

**Klinik für Pneumologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg**

**Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei  
Patienten mit einer COPD in Abhängigkeit vom Stadium, der  
systemischen Inflammation und der Exazerbationsrate**

# **D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von      Alexander Rech

aus                      Angermünde

Magdeburg              2024

Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Patienten mit einer COPD in Abhängigkeit vom Stadium, der systemischen Inflammation und der Exazerbationsrate. – 2024. - 71Bl. 39 Abb., 8 Tab.

### **Kurzreferat**

Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD, chronic obstructive pulmonary disease) haben eine ca. doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) und bei Vorliegen beider Erkrankungen eine deutlich erhöhte Mortalität, so dass eine routinemäßige angiologische Diagnostik bei allen COPD Patienten sinnvoll erscheint.

Ziel der Studie war es zu prüfen, wie die Prävalenz der pAVK bei Patienten mit bekannter COPD ist. Insbesondere sollte geklärt werden, welchen Einfluss Exazerbationen der COPD und die damit einhergehende systemische Inflammation haben. Die Studie sollte Rückschlüsse ermöglichen, ob bestimmte COPD Patienten ein höheres Risiko für das Vorliegen einer pAVK haben und daher vorrangig einer angiologischen Diagnostik zugeführt werden sollten.

Dazu wurden 182 Patienten mit einer COPD unterschiedlicher Schweregrade unter Einbeziehung von Lungenfunktionsparametern, Fragebögen zur Lungenerkrankung und zur Exazerbationshistorie untersucht. Zusätzlich führten wir die Messung des Knöchel-Arm-Index (ABI, ankle-brachial-index), der 6 Minuten-Gehstrecke, des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hs-CRP) und des Fibrinogens durch.

Bei 26 Patienten (14,3%) ließ sich eine pAVK über einen erniedrigten ABI-Wert diagnostizieren. 4 (2,2%) Patienten hatten einen schweren Befund mit einem  $ABI < 0,5$ . Fünf Patienten (2,7%) hatten einen mittelschweren Befund mit einem  $ABI < 0,75$  und 17 Patienten (9,3%) hatten einen leichten Befund mit einem  $ABI < 0,9$ .

Weiterhin fanden wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Exazerbationshäufigkeit, sowie der Schwere der Exazerbationen und dem Auftreten einer pAVK.

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass eine frühzeitige Diagnostik von Patienten mit COPD und insbesondere von Patienten mit Exazerbationen der COPD wichtig ist, um eine pAVK bereits in den Anfangsstadien zu erkennen und zu behandeln.

## **I Inhaltsverzeichnis**

|                                                                               |           |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>                                          | <b>5</b>  |
| <b>III Tabellenverzeichnis.....</b>                                           | <b>7</b>  |
| <b>IV Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                          | <b>8</b>  |
| <b>1.1 COPD-Definition und Epidemiologie .....</b>                            | <b>9</b>  |
| 1.1.1 Risikofaktoren und Pathomechanismen.....                                | 10        |
| 1.1.2 Diagnostik der COPD .....                                               | 10        |
| 1.1.3 Stadieneinteilung der COPD.....                                         | 11        |
| 1.1.4 Die Rolle der Exazerbationen für die COPD und ihre Komorbiditäten ..... | 13        |
| 1.2.1 Diagnostik der pAVK.....                                                | 15        |
| 1.2.2 Stellenwert der ABI Messung.....                                        | 16        |
| 1.2.3 Stellenwert der Messung der PWV .....                                   | 17        |
| 1.2.4 Stadieneinteilung der pAVK.....                                         | 17        |
| 1.2.5 Die Rolle von Entzündungsprozessen .....                                | 18        |
| 1.3 Biomarker .....                                                           | 18        |
| 1.3.1 hsCRP (hochsensitives CRP) .....                                        | 18        |
| 1.3.2 Fibrinogen.....                                                         | 19        |
| 1.3.3 Eosinophile Granulozyten .....                                          | 21        |
| 1.4 Komorbidität von COPD und pAVK .....                                      | 24        |
| 1.5 Fragestellung und Zielsetzung.....                                        | 24        |
| <b>2 Patienten und Methoden .....</b>                                         | <b>26</b> |
| 2.1 Patientenkollektiv .....                                                  | 26        |
| 2.1.1 Charakterisierung der Patienten mit COPD .....                          | 26        |
| 2.1.2 Charakterisierung der Patienten mit pAVK.....                           | 27        |

|                                                                               |           |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2.2 Studiendesign .....</b>                                                | <b>28</b> |
| <b>2.3 Messungen / Material .....</b>                                         | <b>29</b> |
| <b>2.3.1 Exazerbationen .....</b>                                             | <b>29</b> |
| <b>2.3.2 Bestimmung der FEV1 .....</b>                                        | <b>29</b> |
| <b>2.3.3 Messung der Gehstrecke in 6 Minuten.....</b>                         | <b>30</b> |
| <b>2.3.4 ABI-Messung und Messung der PWV .....</b>                            | <b>31</b> |
| <b>2.3.5 Bestimmung des hsCRP .....</b>                                       | <b>31</b> |
| <b>2.3.6 Bestimmung des Fibrinogens .....</b>                                 | <b>31</b> |
| <b>2.3.7 Bestimmung der eosinophilen Granulozyten.....</b>                    | <b>32</b> |
| <b>2.4 Ethische Aspekte .....</b>                                             | <b>32</b> |
| <b>2.5 Statistische Auswertung .....</b>                                      | <b>33</b> |
| <b>3 Ergebnisse.....</b>                                                      | <b>34</b> |
| <b>3.1 Einordnung der Patienten zu den Stadien ABCD.....</b>                  | <b>34</b> |
| <b>3.1.1 Raucherstatus .....</b>                                              | <b>35</b> |
| <b>3.1.2 Anzahl der Exazerbationen .....</b>                                  | <b>36</b> |
| <b>3.1.3 Schwere der Exazerbationen .....</b>                                 | <b>37</b> |
| <b>3.1.4 Ergebnisse der Gehstreckenmessung / Gehstrecke in 6 Minuten.....</b> | <b>38</b> |
| <b>3.1.5 Ergebnisse der ABI Messung .....</b>                                 | <b>39</b> |
| <b>3.1.6 ABI-Messwerte bezogen auf den aktuellen Raucherstatus .....</b>      | <b>40</b> |
| <b>3.2 Verhältnis von ABI zur Gehstrecke in 6 Minuten .....</b>               | <b>41</b> |
| <b>3.2.1 Verhältnis von ABI &lt; 0,9 zur Gehstrecke in 6 Minuten .....</b>    | <b>42</b> |
| <b>3.2.2 Verhältnis von normalen ABI zur Gehstrecke in 6 Minuten.....</b>     | <b>43</b> |
| <b>3.3. Abhängigkeit der Gehstrecke in 6 Minuten von der FEV1 .....</b>       | <b>44</b> |
| <b>3.4 Verhältnis zwischen FEV1 und ABI .....</b>                             | <b>44</b> |

|                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3.5 Verhältnis zwischen Exazerbationsfrequenz und ABI.....</b>                           | <b>46</b> |
| <b>3.5.1 Verhältnis zwischen Exazerbationsfrequenz und ABI bei Nichtrauchern .....</b>      | <b>48</b> |
| <b>3.5.2 Verhältnis zwischen Exazerbationsfrequenz und ABI bei Exrauchern .....</b>         | <b>49</b> |
| <b>3.5.3 Verhältnis zwischen Exazerbationsfrequenz und ABI bei Rauchern.....</b>            | <b>50</b> |
| <b>3.5.4. Vergleich der ABI-Werte bei Patienten mit und ohne Exazerbationen .....</b>       | <b>51</b> |
| <b>3.5.5 Vergleich der ABI-Werte in Bezug zum Raucherstatus mit und ohne Exazerbationen</b> | <b>52</b> |
| <b>3.6 Verhältnis zwischen Exazerbationsschwere und ABI .....</b>                           | <b>53</b> |
| <b>3.7 Verhältnis zwischen Eosinophilie und ABI .....</b>                                   | <b>54</b> |
| <b>3.8 Verhältnis zwischen HS CRP und ABI.....</b>                                          | <b>56</b> |
| <b>3.9 Verhältnis zwischen Fibrinogen und ABI .....</b>                                     | <b>57</b> |
| <b>4.0 ABI Werte bei Diabetikern / Nichtdiabetikern.....</b>                                | <b>57</b> |
| <b>4.1 PWV Werte im Vergleich bei Diabetikern /Nichtdiabetikern .....</b>                   | <b>59</b> |
| <b>5 Diskussion der Ergebnisse .....</b>                                                    | <b>62</b> |
| <b>5.1 Limitationen.....</b>                                                                | <b>67</b> |
| <b>6 Zusammenfassung und Ausblick.....</b>                                                  | <b>70</b> |
| <b>V Literaturverzeichnis .....</b>                                                         | <b>72</b> |
| <b>VI Danksagung.....</b>                                                                   | <b>78</b> |
| <b>VII Ehrenerklärung.....</b>                                                              | <b>79</b> |
| <b>VIII Darstellung des Bildungsweges .....</b>                                             | <b>80</b> |

