenquellen ICD 9-Ziffer 490 und 491 (Bronchitis, nicht als akut oder chronisch bezeichnet bzw. chronische Bronchitis) sind wesentlich höhere Zahlen auch für Deutschland zu erwarten. Es gibt ebenfalls keine gesicherte Datenlage zur Prävalenz der Erkrankung in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland, während für die chronische Bronchitis eine Prävalenz zwischen 10–15% angenommen wird [5].

Ein erster Anhalt für die Bedeutung obstruktiver Ventilationsstörungen wie der COPD in Deutschland könnten Querschnittsuntersuchungen sein. Sie haben gezeigt, dass eine Einschränkung der Lungenfunktion bei ca. 14% der erwachsenen Deutschen vorliegt [5].

Sozialökonomische Bedeutung der COPD

Die sozioökonomische Belastung durch die Erkrankung ist in Deutschland erheblich, wobei in epidemiologischen Erhebungen seit 1996 für obstruktive Atemwegserkrankungen 2,7 Mio. Krankenhaustage errechnet wurden. Dabei ist aufgrund der in den letzten Jahrzehnten optimierten Asthmatherapie der größte Teil dieser Krankenhaustage auf COPD und chronische Bronchitis zurückzuführen.

Dabei ist mit Gesamtkosten von ungefähr 5,93 Mrd. zu rechnen [5]. Eine andere Kostenstudie ermittelte ausgehend von 785 COPD-Patienten direkte Kosten von etwa 4,5 Mrd. und indirekte Kosten von etwa 3,94 Mrd. für die COPD. In dieser Studie lag der prozentuale Anteil der direkten Kosten bei 41,4% für Pharmakakosten, 31,6% für Hospitalisierung und 20,6% für ärztliche Leistungen [6]. Die Arbeitsunfähigkeit mit 45,8% und die Pflegekosten mit einem Anteil von 21,7% waren bei den indirekten Kosten führend.

Für die chronische Bronchitis wurden ca. 25 Mio. Arbeitsunfähigkeitstage pro Jahr geschätzt.

Ätiologie

Anamnestisch von Bedeutung sind Alter bei Beginn des Tabakrauchens, kumulative Gesamtanzahl der Raucherjahre (pack years) sowie die aktuellen Rauchgewohnheiten bei Diagnose der Erkrankung COPD.

Tabakrauchexposition wird als Hauptursache für 80–90% aller COPD-Fälle verantwortlich gemacht; 15–50% aller Zigarettenraucher entwickeln eine COPD.

Im Gegensatz zum aktiven Rauchen gibt es keine sicheren Daten zur Abhängigkeit der Erkrankung von Passivrauchexposition. Ebenso ist die Rolle der Exposition gegenüber anderen Innen- und Außenraumnoxen nicht endgültig geklärt. Wahrscheinliche Risikofaktoren sind dauerhafte Expositionen gegenüber hohen Konzentrationen von SO₂, NO₂ oder Rußpartikeln sowie gegenüber offenem Feuer in schlecht belüfteten Wohnräumen.

Krankheitsbild

Pathogenese

Die COPD ist eine multifaktorielle Erkrankung (● **Abb. 1**). Da nicht alle starken Raucher an einer COPD erkranken, ist auch eine genetische Komponente zu erwarten. Eine Vielzahl an genetischen Assoziationen wurde bis jetzt entdeckt (● **Tab. 1**).

Die Erkrankung kann pathogenetisch als eine Folge gestörter Schutzmechanismen bei chronischer Exposition gegenüber inhalativen Noxen betrachtet werden. Dabei führen die Umbauprozesse der Atemwege und die Mukushypersekretion zu einer strukturellen sowie funktionellen Obstruktion, die in den kleinen Atemwegen beginnt. Die kontinuierliche Entzündung induziert eine unspezifische bronchiale Hyperreagibilität und führt über fehlgeleitete Reparatursprozesse zu einer Fixierung der Obstruktion und Bronchiektasen [7].

Die COPD ist eine multifaktorielle Erkrankung mit genetischer Komponente.

Pathologie

Pathohistologisch lassen sich bereits in den Anfangsstadien Infiltrate von Entzündungszellen vor allem in den kleinen Atemwegen mit einem Durchmesser unter 2 mm nachweisen. Deshalb wird die COPD auch als eine Erkrankung der kleinen Atemwege bezeichnet (small airways disease). Darüber hinaus sind eine Hypertrophie und Hyperplasie von Schleimdrüsen und epithelialen Becherzellen festzustellen, die mit einer erhöhten Mukussekretion einhergehen. Epithelial kommt es zu einem Verlust von Zilien, zu



Gen	Literatur
ABH Sekretor, Lewis and ABO-Blutgruppen	[37, 38, 39]
α -1-Antitrypsin	[40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49]
α -1-Antichymotrypsin	[50, 51, 52, 53]
Cytochrom P450 CYP2A6	[54]
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)	[55, 56, 57]
Glutathione S-transferase M1	[58, 59, 60]
Glutathione S-transferase P1	[61]
Glutathione S-transferase T1	[58]
Hämoxxygenase-1 (HO-1)	[62]
HLA	[63, 64, 65]
Immunoglobulin-Defizienz	[66, 67, 68]
Mikrosomale Epoxid Hydrolase	[58, 69, 70, 71]
Tumornekrosefaktor- α	[71, 72, 73, 74, 75, 76]
Vitamin D-bindendes Protein	[77, 78]

Tab. 1 Kandidatengene der COPD

einer Freilegung der Basalmembran mit Verdickung und zu einer Plattenepithelmetaplasie (● **Abb. 2**).

Im subepithelialen Kompartiment entwickelt sich eine Hypertrophie der Atemwegsmuskulatur [7]. Durch die Chronifizierung dieser Prozesse entwickelt sich insgesamt ein Atemwegsremodelling mit fibrotischem Umbau und Zerstörung der Architektur der kleinen und großen Atemwege mit teilweise irreversibler Einengung der Bronchiallumina. In peripheren Lungenabschnitten werden emphysematöse Umbauprozesse gefunden mit einer Rarefizierung der Alveolen und einer Verringerung der Gasaustauschfläche.

Bei der „Erkrankung der kleinen Atemwege“ mit einem Durchmesser unter 2 mm finden sich schon zu Beginn Infiltrate von Entzündungszellen.

Verlauf der Erkrankung

Der Krankheitsverlauf der Erkrankung wird durch eine progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion mit zunehmender Beeinträchtigung der Lebensqualität beschrieben. Dabei führen insbesondere rezidivierende bakterielle Exazerbationen zu einer Verschlechterung der Symptome. Es wird grundlegend zwischen der stabilen COPD und der exazerbierten COPD unterschieden.

Klassifikation der stabilen COPD

Die GOLD-Kommission hat eine Schweregradeinteilung als internationale Orientierung für ein adäquates Management vorgeschlagen (● **Tab. 2**).

FEV₁, forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; VC, Vitalkapazität

Die Klassifikation der GOLD-Kommission reicht von Schweregrad 0 mit Risikofaktoren bis zu Schweregrad IV, der sehr schweren COPD mit Cor pulmonale und Rechts-herzinsuffizienz.

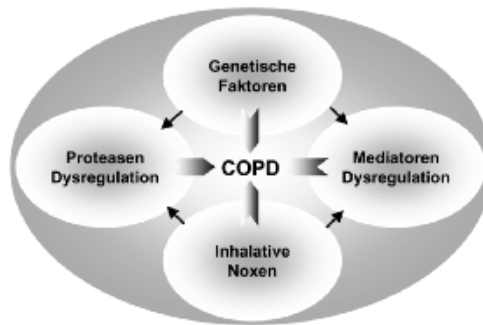


Abb. 1 COPD als multifaktorielle Erkrankung.