## **II Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Abbildung 1 ABCD-Klassifikation der COPD nach GOLD zu Beginn der Studie 2021 .....</b> | <b>12</b> |
| <b>Abbildung 2 GOLD ABE Assessment Tool .....</b>                                         | <b>13</b> |

|                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 3 Sekundäre Hämostase (Rassow et al., Thieme, 2022) .....                                                        | 20 |
| Abbildung 4 Bedeutung der Eosinophilen bei angeborenen und adaptiven<br>Immunantworten (Wechsler et al., 2021) .....       | 22 |
| Abbildung 5 Eosinophile Atemwegsentzündung (nach Li et al., 2021) .....                                                    | 23 |
| Abbildung 6 und Tabelle 3 Geschlechterverteilung der Patienten .....                                                       | 27 |
| Abbildung 7 und Tabelle 4 Altersverteilung in Jahren .....                                                                 | 27 |
| Abbildung 8 Methodisches Konzept mit den zu untersuchenden Variablen.....                                                  | 28 |
| Abbildung 9 Verteilung der Patienten auf die ABCD-Stadien .....                                                            | 34 |
| Abbildung 10 /Abbildung 11 Raucherstatus der Patienten und Verteilung<br>der Patienten nach der Anzahl der Packyears ..... | 35 |
| Abbildung 12 Unterteilung nach Schweregrad der Exazerbation .....                                                          | 37 |
| Abbildung 13 Verteilung der Gehstrecke in 6 Minuten.....                                                                   | 38 |
| Abbildung 14 Boxplot des gemessenen ABI-Wertes .....                                                                       | 39 |
| Abbildung 15 ABI in Abhängigkeit vom Raucherstatus .....                                                                   | 40 |
| Abbildung 16 Streudiagramm zur Korrelation des ABI zur Gehstrecke in 6 Minuten .....                                       | 41 |
| Abbildung 17 Verhältnis pathologischer ABI Werte zur Gehstrecke in 6 Minuten .....                                         | 42 |
| Abbildung 18 Verhältnis normaler ABI Werte zur Gehstrecke in 6 Minuten .....                                               | 43 |
| Abbildung 19 Abhängigkeit der Gehstrecke in 6 Minuten von der FEV1 .....                                                   | 44 |
| Abbildung 20 Verteilung der FEV1 in %.....                                                                                 | 44 |
| Abbildung 21 Abhängigkeit des ABI Wertes von der FEV1 in % .....                                                           | 45 |
| Abbildung 22 Verhältnis zwischen Exazerbationsfrequenz und ABI .....                                                       | 46 |
| Abbildung 23 Streudiagramm zur Korrelation von Zahl der Exazerbationen zu ABI .....                                        | 47 |
| Abbildung 24 Streudiagramm zur Korrelation von Zahl der Exazerbationen zu ABI bei<br>Nichtrauchern.....                    | 48 |

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 25 Streudiagramm zur Korrelation von Zahl der Exazerbationen zu ABI bei<br>Exrauchern .....                     | 49 |
| Abbildung 26 Streudiagramm zur Korrelation von Zahl der Exazerbationen zu ABI bei<br>Rauchern .....                       | 50 |
| Abbildung 27 ABI-Werte bei Patienten mit und ohne Exazerbationen.....                                                     | 51 |
| Abbildung 28 Vergleich der ABI-Werte in Bezug zum Raucherstatus mit und ohne<br>Exazerabationen .....                     | 52 |
| Abbildung 29 Korrelation von Exazerbationsschwere zum ABI .....                                                           | 53 |
| Abbildung 30 Korrelation von Exazerbationsschwere zum ABI, Anova .....                                                    | 54 |
| Abbildung 31 Verteilung der Eosinophilen.....                                                                             | 55 |
| Abbildung 32 Beziehung von Eosinophilie zum ABI .....                                                                     | 56 |
| Abbildung 33 Beziehung von HS CRP zum ABI.....                                                                            | 56 |
| Abbildung 34 Beziehung von Fibrinogen zum ABI .....                                                                       | 57 |
| Abbildung 35 Vergleich von Diabetikern und Nichtdiabetikern bezüglich des ABI.....                                        | 58 |
| Abbildung 36 Boxplot zur Verteilung der PWV Werte .....                                                                   | 60 |
| Abbildung 37 Vergleich von Diabetikern und Nichtdiabetikern bezogen auf die PWV.....                                      | 61 |
| Abbildung 38 Prävalenz der pAVK bei Patienten mit COPD .....                                                              | 64 |
| Abbildung 39 Diagnostischer Ansatz für Patienten mit Verdacht auf eine<br>Exazerbation der COPD (Celli et al., 2021)..... | 68 |

### III Tabellenverzeichnis

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1 Fontaine Klassifikation der pAVK.....      | 17 |
| Tabelle 2 Rutherford Klassifikation der pAVK .....   | 18 |
| Tabelle 3 Geschlechterverteilung der Patienten ..... | 27 |

|                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabelle 4 Altersverteilung in Jahren .....</b>                        | <b>27</b> |
| <b>Tabelle 5 Verteilung der Stadien nach ABCD.....</b>                   | <b>34</b> |
| <b>Tabelle 6 Raucherstatus .....</b>                                     | <b>35</b> |
| <b>Tabelle 7 Anzahl der Exazerbationen in der Studienpopulation.....</b> | <b>36</b> |
| <b>Tabelle 8 Verteilung der Exazerbationen nach Schweregrad .....</b>    | <b>37</b> |

#### **IV Abkürzungsverzeichnis**

|               |                                                                                                 |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABI</b>    | <b>Knöchel-Arm-Index</b>                                                                        |
| <b>CAT</b>    | <b>COPD Assessment Test</b>                                                                     |
| <b>COPD</b>   | <b>Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, englisch: chronic obstructive pulmonary disease</b> |
| <b>FEV1</b>   | <b>Einsekundenkapazität</b>                                                                     |
| <b>FVC</b>    | <b>forcierte Vitalkapazität</b>                                                                 |
| <b>hs-CRP</b> | <b>C-reaktive Protein</b>                                                                       |
| <b>MDA</b>    | <b>Malondialdehyde</b>                                                                          |
| <b>mMRC</b>   | <b>engl.: Modified Medical Research Council</b>                                                 |
| <b>OCS</b>    | <b>orale Kortikosteroide</b>                                                                    |
| <b>pAVK</b>   | <b>periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>                                                 |
| <b>PVE</b>    | <b>polyvaskuläre Erkrankung</b>                                                                 |
| <b>PWV</b>    | <b>Pulswellengeschwindigkeit, englisch: Pulse Wave Velocity</b>                                 |
| <b>SABA</b>   | <b>kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika, englisch: short-acting beta2-agonist</b>               |



## **1 Einführung**

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkung akuter Exazerbationen bei Patienten mit COPD auf den Gefäßstatus zu ermitteln. Ausgehend von der Annahme, dass eine COPD auch bei der Entwicklung von Gefäßerkrankungen eine Rolle spielt, untersuchten wir den Zusammenhang zwischen Exazerbationen und dem gemessenen Gefäßindex ABI, als Maß für das Vorliegen einer pAVK.