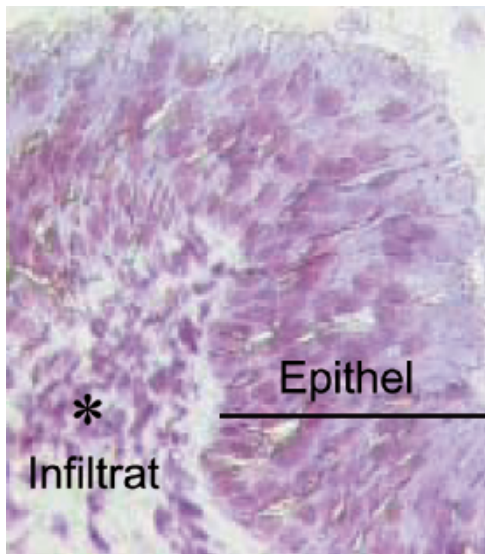


Abb. 2 Bronchialbiopsie bei COPD mit hypertrophem Epithel und subepithelialen Zellinfiltraten (aus [79]).

Schweregrad 0: Risikogruppe

Die Patienten mit Schweregrad 0 sind durch normale Werte in der Spirometrie bei Vorliegen von chronischem Husten und/oder Auswurf bzw. Dyspnoe sowie Risikofaktoren (z.B. Tabakkonsum) gekennzeichnet.

Sollten die Beschwerden Husten und Auswurf sowie Risikofaktoren bestehen bleiben, so ist eine Überprüfung der Lungenfunktion alle 12 Monate sinnvoll, um eine beginnende Atemwegsobstruktion frühzeitig zu identifizieren und einer Therapie zuzuführen.



Schweregrade (Stufe)	Schweregrad (Bezeichnung)	Klinik	Lungenfunktion
0	gefährdete Personen (Risikogruppe)	chronischer Husten und/oder Auswurf, Dyspnoe	keine Einschränkung der Lungenfunktion
I	milde COPD	mit/ohne chronischen Symptomen	FEV ₁ /VC < 70 %, allerdings FEV ₁ ≥ 80 % des Sollwerts
II	moderate COPD	mit/ohne chronischen Symptomen	FEV ₁ im Bereich 50 – 80 % des Sollwerts
III	schwere COPD	mit/ohne chronischen Symptomen	FEV ₁ /VC < 70 %, FEV ₁ im Bereich 30 – 50 % des Sollwerts
IV	sehr schwere COPD		FEV ₁ /VC < 70 %, FEV ₁ ≤ 30 % des Sollwerts oder FEV ₁ /VC > 30 % des Sollwerts und chronisch respiratorische Insuffizienz mit PaO ₂ < 8,0 kPa (60 mmHg) mit/ohne PaCO ₂ > 6,7 kPa (50 mmHg)

Tab. 2 Einteilung und Kriterien der COPD-Schweregrade nach der GOLD-Initiative

FEV₁ forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde nach Bronchodilatation; VC, Vitalkapazität

Schweregrad I: leichtgradige COPD

Die leichtgradige COPD ist durch eine Atemwegsobstruktion mit einer FEV₁/VC Ratio < 70% und einer FEV₁ ≥ 80% des Sollwertes gekennzeichnet. Die Symptome chronischer Husten und Auswurf liegen meist vor, sind aber nicht obligat. Oft wird die beginnende Obstruktion noch nicht von den Patienten bemerkt.

Schweregrad II: Mittelgradige COPD

Bei Patienten mit mittelgradiger COPD ist eine Zunahme der Obstruktion in der Spirometrie festzustellen, wobei die FEV₁/VC Ratio < 70% und die FEV₁ zwischen 50 und 80% des Sollwertes liegen. Gewöhnlich ist eine Zunahme der Symptome chronischer Husten, Auswurf und eine Belastungsdyspnoe festzustellen.

Schweregrad III: Schwere COPD (Schweregrad III)

Die schwere COPD geht mit einer ausgeprägten Obstruktion in der Spirometrie mit einer FEV₁/VC Ratio < 70% und einer FEV₁ zwischen 30 und 50% des Sollwertes einher. Die Patienten klagen über Dyspnoe, chronischen Husten und Auswurf. Dabei besteht allerdings nur eine schwache Korrelation zwischen spirometrischen Funktionswerten und dem Symptom der Dyspnoe [8].

Schweregrad IV: Sehr schwere COPD (Schweregrad IV)

Patienten mit dem Schweregrad IV sind durch eine starke Einschränkung der spirometrischen Werte gekennzeichnet mit einer FEV₁ < 30% des Sollwertes oder einer FEV₁ < 50% des Sollwertes bei vorhandener chronisch respiratorischer Insuffizienz (definiert als PaO₂ < 8,0 kPa (60 mmHg) mit oder ohne PaCO₂ > 6,7 kPa (50 mmHg) unter Luftatmung). Die Lebensqualität ist stark eingeschränkt und Exazerbationen können lebensgefährlich sein. Das Spätstadium der Erkrankung ist meist durch ein Cor pulmonale sowie periphere Ödeme als Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz gekennzeichnet.

Diagnostik

Sehr häufig suchen noch nicht diagnostizierte COPD-Patienten den Arzt anlässlich einer Infektexazerbation auf. Zur Basisdiagnostik zählen Anamnese, körperliche Untersuchung und Spirometrie. Eine Thoraxaufnahme in 2 Ebenen dient dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen und ist besonders indiziert bei Risikopatienten > 45 Lebensjahren zum Tumorausschluss. Ebenso kann die Bestimmung der 6-min-Gehstrecke als ein diagnostisches Kriterium für die Progredienz der Erkrankung herangezogen werden.

Eine COPD sollte in Erwägung gezogen werden, wenn charakteristische Symptome (● Tab. 3) auftreten und anamnestisch eine Exposition gegenüber Risikofaktoren wie Tabakrauch vorhanden ist. Zur Differenzialdiagnose zwischen COPD und Asthma bronchiale ist zunächst die Anamnese entscheidend. Reversibilitätstests mit Glukokortikoiden und Bronchodilatoren können die Diagnose bestätigen.

Die Spirometrie ist die zentrale diagnostische Maßnahme.

Sollten trotz Dyspnoe die spirometrischen Funktionswerte für absolute und relative Sekundenkapazität im Normbereich liegen, ist eine Ganzkörperplethysmographie zur Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens und des Atemwegswiderstandes angezeigt, da diese auch bei fehlender FEV₁-Reduktion Hinweise auf eine COPD erbringen können. In dieser Hinsicht korreliert die Resistance teilweise besser als die FEV₁ mit der Belastungseinschränkung bei COPD-Patienten [9]. Ebenso lassen sich Reversibilitätstests mit Bronchodilatoren insbesondere bei Vorliegen eines Lungenemphysems teilweise besser ganzkörperplethysmographisch anhand des intrathorakalen Gasvolumens beurteilen [10]. Weitere diagnostische Maßnahmen sind die Bestimmung des CO-Transfer-Koeffizienten der CO-



Merkmal	Ausprägung
chronischer Husten	intermittierend oder kontinuierlich, oft während des Tages, seltener in der Nacht
chronische Mukushypersekretion	jegliche Form der Hypersekretion kann auf das Vorliegen einer COPD hinweisen
akute Bronchitis	wiederholende Episoden akuter Bronchitiden können auf Exazerbationen einer bestehenden COPD hinweisen
Atemnot	Belastungsdyspnoe, progressive Dyspnoe, persistierende Dyspnoe können auf eine COPD hinweisen
Exposition	gegenüber Tabakrauch und anderen inhalativen Außen- und Innenraumnoxen

Tab. 3 Typische COPD-Charakteristika

Diffusionskapazität zur Unterscheidung zwischen Lungenemphysem und chronisch obstruktiver Bronchitis [11]. Die arterielle Blutgasanalyse ist zur Abklärung einer unklaren Atemnot unter Belastung und für das Management der respiratorischen Insuffizienz notwendig.

Verlaufsuntersuchungen

Die COPD stellt eine progrediente Erkrankung mit fließenden Übergängen und unterschiedlichen Therapieformen dar. Aus diesen Gründen sollten die Funktionsparameter und klinischen Symptome mindestens einmal pro Jahr bzw. bei jeglicher Progredienz der klinischen Symptome fachärztlich überprüft werden. Diese Kontrolle sollte auch zur Überprüfung der Therapie und Kostenkontrolle durchgeführt werden. Bei den Kontrolluntersuchungen ist die Aufzeichnung von Häufigkeit und Schweregrad von Exazerbation und Atemnot sowie Sputummenge und -konsistenz von großer Bedeutung.

Die Funktionsparameter und klinischen Symptome sollten mindestens einmal pro Jahr bzw. bei Progredienz der klinischen Symptome überprüft werden.

Die Bestimmung der 6-min-Gehstrecke stellt ein wesentliches diagnostisches Kriterium zur Einschätzung der Progredienz dar. Darüber hinaus sollten Dauer und Häufigkeit von Hospitalisationen und stationäre Maßnahmen sowie Notfallbehandlungen registriert werden. Ebenso sollten Dosierungen und unerwünschte medikamentöse Wirkungen besprochen werden und die Notwendigkeit einer Steigerung der antiobstruktiven und antiinflammatorischen Medikation sowie der Einsatz von Antibiotika bei Exazerbationen geprüft werden.

Letztlich sollten Inhalationstechniken und nicht medikamentöse Therapiemaßnahmen besprochen werden. Bei progredienter Dyspnoe, den klinischen Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz oder einer respiratorischen Insuffizienz bzw. einer Reduktion der FEV₁ auf weniger als 40% des Sollwertes sollte neben den allgemeinen Untersuchungen und spirometrischen Tests auch eine Messung der arteriellen Blutgase durchgeführt

werden, wobei letztere grundsätzlich ab Schweregrad III indiziert ist.

Die wichtigste Differenzialdiagnose ist das Asthma bronchiale.

Differenzialdiagnose

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen bei Husten, Auswurf und Dyspnoe sind Asthma bronchiale und kardiale Stauung. Malignome müssen ebenfalls bei jedem chronischen Husten ausgeschlossen werden. Insbesondere die Unterscheidung zwischen COPD und Asthma bronchiale ist wichtig (● Tab. 4). Obwohl beide Erkrankungen mit Atemwegobstruktion einhergehen, sind sie pathophysiologisch deutlich unterschiedlich (● Tab. 5). Die COPD ist hauptsächlich durch eine neutrophile Entzündung gekennzeichnet, die mit einer Aktivierung von Makrophagen einhergeht. Im Bereich der Entzündungsmediatoren dominieren die Zytokine Interleukin (IL)-8 und Tumornekrosefaktor (TNF)- α .

Demgegenüber spielen beim allergischen Asthma bronchiale vorwiegend eosinophile Granulozyten und Mastzellen eine Rolle. Im Bereich der Mediatoren sind erhöhte Spiegel von IL-4, IL-5 und IL-13 und Histamin bei Asthma zu finden. Aufgrund dieser Unterschiede werden beide Erkrankungen auch grundsätzlich verschieden behandelt. Sollte eine eindeutige Unterscheidung zwischen Asthma und COPD nach der Lungenfunktionsanalyse oder bildgebender Diagnostik nicht möglich sein, sollten die Behandlungsrichtlinien gemäß einer Diagnose Asthma bronchiale gestaltet werden.

Diagnostische Methoden

Anamnese

Bei Verdacht auf COPD sollte die Anamnese folgende Angaben beinhalten:

- Angaben zu Beschwerden wie Husten, Auswurf, Dyspnoe,
- Verlauf, Frequenz und Intensität der Beschwerden,
- Häufigkeit und Intensität von Exazerbationen sowie Krankenhausaufenthalte,
- Beeinträchtigung im Alltag,
- Schlafstörungen (Atmung, Husten),



Tab. 4 Unterschiede zwischen Asthma bronchiale und COPD

Parameter	COPD	Asthma bronchiale
Obstruktion	meist irreversibel	meist reversibel
Parenchym	destruktive Prozesse	weitgehend intakt
Bronchiale Hyperreagibilität	variabel	meist vorhanden
Wirksamkeit von Kortikosteroiden	meist nur in der Exazerbationsprophylaxe und -behandlung	meist vorhanden

Tab. 5 Vorkommen von Entzündungszellen der Reihenfolge nach geordnet

COPD	Asthma bronchiale
Neutrophile	Eosinophile
Makrophagen	Mastzellen
CD8-T-Lymphozyten	CD4-T-Lymphozyten
Eosinophile (Exazerbationen)	Makrophagen, Neutrophile

körperliche Belastbarkeit, Exposition (Dauer und Intensität) gegenüber inhalativen Noxen wie Tabakrauch (● **Tab. 2**), Angaben über Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale, Atemwegsinfekte, Sinusitiden, Nasenpolypen, und Allergien, Familienanamnese: vorkommende Lungenerkrankheiten, Berufsanamnese: Exposition gegenüber inhalativen Außen- oder Innenraumnoxen, Angaben über Komorbidität wie Herzkrankungen oder Malignome, soziale Anamnese, Medikation.

Neben den Symptomen Dyspnoe, Husten und Auswurf finden sich auch thorakales Engegefühl oder pfeifendes Atemgeräusch.

Das erste Symptom der COPD ist meist eine Dyspnoe. Ebenfalls häufig zu finden ist der chronische Husten, wobei immer auch an ein Bronchialkarzinom gedacht werden muss [12]. Darüber hinaus kann jede Art chronischen Auswurfs auf eine COPD hinweisen.

Steht die meist zunächst belastungsabhängige Atemnot im Vordergrund, sind differenzialdiagnostisch andere obstruktive und restriktive Ventilationsstörungen, Lungenembolien, Atemwegsstenosen sowie pulmonale Hypertonie und nicht respiratorische Ursachen wie Herz-Kreislaufkrankungen, schwere Anämie, Hyperthyreose, Übergewicht oder metabolische Azidose auszuschließen. Neben den Symptomen Husten, Auswurf und Dyspnoe sind teilweise auch thorakales Engegefühl oder pfeifendes Atemgeräusch wie bei Asthma bronchiale anzutreffen.

Körperliche Untersuchung

Insbesondere bei Patienten in den Schweregraden 0 und I kann die körperliche Untersuchung ohne umfangreiche pathologische Befunde sein. Bei mittelschwerer Ausprägung können auskultatorisch Giemen, Brummen und Pfeifen sowie ein verlängertes Expirium als Zeichen der Atem-

wegsobstruktion angetroffen werden. Perkutorisch können ein hypersonorer Klopfeschall sowie ein wenig verschiebliches und tief stehendes Zwerchfell als Kennzeichen einer Lungenüberblähung feststellbar sein.

Bei Grad III und IV der Erkrankung (schwere und sehr schwere COPD) findet sich in der Regel eine Vielzahl pathologischer Befunde:

- Fassthorax und inspiratorische Einziehungen,
- reduziertes Atemgeräusch und leise Herztöne als Zeichen einer chronischen Lungenüberblähung,
- pfeifendes Atemgeräusch vor allem bei der forcierten Expiration,
- zentrale Zyanose,
- leichte bis umfangreiche Sekretansammlung im Anhusteversuch,
- präkordiale Pulsationen, betonter Pulmonalklappenschlusston und Trikuspidalklappeninsuffizienz (Systolikum über dem 3. bzw. 4. Interkostalraum parasternal rechts) bei pulmonaler Hypertonie,
- periphere Ödeme,
- Gewichtsverlust (pulmonale Kachexie),
- verminderte Vigilanz und Konzentrationschwächen.