### **1.1 COPD-Definition und Epidemiologie**

Die COPD (englisch chronic obstructive pulmonary disease, Abkürzung: COPD) ist eine chronische Lungenerkrankung mit meist progredientem Verlauf, in deren Folge es häufig neben Atemwegssymptomen mit akuten Luftnotzuständen auch zu einer generellen Verschlechterung der körperlichen Belastbarkeit kommt. Sie ist durch persistierende respiratorische Symptome und eine veränderte Atemmechanik gekennzeichnet. Dabei ist die Art der Veränderungen von Patient zu Patient oft verschieden, auch kann zum Beispiel ein Emphysem ohne Nachweis einer Atemwegsobstruktion vorliegen (2024 GOLD Report).

Meist führt die Entzündung der Atemwege zu Strukturveränderungen der Bronchien mit dauerhafter Atemwegsverengung, vor allem der kleinen Atemwege und in der Folge zu parenchymatösen Veränderungen mit Entwicklung eines Emphysems. Die Ausprägung und Art der Veränderungen sind dabei individuell sehr verschieden.

Es ist zu beachten, dass eine Vielzahl von Rauchern strukturelle Lungenveränderungen haben und dennoch keine bronchiale Obstruktion nachweisbar ist. Ebenso gibt es Patienten mit chronischen Atemwegssymptomen ohne nachweisbare Lungenfunktionsveränderung. Laut der Geda Studie des Robert-Koch-Instituts lag die Prävalenz der COPD in Deutschland im Zeitraum von November 2014 bis Juli 2015 bei 5,8% für Frauen und 5,7% für Männer (RKI, 2017). Mit zunehmendem Alter steigt die Häufigkeit bei beiden Geschlechtern.

Die COPD bedeutet somit auch volkswirtschaftlich eine immense Belastung. Die jährlichen direkten Kosten pro Patient im Stadium 4 einer COPD lagen im Jahr 2012 bei € 10.770 und damit 5,8mal höher, als bei Nichtvorliegen der Erkrankung (Wacker et al., 2016). Betrachtet man die indirekten Kosten für Patienten unter 65 Jahren, so ergab sich mit Arbeitsausfällen ein Betrag von € 33.795 im Stadium 4. Seit 2016 ist die COPD die dritthäufigste Todesursache weltweit mit großen regionalen Unterschieden (Lortet-Tieulent et al., 2019).

### **1.1.1 Risikofaktoren und Pathomechanismen**

Als Hauptrisiko für die Entwicklung einer COPD gilt die Inhalation von Noxen. Dabei steht das Zigarettenrauchen an erster Stelle. Zahlreiche Studien belegen den Zusammenhang des Risikos eine COPD zu entwickeln in Abhängigkeit vom Rauchen. Aktive Raucher und Exraucher haben ein höheres Risiko als Nichtraucher (García Rodríguez et al., 2009). Eine schwedische Studie aus 2003 mit 5892 Teilnehmern bestätigt außerdem die Abhängigkeit von der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten. Eine differenzierte Betrachtung der Packyears (gerauchte Zigarettenpackungen pro Jahr) erscheint somit sinnvoll (Lundbäck et al., 2003).

Es gibt weitere Indikatoren für den Einfluss der Inhalation von Noxen auf die Entwicklung einer COPD. In sogenannten Schwellen- und Entwicklungsländern gilt beispielsweise auch das Kochen an offenen Feuerstellen als Ursache für eine COPD (Eisner et al., 2010). Weiterhin erhöhen beruflich bedingte inhalative Noxen das Risiko für eine COPD, seltener sind genetische Ursachen wie ein Alpha-1-Antitrypsinmangel verantwortlich.

Die COPD ist als eine Erkrankung mit verschiedenen Teilkomponenten zu sehen (A. G. N. Agusti, 2005). Durch inhalative Noxen kommt es zu einer Hypertrophie der Schleimhaut mit vermehrter Schleimsekretion und Schädigung des Flimmerepithels. Hierdurch ist der Schleimtransport gestört und es kommt zur bronchialen Schleimretention. Weitere immunologische Trigger führen zu Entzündungsprozessen in den Bronchien (Saetta et al., 1997). Studien mit Biopsien aus der Bronchialschleimhaut zeigen eine erhöhte Infiltration von Entzündungszellen bei Patienten mit milder und moderater COPD gegenüber Nichtrauchern und Rauchern ohne Manifestation einer COPD. Patienten mit schwerer COPD zeigen wiederum eine Abnahme von CD8 T Lymphozyten. Des Weiteren haben COPD Patienten eine 5-10fach erhöhte Zahl von Makrophagen in der Bronchialschleimhaut, dem Lungenparenchym oder der Bronchiallavage, als Zeichen der gesteigerten Entzündung. Ebenso findet man vermehrt dendritische Zellen (MacNee, 2005). Einigkeit herrscht darüber, dass es sich um ein komplexes Entzündungsgeschehen mit verschiedenen Faktoren handelt.

### **1.1.2 Diagnostik der COPD**

Zum Stellen der Diagnose einer chronischen Bronchitis müssen Husten und Auswurf über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten in 2 aufeinanderfolgenden Jahren vorhanden sein (2024, GOLD Report). Bei typischer Anamnese mit bronchialen Symptomen über den

genannten Zeitraum, besteht der hochgradige Verdacht auf eine chronische Bronchitis. Die Lungenfunktionsdiagnostik spielt dann eine zentrale Rolle für das Stellen der Diagnose, die Verlaufskontrolle und Differentialdiagnostik. Die gemessene Einsekundenkapazität (engl. Forced Expiratory Volume in 1 Second, FEV1), gibt Auskunft über das Maß der Bronchialobstruktion und korreliert mit der Überlebenszeit der COPD Patienten (Anthonisen et al., 1986). Zusätzlich wird die forcierte Vitalkapazität (FVC) ermittelt. Bei einer spirometrisch gemessenen unvollständigen Reversibilität der Obstruktion mit einem Verhältniswert  $FEV1/FVC < 0,7$  und typischer Anamnese und Befundkonstellation kann die Diagnose der COPD gestellt werden (2024, GOLD Report). Dabei ist zu beachten, dass bei einer Vielzahl von Rauchern keine Obstruktion nachweisbar ist. Ebenso gibt es Patienten mit chronischen Atemwegssymptomen ohne nachweisbare Lungenfunktionsveränderung. Patienten mit strukturellen Lungenerkrankungen, die bei reduzierter FEV1 ein normales FEV1/FVC Verhältnis haben, haben ein höheres Risiko für systemische Erkrankungen, Entzündungen der Atemwege und eine höhere Mortalität. Dieser Subtyp lässt sich zum preserved ratio impaired spirometry (PRISm) zusammenfassen (Wan et al., 2014). Somit stellt die Spirometrie die Basisdiagnostik und Screeningmethode der Wahl bei Verdacht auf eine chronisch obstruktive Lungenerkrankungen dar. Differentialdiagnostisch ist insbesondere die Testung der Reversibilität zur Abgrenzung gegenüber asthmatisch bedingten Bronchialobstruktionen von Bedeutung.

### **1.1.3 Stadieneinteilung der COPD**

Die Stadieneinteilung der COPD wurde im GOLD-Report von 2011 grundlegend überarbeitet. Durch die Neueinführung der ABCD-Klassifikation entsprechend der jährlichen Exazerbationsfrequenz und der Symptomlast, sollte eine den Patientenbedürfnissen angepasste Betrachtung mit hieraus ableitbaren Therapieempfehlung erfolgen. Seit 2017 wird die Stadieneinteilung nach GOLD nur noch anhand des Symptomsscores und Exazerbationshäufigkeit festgelegt. Die FEV1 fließt in diese Betrachtung nicht mehr mit ein. Ursache für die Anpassung waren Diskrepanzen zwischen den Spirometriebefunden und der Symptomlast sowie der Exazerbationsrate in mehreren Studien (Haughney et al., 2014; Agusti et al., 2010).

|                                                                                                           |          |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------|
| <b>Exazerbationen</b><br><br>$\geq 2$ oder 1 mit Krankenhausbehandlung<br><br>$\leq 1$ ambulant behandelt | <b>C</b> | <b>D</b>                       |
|                                                                                                           | <b>A</b> | <b>B</b>                       |
| mMRC $\leq 1$<br>CAT $< 10$                                                                               |          | mMRC $\geq 2$<br>CAT $\geq 10$ |
| <b>Symptomscore</b>                                                                                       |          |                                |

Abbildung 1 ABCD-Klassifikation der COPD nach GOLD zu Beginn der Studie 2021

Dargestellt ist die schematische Zuordnung der jeweiligen COPD-Stadien entsprechend der Exazerbationsrate und des Symptomscores. Eine alleinige Zuordnung des Schweregrades nur anhand der FEV1 ist damit nicht mehr möglich.

Die Neufassung der GOLD-Leitlinien 2023 führte zu einer Zusammenfassung der Gruppen C und D zu E, als Resultat der Bedeutung der Exazerbation als Risikofaktor auch unabhängig von der Symptomlast. Das Assessmenttool dient als Grundlage der Einordnung der COPD (Abbildung 2). Zentrale Instrumente sind die Spirometrie mit der Ermittlung des FEV1 Wertes zur Bestimmung der Flusslimitierung und die Ermittlung des Symptomscores (COPD Assessment Test = CAT bzw. Modified Medical Research Council = mMRC) über Fragebögen sowie die Klassifizierung der Exazerbationen. Mit diesen Mitteln ist die Zuordnung der Patienten möglich. Da die Rekrutierung unserer Patienten 2021 begann, verwendeten wir die Gruppenzuordnungen A-D.

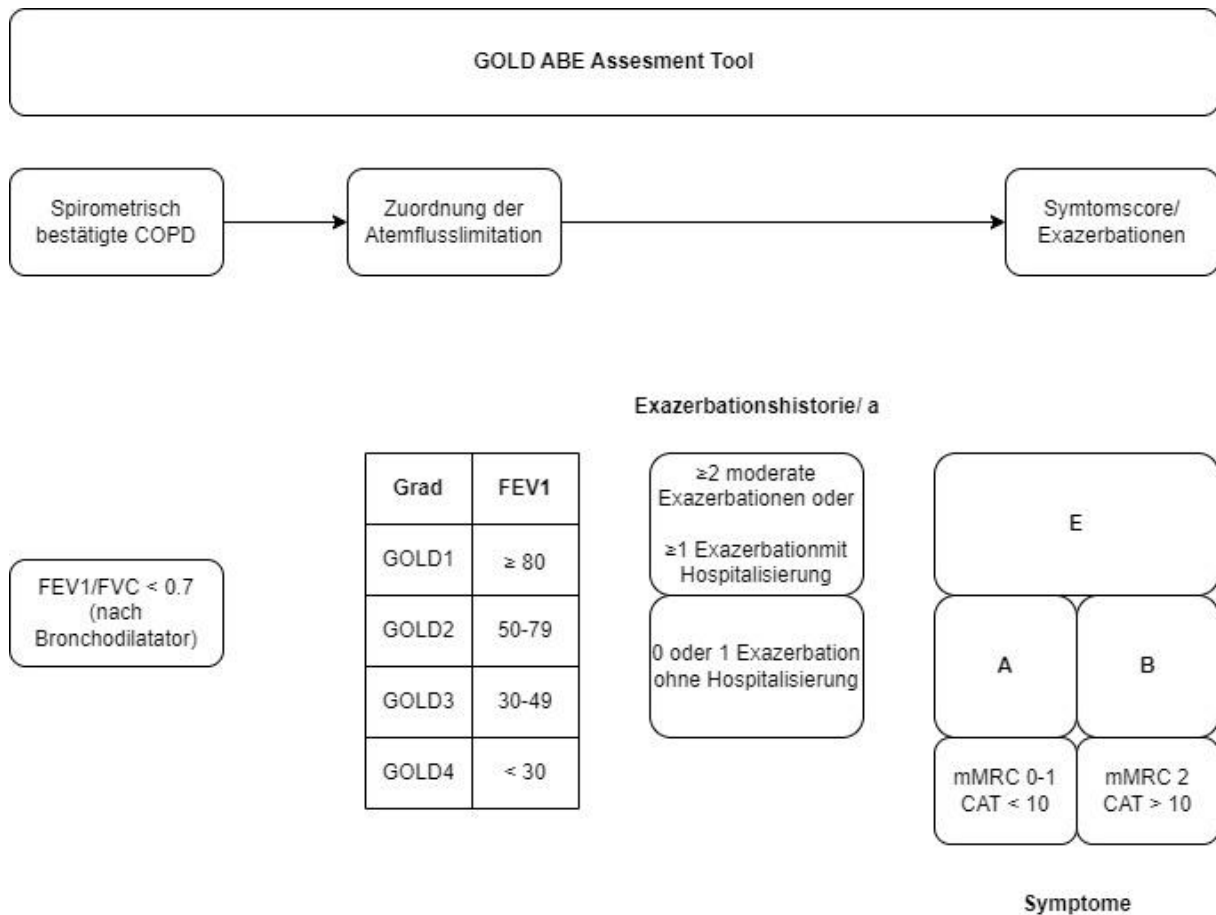


Abbildung 2 GOLD ABE Assessment Tool

Bei einer Flussimitation entsprechend eines Verhältnisses  $FEV1/FVC < 0,7$  nach Inhalation eines Bronchodilatators erlaubt die Bestimmung der FEV1 Werte die Einteilung in die GOLD Grade 1-4. Die Exazerbationshistorie in Verbindung mit dem Symptomscore erlaubt dann die Zuordnung zu den Klassen A-E. Die Symptomatik wird dabei anhand des CAT oder mMRC gemessen. (Agustí et al., 2023)

#### 1.1.4 Die Rolle der Exazerbationen für die COPD und ihre Komorbiditäten

Eine Exazerbation beschreibt eine akute symptomatische Verschlechterung einer COPD, die länger als 24 Stunden anhält und einer Intensivierung der Therapie bedarf (Ritchie & Wedzicha, 2020). Die Symptomatik ist vor allem durch Husten, Atemnot und Auswurf geprägt. Sekundär können je nach Schweregrad eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Schwindel, Thoraxschmerzen und bei infektbedingter Exazerbation sämtliche Zeichen eines

Infektes auftreten. Je nach Ausprägung der Symptomatik lassen sich Exazerbationen in verschiedene Schweregrade einteilen.

Die Exazerbationsrate nimmt mit der Schwere der COPD zu und spielt eine entscheidende Rolle bei der Risikobewertung der COPD (Hoogendoorn et al., 2010). Dabei ist die Exazerbationsrate entscheidend für die Prognose der COPD (Beeh et al., 2013; Flattet et al., 2017). Kardiovaskuläre Komorbiditäten sind zum Teil durch gleiche auslösende Risikofaktoren zu erklären. Dabei scheinen Exazerbationen der COPD auch einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf der Begleiterkrankungen zu haben. Für kardiovaskuläre Erkrankungen liegen überzeugende Daten dafür vor, dass Patienten mit häufigen Exazerbationen im Verlauf der Erkrankung einen schnelleren Abfall der FEV1 Werte und eine erhöhte Mortalität haben (Goto et al., 2018). In einer Kohortenstudie mit 205 Patienten konnte der Einfluss der Exazerbationen auf den mehrdimensionalen BODE-Index gezeigt werden. Der BODE-Index verschlechterte sich während einer Exazerbation um 1,38 Punkte und blieb nach 1 bzw. 2 Jahren 0,8 bzw. 1,1 Punkte über dem Ausgangswert. Im Gegensatz dazu gab es wenig Veränderung im BODE-Index nach 2 Jahren in der Gruppe der Nichtexazerbierer (Cote et al., 2007).

Für die pathogenetische Verbindung zwischen einer COPD und den Komorbiditäten bestehen verschiedene Modelle. So geht zum Beispiel das Spillover Model von einer aus der peripheren Lunge übergreifenden Entzündung mit Zirkulation von inflammatorischen Mediatoren und Zellen mit Anstoßen von Entzündungsprozessen in anderen Organen aus. Schlussfolgernd könnte dann eine optimale Therapie mit Verhinderung von Exazerbationen auch das Auftreten von Komorbiditäten senken (Barnes, 2008). Ein weiteres Modell geht von der COPD als primäre Systemerkrankung aus. Dementsprechend wird der Fokus auf eine primär systemisch wirksame Therapie gelegt. Verschiedene systemische Therapien zeigten eine gute Wirksamkeit auf die COPD und zugleich auf die Komorbiditäten (Mancini et al., 2006). Welches Modell man auch zu Grunde legt, eine optimale Therapie der COPD scheint das Risiko einer Verschlechterung der COPD und zugleich das Risiko von Begleiterkrankungen zu senken.