Lungenfunktionsdiagnostik

Die COPD wird durch eine progrediente Atemwegsobstruktion definiert, die nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Glukokortikoiden nicht vollständig reversibel ist. Die Diagnose COPD basiert auf einer Untersuchung der Lungenfunktion, wobei Messungen sowohl im Verdachtsfall, zur Differenzialdiagnose, zur Einteilung in Schweregrade und zur Verlaufskontrolle durchgeführt werden sollten.

Die Lungenfunktionsdiagnostik sollte mittels Spirometrie oder Ganzkörperplethysmographie erfolgen. Als Kenngrößen des höchsten Evidenzniveaus dienen die 1-Sekunden-Kapazität (FEV_1) und die inspiratorische Vitalkapazität (IVC) sowie deren Ratio FEV_1/IVC (● **Abb. 3**). Normale FEV_1/IVC -Werte schließen eine COPD in der Regel aus, nicht jedoch die Zugehörigkeit zur Risikogruppe.



Normale FEV₁/FVC-Werte schließen eine COPD in der Regel aus, nicht jedoch die Zugehörigkeit zur Risikogruppe.

Liegt ein Lungenemphysem vor, findet man in sehr seltenen Fällen keine pathologischen FEV₁/FVC-Werte. Diese Patienten sind dann in der Ganzkörperplethysmographie durch ein erhöhtes intrathorakales Gasvolumen und eine erhöhte funktionelle Residualkapazität (FRC) sowie eine verminderte CO-Diffusionskapazität charakterisiert. Es finden sich dabei häufig stark reduzierte maximale Atemstromstärken nach Ausatmung von 50 und 75% der Vitalkapazität (MEF 50, MEF 25) ohne FEV₁/VC-Einschränkung. Peak-Flow-Messungen führen häufig zu einer Unterbewertung des COPD-Schweregrades und Peak-Flow-Werte von mehr als 80% des Sollwertes schließen eine COPD Grad I grundsätzlich nicht aus. Bei COPD-Exazerbationen geht die Beschwerdesymptomatik häufig dem Peak-Flow-Abfall voraus [13]. Peak-Flow-Messungen sind weniger für ein Monitoring der COPD geeignet als beim Asthma bronchiale.

Peak-Flow-Messungen sind weniger für ein Monitoring der COPD geeignet als beim Asthma bronchiale.

Weitere Lungenfunktionsuntersuchungen. Bei der COPD Schweregrad 0 (Risikogruppe) und I sind weitergehende Lungenfunktionsuntersuchungen nicht notwendig, wenn auswertbare forcierte Atemmanöver durchführbar sind. Bei den Schweregraden II-IV sind neben der Spirometrie ganzkörperplethysmographische Messungen des intrathorakalen Gasvolumens und des Atemwegwiderstandes zur Bestimmung der Überblähung und der Obstruktion sinnvoll. Darüber hinaus ist bei Patienten mit Lungenemphysem eine Erfassung der CO-Diffusionskapazität zur Bestimmung der funktionellen Auswirkungen des Emphysems sinnvoll.

Arterielle Blutgasanalyse. Eine Bestimmung der arteriellen Blutgase in Ruhe und unter Belastung ist indiziert zur Abschätzung einer Störung des respiratorischen Gasaustausches und in späteren Stadien zur Feststellung der Indikation einer Sauerstofftherapie. Dabei werden bei Patienten mit schwerer COPD häufig eine arterielle Hypoxämie mit oder ohne Hyperkapnie angetroffen. Die respiratorische Insuffizienz wird bei Sauerstoff-Partialdruck (PaO₂)-Werten < 8,0 kPa (60 mmHg) mit oder ohne Hyperkapnie bei einem CO₂-Partialdruck (PaCO₂) > 6,0 kPa (45 mmHg) diagnostiziert [14, 15].

Bei Patienten mit schwerer COPD wird häufig eine arterielle Hypoxämie mit oder ohne Hyperkapnie angetroffen.

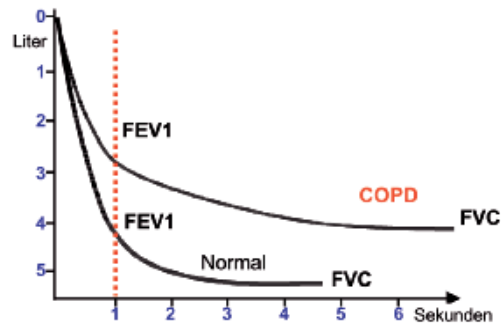


Abb. 3 Spirometrische Befunde bei COPD. Patienten mit COPD zeigen typischerweise sowohl bei den FEV₁-Werten als auch der FEV₁/FVC-Ratio eine Verminderung. Dabei spiegeln die Funktionswerte meist den Schweregrad der Erkrankung wider.

Die Blutgasanalyse kann mit hyperämisiertem Kapillarblut aus dem Ohrläppchen durchgeführt werden, allerdings sollte sie bei COPD-Patienten mit Präshock- oder Schockzustand über eine arterielle Punktion erfolgen. Grundsätzlich kann die Pulsoxymetrie nicht die direkte Analyse der arteriellen Blutgase ersetzen, da sie vor allem bei Komplikationen oder klinischer Verschlechterung keine Aussagen über den PaCO₂ erlaubt. Bei Werten über 90% ist die Pulsoxymetrie als ein Verlaufparameter zur Kontrolle der Oxygenierung prinzipiell geeignet, da hier eine kritische Hypoxämie ausschließbar ist. Allerdings ist bei Werten unter 90% eine Blutgasanalyse durchzuführen, da die Pulsoxymetrie hier nicht mehr Hypoxämien zuverlässig ausschließen kann [16]. Ebenso liefert die Pulsoxymetrie im Bereich von 92–96% aufgrund einer großen Streuung keine zuverlässige Beurteilungsmöglichkeit des Gasaustausches [17].

CO-Diffusionskapazität. Bei COPD-Patienten mit Lungenemphysem sollte die CO-Diffusionskapazität bestimmt werden. Diese Untersuchung erfolgt in der Regel nach der Single Breath-Methode und dient zur Bestimmung der Funktionseinschränkung durch das Emphysem [18]. Die Werte der CO-Diffusionskapazität korrelieren gut mit dem radiologischen Schweregrad des Lungenemphysems [19, 20, 21].

Röntgenaufnahmen des Thorax

Zur Erstdiagnose einer COPD sind Röntgenaufnahmen des Thorax in 2 Ebenen im Stehen wichtig, um Komorbiditäten wie Bronchialkarzinom oder pulmonale Hypertonie zu erfassen und Emphysemlasen zu identifizieren. Insgesamt kann mit der konventionellen Röntgendiagnostik zwar kein leichtgradiges Lungenemphysem erkannt werden [22], allerdings dient diese Untersuchung ganz wesentlich zum Ausschluss anderer Erkrankungen wie des Lungenkarzinoms.

Zur Erstdiagnose einer COPD sind Röntgenaufnahmen des Thorax in 2 Ebenen im Stehen durchzuführen.



Computertomographie des Thorax

Die hochauflösende Computertomographie (High Resolution, HR-CT) der Thoraxorgane ist ein wichtiges Instrument zur Erfassung von Verteilung und Ausmaß des Emphysems bei COPD. Bei Patienten ohne Emphysem ist diese Untersuchung nicht notwendig. Sie spielt besonders vor einer Resektion von Emphysem-Bullae oder vor einer Lungenvolumenreduktion eine Rolle [23]. Die HR-CT der Thoraxorgane ist ebenfalls sinnvoll zur Erfassung von Bronchiektasen. Bei häufigen Exazerbationen dient sie so auch zur Entscheidungsfindung bei einer möglichen dauerhaften Antibiotikatherapie.

Belastungstests

Belastungstests sind nicht notwendig bei COPD Schweregrad 0. Sie spielen in späteren Stadien eine Rolle bei der Unterscheidung von Belastungsdyspnoe-Ursachen, der quantitativen Erfassung der eingeschränkten Belastbarkeit, der Beurteilung von therapeutischen Effekten von Bronchodilatoren sowie Einstufung in ein körperliches Trainingsprogramm [24]. Verschiedene Testverfahren und Belastungsprotokolle stehen zur Verfügung.

Belastungstests werden erst in späteren Stadien durchgeführt.

Bronchodilatator-Reversibilitätstests. Bronchodilatator-Reversibilitätstests sind vor allem zur Differenzialdiagnose zwischen COPD und Asthma bronchiale indiziert. Die spirometrische Bestimmung der FEV₁ nach Bronchodilatator-Inhalation ist ebenfalls eine der besten Prädiktoren der Langzeitprognose [25,26]. Aufgrund individuell unterschiedlicher Effekte ist es auch sinnvoll Bronchodilatoren vor einer Verordnung als Dauertherapeutika in einem Reversibilitätstest zu testen.

Die FEV₁-Reversibilitätsmessungen sollen vor und 15 Minuten nach der Inhalation des β_2 -Sympathomimetikums bzw. vor und 30 Minuten nach Anticholinergikum-Inhalation durchgeführt werden. Dabei gilt eine Erhöhung des FEV₁-Wertes um >200 ml und >5% des Ausgangswert als relevant [27,28].

Irreversibilität im Test schließt einen späteren positiven klinischen Effekt des Pharmakons beispielsweise auf die Belastungsdyspnoe und die körperliche Belastbarkeit jedoch nicht prinzipiell aus [29,30,31,32].

Die Bronchodilatator-Reversibilitätstests sollten in einem infektfreien und klinisch stabilen Zustand durchgeführt werden. Vor der Testdurchführung müssen kurz wirksame β_2 -Sympathomimetika mindestens 6h, langwirksame β_2 -Sympathomimetika 12 h, Anticholinergika 6–12 h, langwirksame Anticholinergika mindestens 24 h

und retardierte Theophyllinpräparate 24 h vorher abgesetzt werden. Demgegenüber kann eine Verlaufsuntersuchung der aktuell erreichbaren Bronchodilations-Steigerung auch ohne Absetzen der Therapie durchgeführt werden.

Glukokortikoid-Reversibilitätstests. Glukokortikoid-Reversibilitätstests können differenzialdiagnostisch zur Unterscheidung zwischen COPD und Asthma bronchiale eingesetzt werden. Im Gegensatz zu der schnellen Durchführung von Bronchodilatator-Reversibilitätstests wird der Glukokortikoid-Effekt auf die FEV₁ nach einem mindestens 4-wöchigen Intervall einer täglichen 2-maligen Inhalation von 1000 μ g Beclometasondipropionat oder der Äquivalenzdosis eines anderen Präparats gemessen.

Dabei gelten die gleichen Standards wie bei Bronchodilatator-Reversibilitätstests mit einer Erhöhung des FEV₁-Wertes mindestens um >200 ml und >15% des Ausgangswert. Alternativ kann auch der Effekt einer 2–3-wöchigen Therapie mit 20–40 mg oralen Prednisolons täglich erfasst werden.

Patienten mit allergischem Asthma sprechen in der Regel gut auf die Glukokortikoidgabe an, während Patienten mit COPD nur in 10–20% der Fälle eine Verbesserung zeigen [33]. Als Indikation für die inhalative Glukokortikoidtherapie bei COPD gelten zurzeit ausschließlich die GOLD Schweregrade III bzw. IV mit gehäuften Exazerbationen (>2/Jahr).

Bronchodilatator- und Glukokortikosteroid-Reversibilitätstests dienen vor allem zur Differenzialdiagnose zwischen COPD und Asthma bronchiale.

Sputumdiagnostik

Die Sputumdiagnostik auf Erreger kann indiziert sein bei fehlendem Ansprechen auf eine kalkulierte antiinfektiöse Therapie bei einer akuten Exazerbation und außerhalb der Exazerbation nur bei diagnostizierten Bronchiektasien sowie bei Patienten mit Immundefizienz [34]. Dabei ist nach Spülung des Mund-Rachen-Raumes das Morgensputum zu gewinnen und innerhalb von 2–4 h einer bakteriologischen Diagnostik zuzuführen.

Echokardiographie und Elektrokardiogramm

Liegt bei höheren COPD-Schweregraden der Verdacht auf ein begleitendes Cor pulmonale mit pulmonaler Hypertonie vor, sind Echokardiographie und Farbdopplertechnik indiziert zur vorläufigen Erfassung der Ausprägung [35]. Die Elektrokardiographie kann ebenfalls Zeichen einer Rechtsherzbelastung und -hypertrophie erbringen [36].



Laboruntersuchungen

Eine Bestimmung von Blutbild, CRP und BSG ist bei einer akuten Exazerbation sinnvoll. Ebenso sollte bei COPD-Patienten unter 45 Jahren mit einem Lungenemphysem ein α -1-Protease-Inhibitor-Mangel ausgeschlossen werden.

Eine Bestimmung von Blutbild, CRP und BSG ist bei einer akuten Exazerbation sinnvoll.

Checkliste

Definition

Die COPD ist eine Krankheit, die durch eine progrediente Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist, die nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Glukokortikoiden nicht vollständig reversibel ist und mit einer chronischen Bronchitis und/oder einem Lungenemphysem einhergeht.

Epidemiologie

Die Erkrankung ist momentan die weltweit viert-häufigste Todesursache, wobei ein Anstieg sowohl der Prävalenz als auch der Mortalität und Morbidität erwartet wird.

Ätiologie

Tabakrauchexposition gilt als Hauptursache der Erkrankung und wird für 80–90% aller COPD-Fälle verantwortlich gemacht. Etwa 15–50% aller Zigarettenraucher entwickeln eine COPD. Eine genaue Prävalenzabschätzung wird momentan im Rahmen des Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Projekts international versucht. Weitere wahrscheinliche Risikofaktoren sind dauerhafte Expositionen gegenüber hohen Konzentrationen von SO_2 -, NO_2 -Rußpartikeln sowie gegenüber offenem Feuer in schlecht belüfteten Wohnräumen.

Pathologie

Histologisch lassen sich bereits in den Anfangsstadien Entzündungsinfiltrate vor allem in den kleinen Atemwegen mit einem Durchmesser unter 2 mm nachweisen, weshalb die COPD auch als Erkrankung der kleinen Atemwege bezeichnet wird (small airways disease).

Diagnose

Die Diagnose der Erkrankung COPD basiert auf charakteristischen Symptomen wie Husten, Auswurf oder Atemnot, der Exposition gegenüber Risikofaktoren und dem Nachweis einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion in der Lungenfunktion.

Für die Diagnose und die Einteilung in ein COPD-Schweregradstadium ist die Spirometrie die Methode der Wahl.

Bei Vorliegen von chronischem Husten und Auswurf sollte eine Lungenfunktionsanalyse

auch dann durchgeführt werden, wenn keine Atemnot angegeben wird.

Bei chronischem Husten ist differenzialdiagnostisch u. a. ein Malignom auszuschließen. Die Ganzkörperplethysmographie und Bestimmung der CO-Diffusionskapazität dienen der Differenzierung der Atemnot und Unterscheidung zwischen chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem.