## **1.2 pAVK - Definition und Epidemiologie**

Die pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) ist eine Gefäßerkrankung, die peripheren arteriellen Gefäße betreffend. Dabei führen chronische Prozesse zu Verengungen bis hin zum

vollständigen Verschluss der Arterien. Die Gesamtprävalenz der pAVK liegt bei 3-10% , bei über 70 Jährigen liegt die Prävalenz bei 20% (Lawall et al., 2017). Ursächlich für das Auftreten einer pAVK ist in 95% der Fälle die Entwicklung einer arteriosklerotischen Erkrankung. Die Lokalisation der Gefäßprozesse entscheidet dabei über die klinische Manifestation. Das heißt, je nachdem wo und in welchem Umfang eine Gefäßschädigung auftritt, ist mit einem funktionellen Defizit der durch das Gefäß versorgten Strukturen zu rechnen.

### **1.2.1 Risikofaktoren und Pathomechanismen**

Risikofaktoren für die Entwicklung einer pAVK sind vor allem das Rauchen, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und die arterielle Hypertonie. Die pAVK wird in erster Linie durch Arteriosklerose und eine damit verbundene Thrombose in den Arterien verursacht, die zu einer Ischämie des Endorgans führt. Andere Ursachen sind Vaskulitis und In-situ-Thrombose im Zusammenhang mit hyperkoaguablen Zuständen. Die Mechanismen, die zur pAVK führen sind komplex. Eine große Anzahl von Zellen, Proteinen und Signalwegen sind an der Entwicklung der Gefäßerkrankung beteiligt. Zellen die zur Atherothrombose beitragen oder diese steuern, sind Fibroblasten, vaskuläre Endothelzellen (ECs), glatte Gefäßmuskelzellen (SMCs), Blutplättchen, residente Stammzellen, Perizyten und Entzündungszellen (Badimon and Vilahur, 2014; Popović et al., 2012). Zu 90% betrifft die pAVK die unteren Extremitäten.

### **1.2.1 Diagnostik der pAVK**

Zur Diagnose der pAVK führen die Anamnese mit typischen Beschwerden in Form von belastungsindizierten Muskelschmerzen bzw. Ruheschmerzen bei der kritischen Extremitätenischämie und die nachfolgende körperliche Untersuchung, sowie die weiterführende Diagnostik der Gefäße (Lawall et al., 2017). Zum Nachweis einer pAVK ist die ABI-Messung ein geeignetes diagnostisches Mittel. Die ABI-Messung ist die gleichzeitige vergleichende Blutdruckmessung an Armen und Beinen. Bei Gefäßgesunden ist der Quotient aus den Blutdrücken an den Beinen im Verhältnis zu den Blutdrücken an den Armen  $> 0,9$ . Ein ABI  $< 0,9$  ist beweisend für eine pAVK (Norgren et al., 2007). Allerdings unterschätzt die alleinige ABI Messung die wahre Prävalenz der pAVK in der Bevölkerung (Kröger et al., 2006). In der bildgebenden Diagnostik spielt die farbkodierte Duplexsonographie eine übergeordnete Rolle. Eine weiterführende Diagnostik ist bei sich daraus ableitenden Konsequenzen indiziert.

### 1.2.2 Stellenwert der ABI-Messung

Die ABI-Messung beschreibt das Verhältnis der Blutdrücke an den oberen und unteren Extremitäten. Bei Gesunden ist der Blutdruck an den unteren Extremitäten höher, als an den oberen Extremitäten oder etwa gleich. Bei Durchblutungsstörungen fällt der Index unter 0,9 ab. Die Messung erfolgt am liegenden Probanden nach einer Ruhephase von 10 Minuten. Patienten mit einer ausgeprägten Mediasklerose können unauffällige Befunde aufweisen, die nicht den realen Verhältnissen entsprechen. Dies ist dadurch erklärt, dass die Arterie sich nicht komprimieren lässt, obwohl der systolische Druck mit Hilfe der Blutdruckmanschette überschritten ist. Dieses Phänomen ist zum Beispiel bei Patienten mit Diabetes mellitus zu beachten (Kamenskiy et al., 2018). Hier kann die zusätzliche Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit bereits bestehende Schäden im Gefäßsystem aufdecken.

Die ABI-Messung (Bestimmung des ankle brachial index) genießt inzwischen einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der pAVK. Neben der Funktion als Screeningmethode für die Erstdiagnose der pAVK, kann sie Hinweise auf den Schweregrad und auch auf die Dynamik der Erkrankung geben. Bei Einbeziehen des ABI, weicht die Verteilung der pAVK in diagnostischen Studien deutlich von der symptomorientiert bestimmten Prävalenz ab. So verdreifacht bis vervierfacht sich die Prävalenz unter Nutzung des ABI bei asymptomatischen Patienten auf 10% aller Männer > 50 Jahre (Weitz Jeffrey I. et al., 1996). Während Patienten mit höheren Stadien der pAVK aufgrund der Symptomatik häufiger einer weiteren Diagnostik zugeführt werden, bleiben Frühstadien oft unentdeckt. Die Messung des Knöchel-Arm-Index (Ankle Brachial Index, ABI) eignet sich zur einfachen und kostengünstigen Basisdiagnostik, der bei auffälligem Befund allerdings weitere Untersuchungen folgen sollten. Hier spielen die farbcodierte Duplexsonographie und die Bildgebung mittels MRT eine zentrale Rolle. In unserer Studie dient die ABI-Messung der Detektion einer pAVK bei Patienten mit COPD. Misst man in einer ABI Messung Werte unter 0,9 so weist dieser Wert mit einer Sensitivität von bis zu 95% auf eine pAVK hin. Als Referenz gilt hierbei die Angiographie. Für Gefäßgesunde kann die ABI-Messung eine pAVK mit nahezu 100% Spezifität ausschließen (Diehm et al., 2004). Die seit 2001 laufende getABI-Studie zeigt eine Prävalenz der pAVK von 20 % der über 65-Jährigen, dabei hatten zum Beobachtungsbeginn 12,1 Prozent eine asymptomatische pAVK (definiert als  $ABI < 0,9$ , ohne Beschwerden) und 8,7 Prozent eine symptomatische pAVK. Fünf Jahre nach Beginn der Studie waren 12,1 % der Patienten verstorben. Dabei hatten von den Verstorbenen 24,1 Prozent eine symptomatischer pAVK und 19,2 Prozent eine



asymptomatischer pAVK (getABI Study group, 2002). Dies belegt die Notwendigkeit einer frühen Diagnosestellung für Risikopatienten, da eine Korrektur der Risikofaktoren die Überlebenszeit verlängert (Watson et al., 2006).

### 1.2.3 Stellenwert der Messung der PWV

Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) ist ein direktes Maß für die arterielle Gefäßsteifigkeit. Bei normotensiven gesunden Personen beträgt die PWV altersabhängig zwischen 4 und 9 m/s. Über klassische Risikofaktoren hinaus besitzt die PWV eine additive prädiktive Wertigkeit für kardiovaskuläre Ereignisse. Eine Erhöhung der PWV um 1 m/s ist mit einer Steigerung des kardiovaskulären Risikos um bis zu 15% verbunden (Mengden et al., 2016).

Aus dem Befund einer erhöhten Gefäßsteifigkeit kann jedoch nicht direkt auf das Vorliegen einer Atherosklerose, pAVK oder einer koronaren Herzerkrankung geschlossen werden.

Während eine Atherosklerose durch eine Störung des Endothels hervorgerufen wird (Anderson, 1999), ist eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit überwiegend durch pathologische Veränderungen der Media erklärt. Die Twins UK-Kohorten Studie bestätigt die Eigenständigkeit der Entwicklung der Gefäßalterung durch eine erhöhte Gefäßsteifigkeit, unabhängig von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen (Cecelja et al., 2018).

Neben einer altersbedingten Zunahme der PWV durch Abnahme der Elastizität der Arterien, kommen vor allem erhöhter Blutdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen und eine genetische Disposition in Frage.