Literatur

- 1 Worth H, Buhl R, Cegla U et al. Leitlinien der Deutschen Atemwegliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2002; 56: 704–738
- 2 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA 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
- 3 Lopez AD, Murray CJL. The global burden of disease, 1990–2020. *Nature Med* 1998; 4: 1241–1243
- 4 Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch, Jahrgänge 1968–1999. Stuttgart-Mainz;
- 5 Konietzko N, Fabel H. Weißbuch Lunge, Stuttgart-New York: Thieme; 2000
- 6 Rychlik R, Pfeil T, Daniel D et al. Zur sozioökonomischen Relevanz akuter Exazerbationen der chronischen Bronchitis in der Bundesrepublik Deutschland. *Dtsch Med Wschr* 2001; 126: 353–359
- 7 Groneberg DA, Chung KF. Models of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2004; 5: 18–34
- 8 Wolkove N, Dacezmann E, Colacone A et al. The relationship between pulmonary function and dyspnoea in obstructive lung disease. *Chest* 1989; 96: 1247–1251
- 9 Begin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 901–903
- 10 O'Donnell DE, Forkert L, Webb KA. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *Eur Respir J* 2001; 18: 914–920
- 11 Baldi S, Miniati M, Bellina CR et al. Relationship between extent of pulmonary emphysema by high-resolution computed tomography and lung elastic recoil in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 169: 585–589
- 12 Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS (ed). *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: Saunders; 1991: 357–363
- 13 Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608–1613
- 14 Groneberg DA, Witt C, Kage A. O_2 -Partialdruck im Blut. In: Sinha P (ed). *Laborbefunde und ihre klinischen Interpretationen*. Balingen: Spitta Verlag;
- 15 Groneberg DA, Witt C, Kage A. CO_2 -Partialdruck im Blut. In: Sinha P (ed). *Laborbefunde und ihre klinischen Interpretationen*. Balingen: Spitta Verlag;
- 16 Roberts CM, Bugler JR, Melchor R et al. Value of pulse oximetry for long-term oxygen therapy requirement. *Eur Respir J* 1993; 6: 559–562
- 17 Groneberg DA, Witt C, Kage A. O_2 -Sättigung im Blut. In: Sinha P (ed). *Laborbefunde und ihre klinischen Interpretationen*. Balingen: Spitta Verlag;
- 18 Hughes JMB, Pride NB. In defense of the carbon monoxide transfer coefficient $\text{Kco}(\text{TL}/\text{VA})$. *Eur Respir J* 2001; 17: 168–174



- 19 Gould GA, Redpath AT, Ryan M et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J* 1991; 4: 141–146
- 20 Gevenois PA, de Vuyst P, de Maertelaer V et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 187–192
- 21 McLean A, Warren PM, Gilooley M et al. Microscopic and macroscopic measurement of emphysema: relation to carbon monoxide transfer. *Thorax* 1992; 47: 14–19
- 22 Thurlbeck WM, Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysemas. *Am J Roentgenol* 1978; 130: 429–440
- 23 Morgan MDL, Denison DM, Stricklund B. Value of computed tomography for selecting patients with bullous emphysema. *Thorax* 1986; 41: 855–862
- 24 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
- 25 Burrows B. The course and prognosis of different types of chronic airflow limitation in a general population sample from Arizona: comparison with the Chicago "COPD" series. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 92–94
- 26 Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in COPD. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 895–902
- 27 Tweeddale PW, Alexander F, McHardy GJR. Short term variability in FEV₁ and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax* 1987; 42: 87–90
- 28 Quanjer PH. Standardised lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl 16): 5–40
- 29 Berger R, Smith D. Effect of an inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 626–629
- 30 Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation: effects on airway function, exercise capacity and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1069–1074
- 31 Gross N, Tashkin D, Miller R et al. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; 65: 354–362
- 32 Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S et al. Acute response to bronchodilator. An imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1949–1952
- 33 Callahan CM, Cirrus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 216–223
- 34 Worth H, Adam D, Handrick W et al. Prophylaxe und Therapie von bronchopulmonalen Infektionen. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga. *Pneumologie* 1998; 52: 232–237
- 35 Niedermeier J, Barner A, Borst M et al. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Empfehlungen zur Anwendung der Echokardiographie in der pneumologischen Diagnostik. *Pneumologie* 1998; 52: 519–521
- 36 Lehtonen J, Sutinen S, Ikaheimo M et al. Electrocardiographic criteria for the diagnosis of right ventricular hypertrophy verified at autopsy. *Chest* 1988; 93: 839–842
- 37 Cohen B, Ball W Jr, Brashears S et al. Risk factors in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Epidemiol* 1977; 105: 223–232
- 38 Cohen B, Bias W, Chase G et al. Is ABH nonsecretor status a risk factor for obstructive lung disease? *Am J Epidemiol* 1980; 111: 285–291
- 39 Kauffmann F, Frette C, Pham Q et al. Associations of blood group-related antigens to FEV₁, wheezing, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 76–82
- 40 Tobin MJ, Cook PJ, Hutchison DC. α 1-antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 14–27
- 41 Larsson C. Natural history and life expectancy in severe α 1-antitrypsin deficiency, Pi Z. *Acta Med Scand* 1978; 204: 345–351
- 42 Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV₁ related to smoking status in individuals with severe α 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur Respir J* 1999; 13: 247–251
- 43 Silverman EK, Pierce JA, Province MA et al. Variability of pulmonary function in α 1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med* 1989; 111: 982–991
- 44 Silverman EK, Province MA, Campbell EJ et al. Family study of α 1-antitrypsin deficiency: effects of cigarette smoking, measured genotype, and their interaction on pulmonary function and biochemical traits. *Genet Epidemiol* 1992; 9: 317–331
- 45 Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Decline in FEV₁ among patients with severe hereditary α 1-antitrypsin deficiency type PiZ. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1922–1925
- 46 Seersholm N, Kok-Jensen A. Survival in relation to lung function and smoking cessation in patients with severe hereditary α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 369–373
- 47 Black LF, Kueppers F. α 1-Antitrypsin deficiency in non-smokers. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 421–428
- 48 Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe α 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1998; 53: 939–943
- 49 Mayer AS, Stoller JK, Bartelson BB et al. Occupational Exposure Risks in Individuals with Pi*Z α 1-Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 553–558
- 50 Benetazzo MG, Gile LS, Bombieri C et al. α 1-antitrypsin TAQ I polymorphism and α 1-antichymotrypsin mutations in patients with obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1999; 93: 648–654
- 51 Poller W, Faber JP, Scholz S et al. Missense mutation of α 1-antichymotrypsin gene associated with chronic lung disease. *Lancet* 1992; 339: 1538
- 52 Sandford AJ, Chagani T, Weir TD et al. α 1-antichymotrypsin mutations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Markers* 1998; 13: 257–260
- 53 Ishii T, Matsuse T, Teramoto S et al. Association between α 1-antichymotrypsin polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 543–548
- 54 Minematsu N, Nakamura H, Iwata M et al. Association of CYP2A6 deletion polymorphism with smoking habit and development of pulmonary emphysema. *Thorax* 2003; 58: 623–628
- 55 Pignatti PF, Bombieri C, Benetazzo M et al. CFTR gene variant IVS8–5T in disseminated bronchiectasis. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 889–892
- 56 Bombieri C, Benetazzo M, Saccomani A et al. Complete mutational screening of the CFTR gene in 120 patients with pulmonary disease. *Hum Genet* 1998; 103: 718–722
- 57 Tzetzis M, Efthymiadou A, Strofalis S et al. CFTR gene mutations – including three novel nucleotide substitutions – and haplotype background in patients with asthma, disseminated bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Genet* 2001; 108: 216–221
- 58 Yim JJ, Park GY, Lee CT 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
- 59 Harrison DJ, Cantlay AM, Rae F et al. Frequency of glutathione S-transferase M1 deletion in smokers with em-