### 1.2.4 Stadieneinteilung der pAVK

Die Stadieneinteilung der pAVK erfolgt nach Fontaine I-IV (Tabelle 1) oder nach Rutherford 0-6 (Tabelle 2) (Rutherford et al., 1997)

Tabelle 1 Fontaine Klassifikation der pAVK

| Stadium | Klinisches Bild                |
|---------|--------------------------------|
| I       | Keine Symptome                 |
| Ila     | Schmerzfreie Gehstrecke > 200m |
| Ilb     | Schmerzfreie Gehstrecke < 200m |
| III     | Ruhschmerzen                   |
| IV      | Ulcus, Nekrose, Gangrän        |

Tabelle 2 Rutherford Klassifikation der pAVK

| Grad | Kategorie | Klinisches Bild                                                          |
|------|-----------|--------------------------------------------------------------------------|
| 0    | 0         | Keine Symptome                                                           |
| I    | 1         | Geringe Claudicatio intermittens                                         |
| I    | 2         | Mäßige Claudicatio intermittens                                          |
| I    | 3         | Schwere Claudicatio intermittens                                         |
| II   | 4         | Ruheschmerzen bei Ischämie                                               |
| III  | 5         | Distale trophische Läsion, kleine Nekrose                                |
| III  | 6         | über das metatarsale Niveau reichende trophische Läsionen, große Nekrose |

### 1.2.5 Die Rolle von Entzündungsprozessen

Zahlreiche Modelle mit Entzündungsprozessen, die eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung einer pAVK spielen, sind beschrieben und werden weiter beforscht. Eine besondere Rolle spielt dabei vermutlich ein oxidativer Stress. Infolge einer Lipidperoxidation kommt es zu einem Abbau von Lipiden. Malondialdehyde (MDA) und 4-Hydroxynonenal (4-HNE) sind die Hauptendprodukte der Lipidperoxidation. Die Lipidoxidation wiederum führt zu Zellschäden. Bei Patienten mit pAVK wurden insbesondere erhöhte Level der MDA gemessen und unter Belastung steigt die Konzentration auch im Vergleich zu Gesunden signifikant an (Signorelli et al., 2020).

## 1.3 Biomarker

### 1.3.1 hsCRP (hochsensitives CRP)

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Eiweiß, das in der Leber gebildet und ins Blut abgegeben wird. Es wird den Akute-Phase-Proteinen zugerechnet und ist bei Entzündungsreaktionen in erhöhter Form messbar. Neben Traumata, Infekten und Autoimmunprozessen führen auch Gewebnekrosen und Tumorerkrankungen zu erhöhten Werten. CRP ist ein Opsonin, welches an Phosphocholin in der Zellmembran bindet und darüber das Komplementsystem aktiviert. Makrophagen mit Rezeptoren für CRP werden aktiviert und können nun in verschiedener Weise reagieren. Dabei können sie phagozytieren, Antigene präsentieren oder die Sekretion

von Zytokinen initiieren. Die Plasmahalbwertszeit von CRP beträgt 24 Stunden. Als Normwerte bei Gesunden gelten Werte bis 5 mg/l bzw. 0,5 mg/dl. Für kleinere Veränderungen hat sich das hsCRP (hochsensitives C Reaktives Protein) etabliert. Die bestimmten Werte liegen hier unterhalb von 0,5 mg/dl. Als normale Werte im Bereich der hsCRP Bestimmung gelten Werte bis 0,1 mg/dl, leicht erhöht 0,1-0,3mg/dl und deutlich erhöht Werte über 0,3 mg/dl. Dem CRP wird eine entscheidende Bedeutung in der Genese von Gefäßprozessen zugeschrieben. Über die Aktivierung proinflammatorischer Substanzen kommt es zu Entzündungsprozessen in der Gefäßwand mit Expression von Adhäsionsmolekülen. Über die Aufnahme cholesterinhaltiger Substanzen wird die Plaquebildung induziert. Zahlreiche Untersuchungen und Studien belegen den Zusammenhang zwischen erhöhten CRP Werten und der Prävalenz von Gefäß-erkrankungen (Vainas et al., 2005). Die Jupiter Studie konnte belegen, dass Statine in der Lage sind, sowohl LDL Cholesterin als auch hsCRP zu reduzieren, so dass der Effekt der Statin-therapie wenn auch kontrovers diskutiert, auch in einer Modulation von Entzündungsprozessen in der Gefäßwand begründet sein kann (Ridker et al., 2008).

### **1.3.2 Fibrinogen**

Fibrinogen ist ein Akute-Phase-Protein. Es ist die lösliche Vorstufe von Fibrin und wird in der Leber synthetisiert. Messbare Spiegel von 1,6 - 4,0 g/l bilden den Referenzwert ab. Entzündungen oder Gewebeverletzungen lassen den Wert auf das bis zu 10-fache ansteigen. Mit zunehmendem Alter ist ein Anstieg der Fibrinogenwerte feststellbar, in der Schwangerschaft sind die Werte physiologisch bedingt erhöht. Dauerhaft erhöhte Werte gelten als Risikomarker für Gefäßverschlusskrankheiten. (Barthels, 2012)

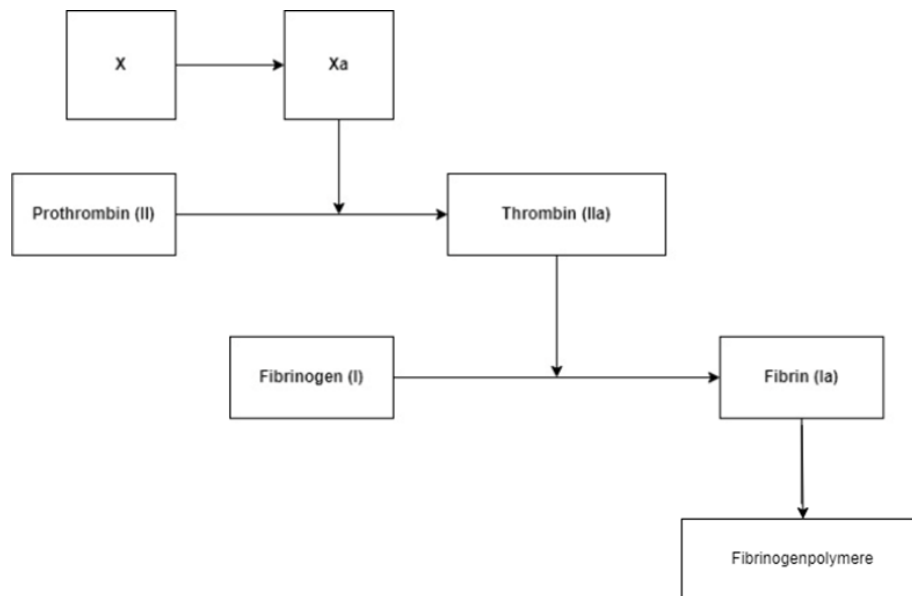


Abbildung 3 Sekundäre Hämostase (Rassow et al., Duale Reihe Biochemie, Thieme, 2022)

Zahlreiche Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen Gefäßrisiko und erhöhten Fibrinogenwerten auch bezüglich des Auftretens von Schlaganfall und Herzinfarkt (Jaeger and Labarrere, 2003). Die Aktivierung des intrinsischen oder extrinsischen Systems aktiviert eine gemeinsame Kaskade, durch die ein Fibrinthrombus entsteht. Die gemeinsame Aktivierungskaskade besteht aus drei Schritten (Abbildung 3):

Im ersten Schritt bilden aktivierte Endothelzellen, Thrombozyten und Gewebezellen Prothrombinase. Im zweiten Schritt spaltet diese Prothrombin zu Thrombin, welches dann im dritten Schritt die Bildung von Fibrinmonomeren und -polymeren aktiviert. Die Pathogenese des Entstehens von Gefäßprozessen ist durch in vitro-Studien an menschlichen Zellen hinreichend untersucht und bewiesen. Entzündliche Prozesse initiieren atherosklerotische Ereignisse an der Gefäßwand (Siegel-Axel et al., 2006). Basierend auf der Annahme, dass die COPD keine alleinige Lungenerkrankung, sondern eine Systemerkrankung ist, stellten wir die Hypothese auf, dass eine vermehrte Entzündungsaktivität der COPD über die Vermittlung von Entzündungsmediatoren ein höheres Gefäßrisiko darstellt und somit auch erhöhte Fibrinogenwerte messbar sein sollten. In einer großen Erhebung aus den USA, in der 2174 Teilnehmer untersucht worden, konnten Fibrinogen und hochsensitives CRP als eigenständige Risikofaktoren für die Entstehung einer pAVK nachgewiesen werden (Selvin and Erlinger, 2004).