- physema and lung cancer. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16: 356–360
- 60 Baranova H, Perriot J, Albuissou E et al. Peculiarities of the GSTM1 0/0 genotype in French heavy smokers with various types of chronic bronchitis. *Hum Genet* 1997; 99: 822–826
- 61 Ishii T, Matsuse T, Teramoto S et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 693–696
- 62 Yamada N, Yamaya M, Okinaga S et al. Microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1-gene promoter is associated with susceptibility to emphysema. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 187–195
- 63 Kauffmann F, Kleisbauer JP, Cambon-De-Mouzon A et al. Genetic markers in chronic air-flow limitation. A genetic epidemiologic study. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 263–269
- 64 Sugiyama Y, Kudoh S, Maeda H et al. Analysis of HLA antigens in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1459–1462
- 65 Keicho N, Tokunaga K, Nakata K et al. Contribution of HLA Genes to Genetic Predisposition in Diffuse Panbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 846–850
- 66 Bjorkander J, Bake B, Oxelius V et al. Impaired lung function in patients with IgA deficiency and low levels of IgG2 or IgG3. *N Engl J Med* 1985; 313: 720–724
- 67 O'Keefe S, Gzel A, Drury R et al. Immunoglobulin G subclasses and spirometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1991; 4: 932–936
- 68 Webb DR, Condemni JJ. Selective immunoglobulin A deficiency and chronic obstructive lung disease. A family study. *Ann Intern Med* 1974; 80: 618–621
- 69 Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997; 350: 630–633
- 70 Yoshikawa M, Hiyama K, Ishioka S et al. Microsomal epoxide hydrolase genotypes and chronic obstructive pulmonary disease in Japanese. *Int J Mol Med* 2000; 5: 49–53
- 71 Sandford AJ, Chagani T, Weir TD et al. Susceptibility Genes for Rapid Decline of Lung Function in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 469–473
- 72 Bouma G, Crusius JB, Oudkerk Pool M et al. Secretion of tumour necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha in relation to polymorphisms in the TNF genes and HLA-DR alleles. Relevance for inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol* 1996; 43: 456–463
- 73 Huang S-L, Su C-H, Chang S-C. Tumor Necrosis Factor-alpha Gene Polymorphism in Chronic Bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1436–1439
- 74 Sakao S, Tatsumi K, Igari H et al. Association of Tumor Necrosis Factor [α] Gene Promoter Polymorphism with the Presence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 420–422
- 75 Ishii T, Matsuse T, Teramoto S et al. Neither IL-1 β , IL-1 receptor antagonist, nor TNF- α polymorphisms are associated with susceptibility to COPD. *Respir Med* 2000; 94: 847–851
- 76 Higham MA, Pride NB, Alikhan A et al. Tumour necrosis factor- α gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 281–284
- 77 Horne SL, Cockcroft DW, Dosman JA. Possible protective effect against chronic obstructive airways disease by the GC2 allele. *Hum Hered* 1990; 40: 173–176
- 78 Schellenberg D, Pare PD, Weir TD et al. Vitamin D Binding Protein Variants and the Risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 957–961
- 79 Springer J, Scholz FR, Peiser C et al. SMAD-signaling in chronic obstructive pulmonary disease: transcriptional down-regulation of inhibitory SMAD 6 and 7 by cigarette smoke. *Biol Chem* 2004; 385: 649–653



CME-Fragen **Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) Grundlagen, Risikofaktoren und Diagnose**

1 Welche Aussage trifft nicht zu?

- A Die COPD ist momentan die weltweit vierthäufigste Todesursache.
- B Schätzungen gehen davon aus, dass die COPD die dritthäufigste Todesursache im Jahr 2020 sein wird.
- C Es wird ein Anstieg sowohl der Prävalenz als auch der Mortalität und Morbidität erwartet.
- D Eine Einschränkung der Lungenfunktion liegt bei ca. 5 – 10% der erwachsenen Deutschen vor.
- E Für die chronische Bronchitis werden ca. 25 Mio. Arbeitsunfähigkeitstage pro Jahr geschätzt.

2 Welche Aussage trifft nicht zu?

- A Die COPD ist durch eine meist permanente und progrediente Atemwegsobstruktion charakterisiert.
- B Neben der Komponente der chronischen Bronchitis liegt bei der COPD ebenfalls häufig ein Lungenemphysem vor.
- C Die COPD ist eine multifaktorielle Erkrankung, die Mukoviszidose, Bronchiektasie und Bronchiolitis obliterans einschließen kann.
- D Abzugrenzen von einer COPD sind Patienten mit chronischem Husten und Auswurf, die an einer nicht obstruktiven chronischen Bronchitis (simple chronic bronchitis) leiden.
- E Die COPD ist als eine Krankheit definiert, die durch eine progrediente Atemwegsobstruktion gekennzeichnet und nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Glukokortikoiden nicht vollständig reversibel ist.

3 Welche Aussage trifft nicht zu?

- A Tabakrauchexposition gilt als Hauptursache der Erkrankung und wird für 80 – 90% aller COPD-Fälle verantwortlich gemacht.
- B Anamnestisch von Bedeutung sind Alter bei Beginn des Tabakrauchens und die kumulative Gesamtanzahl der Raucherjahre (pack years).
- C Weitere Risikofaktoren können dauerhafte Expositionen gegenüber hohen Konzentrationen von SO_2 , NO_2 , oder Rußpartikeln sein.
- D Ca. 5% aller Zigarettenraucher entwickeln eine COPD.
- E Permanente Exposition gegenüber offenem Kohlenfeuer in schlecht belüfteten Wohnräumen wird als Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD diskutiert.

4 Welche Aussage trifft nicht zu?

- A Es sind im Verlauf meist Hypertrophien und Hyperplasien von Schleimdrüsen und Becherzellen festzustellen, die mit einer erhöhten Mukussekretion einhergehen.
- B Die Erkrankung betrifft vor allem die großen Atemwege
- C Es kommt zu einem Verlust von Kinozilien und zu einer Freilegung und Verdickung der Basalmembran mit Plattenepithelmetaplasie.
- D Es entwickelt sich langfristig ein Atemwegsremodelling mit fibrotischem Umbau.
- E In peripheren Lungenabschnitten können emphysematöse Umbauprozesse mit einer Verringerung der Gasaustauschfläche gefunden werden.

5 Welche Aussage zu COPD-Schweregraden trifft zu?

- A Patienten mit Schweregrad 0 sind durch pathologische Werte in der Spirometrie ohne Vorliegen von chronischem Husten und/oder Auswurf gekennzeichnet.
- B Die leichtgradige COPD ist durch eine Atemwegsobstruktion mit einer FEV_1/FVC Ratio $< 90\%$ und einer $\text{FEV}_1 = 70\%$ des Sollwertes gekennzeichnet.
- C Bei Patienten mit mittelgradiger COPD ist die FEV_1/FVC Ratio $< 80\%$ und die FEV_1 zwischen 60% und 70% des Sollwertes.
- D Die schwere COPD geht mit einer ausgeprägten Obstruktion in der Spirometrie mit einer FEV_1/FVC Ratio $< 60\%$ und einer FEV_1 zwischen 40 und 60% des Sollwertes einher.
- E Patienten mit dem Schweregrad IV sind durch eine starke Einschränkung der spirometrischen Werte gekennzeichnet mit einer $\text{FEV}_1 < 30\%$ des Sollwertes oder einer $\text{FEV}_1 < 50\%$ des Sollwertes bei vorhandenem chronischem respiratorischen Versagen.

6 Welche Aussage zur Diagnostik trifft zu?

- A Zur Basisdiagnostik zählen Anamnese, körperliche Untersuchung, Spirometrie und HRCT.
- B Die Bestimmung der CO-Diffusionskapazität dient zur Unterscheidung zwischen Asthma bronchiale und COPD.
- C Die FEV_1 ist ein besserer Parameter als die Resistance zur Erfassung der Dauerbelastung der Atempumpe bei COPD-Patienten.
- D Zur Differenzialdiagnose zwischen COPD und Asthma bronchiale können Reversibilitätstests mit Glukokortikoiden und Bronchodilatoren herangezogen werden.
- E Die Blutgasanalyse dient zur Unterscheidung zwischen Asthma bronchiale und COPD.