### 1.3.3 Eosinophile Granulozyten

Eosinophile Granulozyten sind Bestandteil des Immunsystems. Sie gehören zu den weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und werden dem zellulären Immunsystem zugerechnet. Ihre Bezeichnung haben sie aus den sich rot-orange anfärbenden basischen Proteinen der intrazellulären Granula in der Pappenheim-Färbung. Der prozentuale Anteil der eosinophilen Granulozyten beträgt 1% bis 4 % der Zellen (Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik – e.Medpedia). Dem entsprechen Zellzahlen von ca. 50-250 pro Mikroliter Blut. Eosinophile sind in zahlreiche immunologische Prozesse eingebunden, die der Abwehr von viralen, bakteriellen und parasitären Infekten zuzurechnen sind (Abbildung 4). Dennoch gibt es zahlreiche Erkrankungen bei denen erhöhte Eosinophilenzahlen gefunden werden und die gezielte Therapie mit Absenkung der Eosinophilen den Heilungsverlauf deutlich begünstigt (Wechsler et al., 2021). Die Bestimmung der Eosinophilen im Differenzialblutbild gehört inzwischen zu den Routineparametern in der Pneumologie. Insbesondere für das Asthma bronchiale, die EGPA und die COPD ist der Zusammenhang der Eosinophilen als Mediator der Inflammation bekannt (Klion et al., 2020). Das Ableiten weitergehender Therapieoptionen mit Interleukinen als Zielstruktur oder die Entscheidung zur ICS-Therapie in der Behandlung der Patienten mit COPD sind hier Resultat der Beurteilung dieses Parameters (Cheng, 2018). Allein die Feststellung erhöhter Eosinophilenzahlen rechtfertigt ein gezieltes differentialdiagnostisches Vorgehen zur Abklärung und Eröffnung möglicher Therapieoptionen (Schreiber, 2018). Das Einbeziehen der Eosinophilen in diese Studie erfolgte unter der Annahme, dass erhöhte Eosinophilenzahlen einen Anteil an vermehrten Exazerbationen der COPD haben. Patienten mit schweren Exazerbationen haben ein erhöhtes Risiko für eine stationäre Wiederaufnahme innerhalb der nächsten 12 Monate, wenn die Zahl der Eosinophilien im Blut  $>200/\mu\text{l}$  bzw.  $>2\%$  der Leukozyten beträgt (Couillard et al., 2017).

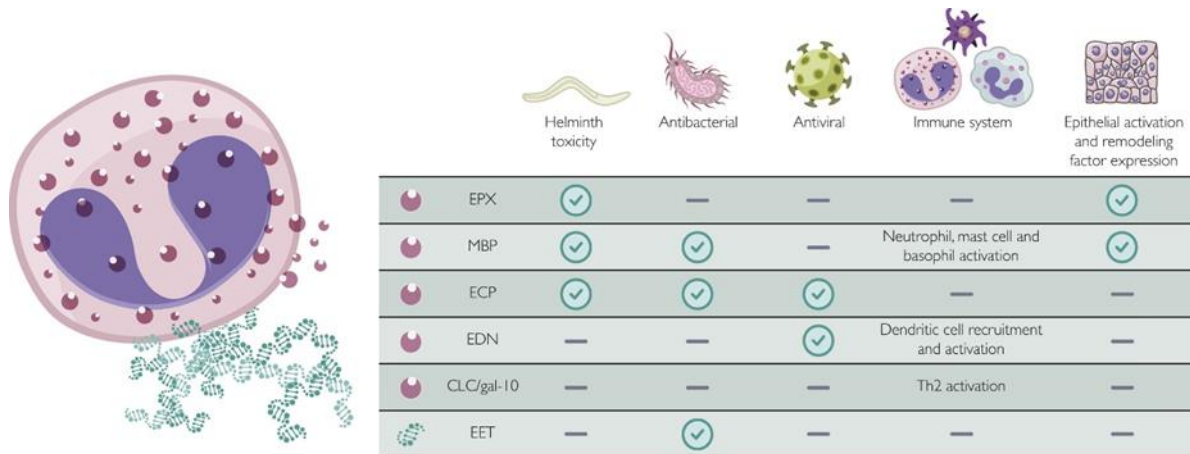


Abbildung 4 Bedeutung der Eosinophilen bei angeborenen und adaptiven Immunantworten (Wechsler et al., 2021)

Von der Annahme ausgehend, dass erhöhte Eosinophile auch unabhängig von viralen und bakteriellen Infekten über eine TH2 Entzündung zu vermehrten Exazerbationsraten führen (Singh et al., 2020), wollten wir durch Einbeziehen dieses Parameters feststellen, ob Eosinophile ein relevanter Faktor bei der Entwicklung eine pAVK sein können. Die sich ergebende Fragestellung war, ob höhere Eosinophilenzahlen mit abfallenden ABI-Werten korrelieren.

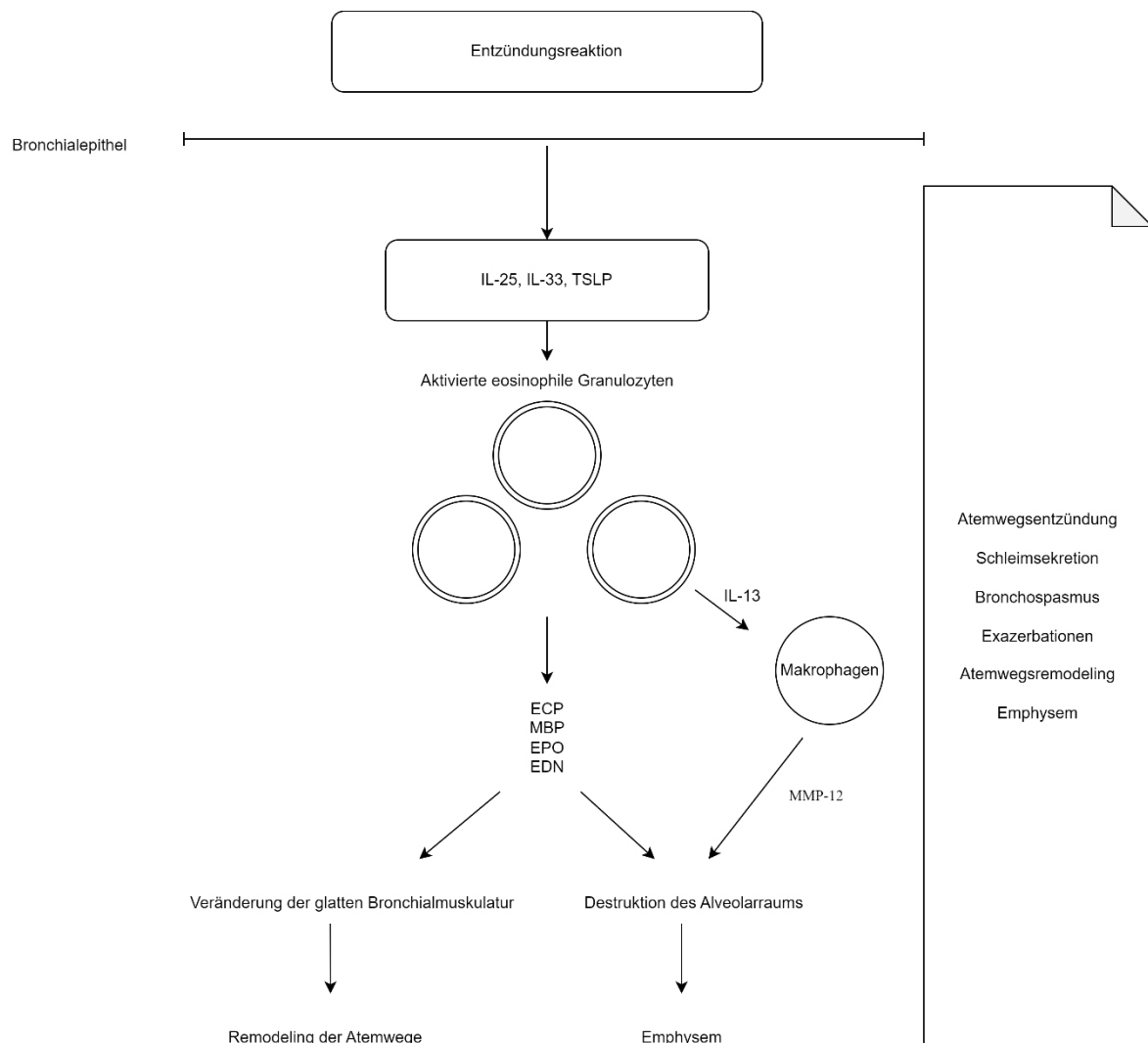


Abbildung 5 Eosinophile Atemwegsentzündung (nach Li et al., 2021)

Eine eosinophile Entzündung kann sowohl allergisch als auch nicht allergisch sein. Bei allergischen Reaktionen lösen bestimmte Allergene die Produktion von Interleukin 4 (IL-4) aus, was wiederum zu einer Kaskade von Entzündungsmediatoren führt. Dies führt zur Produktion von spezifischem Immunglobulin E (sIgE) durch aktivierte B-Zellen und zur Freisetzung von Mastzellen. Nichtallergische eosinophile Entzündungen werden durch Interleukin 5 (IL-5) und Interleukin 13 (IL-13) verursacht, die von lymphoiden Zellen vom Typ 2 (ILC2) und T-Helferzellen vom Typ 2 (Th2) produziert werden. Die ausgelöste Entzündungsreaktion wiederum führt zu Veränderungen in den Atemwegen, wie Hypertrophie der glatten Bronchialmuskulatur und zu einer Becherzellmetaplasie. Diese Entzündungsprozesse können zu strukturellen Veränderungen der Atemwege führen.

#### **1.4 Komorbidität von COPD und pAVK**

Patienten mit COPD haben eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer pAVK und bei Vorliegen beider Erkrankungen eine deutlich erhöhte Mortalität (Terzikhan et al., 2018). Die Risikofaktoren für das Entstehen der beiden Erkrankungen sind zum Teil deckungsgleich. Hierzu zählen vor allem das Zigarettenrauchen mit direkter schädlicher Wirkung sowohl auf Bronchialschleimhaut und Alveolen, als auch auf das Gefäßendothel mit entzündlichen Gefäßreaktionen. Sekundär führt die körperliche Inaktivität durch pAVK-bedingte Schmerzen bei Anstrengung zu unzureichender regelmäßiger kardiopulmonaler Belastung und damit zur Verschlechterung der Leistungsfähigkeit der respiratorischen und ventilatorischen Strukturen. Ebenso führt die COPD bedingte Luftnot im Verlauf zu einer zunehmenden Reduktion der Gehstrecke. Auch dies führt zu negativen Mechanismen, die mit einer Verschlechterung der Stoffwechselbedingungen und Mikrozirkulation einhergehen. Eine Muskelatrophie der unterversorgten Bereiche ist die Folge. Neben diesen, auf sekundären Mechanismen basierenden Einflüssen scheinen aber auch unmittelbare Effekte vorzuliegen. So können Exazerbationen der COPD auch entzündliche Gefäßprozesse begünstigen. Für beide Erkrankungen, die COPD und die pAVK sind Biomarker messbar, die mit der Entzündungsreaktion im Rahmen der Erkrankung korrelieren. So untersuchten Fermont et al. in einer Metaanalyse, Zusammenhänge zwischen CRP und Fibrinogen mit dem Einfluss auf die COPD und fanden eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Serumwerte und dem Vorliegen einer Exazerbation (Fermont et al., 2019). Für Fibrinogen ist bei erhöhten Spiegeln insbesondere bezüglich einer pAVK von einem höherem Risiko auszugehen (Doweik et al., 2003).

#### **1.5 Fragestellung und Zielsetzung**

Durch diese Studie sollte die Frage beantwortet werden, ob Entzündungsprozesse, die sich im Rahmen einer COPD als Exazerbationen manifestieren, auch einen Einfluss auf das Entstehen oder die Ausprägung einer pAVK haben können. Generell ist ein gehäuftes Auftreten einer pAVK bei Patienten mit COPD zu beobachten. Erkenntnisse, ob Exazerbationen auch einen Anteil am Verlauf oder der Inzidenz einer pAVK haben, gibt es in der Literatur jedoch kaum. Deshalb sollte untersucht werden, inwiefern Patienten mit häufigen Exazerbationen auch



stärker von einer pAVK betroffen sind. Dabei interessierte uns insbesondere ob eine Abhängigkeit der Prävalenz einer pAVK von Exazerbationshäufigkeit und Schwere der Exazerbationen besteht.

Ziel war es, mit den in der Routine eingesetzten Verfahren, bestehend aus der 6 Minuten Gehstreckenmessung, Spirometrie und ABI-Messung zu prüfen, ob es bei bisher bezüglich einer pAVK Symptomatik unauffälligen Patienten, Unterschiede in der Prävalenz der pAVK, abhängig von Exazerbationsfrequenz und Exazerbationsschwere gibt. In die Studie wurden auch die Laborwerte Fibrinogen, hsCRP und eosinophile Granulozyten einbezogen, da diese bei den untersuchten Erkrankungen möglicherweise pathogenetisch relevant sind. Des Weiteren sollte eine Aussage getroffen werden, ob die FEV1 und damit das Maß der Obstruktion mit der Inzidenz bzw. der Schwere einer pAVK korreliert. Wenn möglich, sollten Empfehlungen für das Screening von Patienten mit COPD formuliert werden.

Für die vorliegende Arbeit wurden somit folgende Nullhypothesen formuliert:

- H01: Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Exazerbationen der COPD und der Prävalenz einer pAVK, gemessen am ABI.
- H02: Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Schwere der Exazerbationen der COPD und der Prävalenz der pAVK, gemessen am ABI.
- H03: Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem spirometrisch gemessenen FEV1-Wert und der Prävalenz der pAVK, gemessen am ABI bei COPD Patienten
- H04: Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der Eosinophilen im peripheren Blut und der Prävalenz der pAVK, gemessen am ABI bei COPD Patienten
- H05: Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des hsCRP im Serum und der Prävalenz der pAVK, gemessen am ABI bei COPD Patienten
- H06: Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des Fibrinogens im Serum und der Prävalenz der pAVK, gemessen am ABI bei COPD Patienten

## **2 Patienten und Methoden**

Nach Aufklärung über den Ablauf der Studie und schriftlicher Einwilligung, erfolgten die für die Studie notwendigen Untersuchungen. Sämtliche Untersuchungen fanden für alle Teilnehmer unter gleichen Bedingungen in den Räumlichkeiten der Praxis statt.

### **2.1 Patientenkollektiv**

Die Studienteilnehmer wurden aus dem Patientenkollektiv der Praxis akquiriert. In die Studie wurden Patienten mit einer diagnostizierten COPD eingeschlossen. Dabei war das Datum der Diagnosestellung unerheblich. Die Teilnehmer stellen sich regelmäßig zu Kontrollen der COPD in der Praxis vor. Im Rahmen eines regulären Kontrolltermins wurden die Patienten auf die Möglichkeit der Teilnahme an der Studie hingewiesen. Alle Patienten mit der gesicherten Diagnose einer COPD und erfüllten Einschlusskriterien konnten an der Studie teilnehmen. Die festgelegten Ausschlusskriterien fanden ebenso Anwendung:

#### **Einschlusskriterien:**

Einwilligungsfähiger Patient

COPD diagnostiziert

#### **Ausschlusskriterien:**

Akute Exazerbation der COPD aktuell oder in den letzten 4 Wochen

Schwere Begleiterkrankungen

Nicht einwilligungsfähige Patienten

Personen unter 18 J.

Schwangerschaft

Aktuelle Tumorthherapie

#### **2.1.1 Charakterisierung der Patienten mit COPD**

An der Studie nahmen 182 Patienten teil. Dabei war ein Großteil der Teilnehmer bereits vorher Patient unserer Praxis. Der geringere Teil wurde neu in unsere Praxis zur regelmäßigen ambulanten Versorgung aufgenommen und zur Bereitschaft zum Mitwirken an der Studie befragt. 75 (41%) der Probanden waren männlich, 107 (59%) weiblich

| <b>Geschlecht</b> | <b>Häufigkeit</b> | <b>Prozent</b> |
|-------------------|-------------------|----------------|
| Männlich          | 75                | 41             |
| Weiblich          | 107               | 59             |
| Gesamt            | 182               | 100            |