7 Welche Aussage zur Diagnostik trifft nicht zu?

- A** Die Funktionsparameter und klinischen Symptome sollten mindestens einmal pro Jahr bzw. bei jeglicher symptomatischer Progredienz überprüft werden.
- B** Die Bestimmung der 6-min-Gehstrecke stellt ein wesentliches diagnostisches Kriterium zur Einschätzung der Progredienz dar.
- C** Die Registrierung von Dauer und Häufigkeit von Hospitalisationen sowie Einsatz von Notfallbehandlungen ist wichtig für die Verlaufsbeobachtung.
- D** Im Gegensatz zu Asthma bronchiale mit erhöhten Interleukin (IL)-8 und Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Spiegeln liegen bei der COPD v. a. erhöhte Interleukin (IL)-4 und IL-5 Spiegel vor.
- E** Bei der COPD dominieren neutrophile Granulozyten und aktivierte Makrophagen im Gegensatz zu eosinophilen Granulozyten und Mastzellen bei Asthma bronchiale.

8 Welche Aussage zur Diagnostik trifft nicht zu?

- A** Insbesondere bei Patienten mit Schweregrad 0 und I kann die körperliche Untersuchung ohne umfangreiche pathologische Befunde sein.
- B** Bei mittelschwerer Ausprägung können auskultatorisch Giemen, Brummen und Pfeifen sowie ein verlängertes Expirium als Zeichen der Atemwegsobstruktion ähnlich wie bei Asthma bronchiale angetroffen werden.
- C** Präkordiale Pulsationen, ein betonter Pulmonalklappenschlusston und eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (Systolikum über dem 3. bzw. 4. Interkostalraum parasternal rechts), sind Ausschlusskriterien für eine COPD.
- D** Eine Mukoviszidose schließt die Diagnose COPD aus.
- E** Präkordiale Pulsationen, ein betonter Pulmonalklappenschlusston und eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (Systolikum über dem 3. bzw. 4. Interkostalraum parasternal rechts) können auf eine pulmonale Hypertonie hinweisen.

9 Welche Aussage zur Lungenfunktionsdiagnostik trifft nicht zu?

- A** Die Diagnose COPD basiert auf einer Untersuchung der Lungenfunktion, wobei Messungen sowohl im Verdachtsfall, zur Differenzialdiagnose, zur Einteilung in Schweregrade und zur Verlaufskontrolle durchgeführt werden sollten.
- B** Als Kenngrößen des höchsten Evidenzniveaus dienen die 1-Sekunden-Kapazität (FEV₁) und die inspiratorische Vitalkapazität (FVC) sowie deren Ratio FEV₁/FVC.
- C** Bei Patienten mit ausgeprägtem Lungenemphysem sind meist in der Ganzkörperplethysmographie ein erhöhtes intrathorakales Gasvolumen und eine erhöhte funktionelle Residualkapazität (FRC) zu finden.
- D** Peak-Flow-Messungen von mehr als 80% des Sollwertes schließen eine COPD des Schweregrades I grundsätzlich nicht aus.
- E** Peak-Flow-Messungen sind besser für das Monitoring der COPD geeignet als des Asthma bronchiale.

10 Welche Aussage trifft zu?

- A** Die respiratorische Insuffizienz wird bei Sauerstoff-Partialdruck (PaO₂)- Werten < 7,0 kPa mit oder ohne einer Hyperkapnie bei einem CO₂-Partialdruck (PaCO₂) > 5,0 kPa diagnostiziert.
- B** Bei Werten über 80% ist die Pulsoxymetrie als ein Verlaufsparemeter zur Kontrolle der Oxygenierung geeignet, da hier eine kritische Hypoxämie ausschließbar ist.
- C** Bronchodilatator-Reversibilitätstests: Die FEV₁-Reversibilitätsmessungen sollten vor und 1 Stunde nach der Inhalation des β -2-Sympathomimetikums erfolgen.
- D** Glukokortikoid-Reversibilitätstests sollten nach einer mindestens 2-tägigen Therapie mit einer täglichen 2-maligen Inhalation von 1000 μ g Beclometasondipropionat erfolgen.
- E** Bei COPD-Patienten unter 45 Jahren mit einem Lungenemphysem sollte eine α -1-Protease-Inhibitor-Mangel-Untersuchung durchgeführt werden.



A Angaben zur Person

Name, Vorname, Titel:

Straße, Hausnr.:

PLZ | Ort:

Anschrift: privat dienstlich

EFN-Nummer:

Ich bin Mitglied der Ärztekammer (bitte Namen der Kammer eintragen):

Jahr meiner Approbation:

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum:

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in (bitte Fach eintragen):

Ich bin tätig als: Assistenzarzt Oberarzt Chefarzt niedergelassener Arzt Sonstiges:**B** LernerfolgskontrolleBitte nur eine Antwort pro Frage
ankreuzen

1	A	B	C	D	E
2	A	B	C	D	E
3	A	B	C	D	E
4	A	B	C	D	E
5	A	B	C	D	E

6	A	B	C	D	E
7	A	B	C	D	E
8	A	B	C	D	E
9	A	B	C	D	E
10	A	B	C	D	E

C Erklärung

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne Hilfe durchgeführt habe

Ort | Datum:

Unterschrift:

D Feld für CME-WertmarkeBitte in dieses Feld die CME-Wertmarke kleben
oder Ihre **Abonnement-Nummer** eintragen:
(siehe Adressaufkleber)

Zertifizierungsfeld (wird durch den Verlag ausgefüllt)

E Zertifizierungsfeld**Ihr Ergebnis**Sie haben von 10 Fragen richtig beantwortet.

Sie haben

 bestanden und 3 CME-Punkte erworben. nicht bestanden

Stuttgart, den

Datum

Stempel/Unterschrift

**> Bitte unbedingt Rückseite
ausfüllen!**

F Fragen zur Zertifizierung

Eine Antwort pro Frage.
Bitte unbedingt ausfüllen bzw.
ankreuzen, da die Evaluation
sonst unvollständig ist!

Didaktisch-methodische Evaluation

1 Das Fortbildungsthema kommt in meiner ärztlichen Tätigkeit

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> häufig vor | <input type="checkbox"/> selten vor |
| <input type="checkbox"/> regelmäßig vor | <input type="checkbox"/> gar nicht vor |

2 Das Fortbildungsthema kommt in meiner ärztlichen Tätigkeit

- eine feste Gesamtstrategie
- noch offene Einzelprobleme:
- keine Strategie

3 Hinsichtlich des Fortbildungsthemas

- fühle ich mich nach dem Studium des Beitrags in meiner Strategie bestätigt
- habe ich meine Strategie verändert:
- habe ich erstmals eine einheitliche Strategie erarbeitet
- habe ich keine einheitliche Strategie erarbeiten können

4 Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis heraus wichtige Aspekte des Themas

- | | | |
|---------------------|---|-------------------------------|
| nicht erwähnt? | <input type="checkbox"/> ja welche <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> nein |
| zu knapp behandelt? | <input type="checkbox"/> ja welche <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> nein |
| überbewertet | <input type="checkbox"/> ja welche <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> nein |

5 Verständlichkeit des Beitrags

- Der Beitrag ist nur für Spezialisten verständlich
- Der Beitrag ist auch für Nicht-Spezialisten verständlich

6 Beantwortung der Fragen

- Die Fragen lassen sich aus dem Studium des Beitrages allein beantworten
- Die Fragen lassen sich nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Literatur beantworten

7 Die Aussagen des Beitrages benötigen eine ausführlichere Darstellung

- zusätzlicher Daten
- von Befunden bildgebender Verfahren
- die Darstellung ist ausreichend

8 Wieviel Zeit haben Sie für das Lesen des Beitrages und die Bearbeitung des Quiz benötigt?

> Einsendeschluss
30. 11. 2007

Bitte senden Sie den vollständigen Antwortbogen zusammen mit einem an Sie selbst adressierten und ausreichend frankierten Rückumschlag an den
Georg Thieme Verlag KG, Stichwort „CME“, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart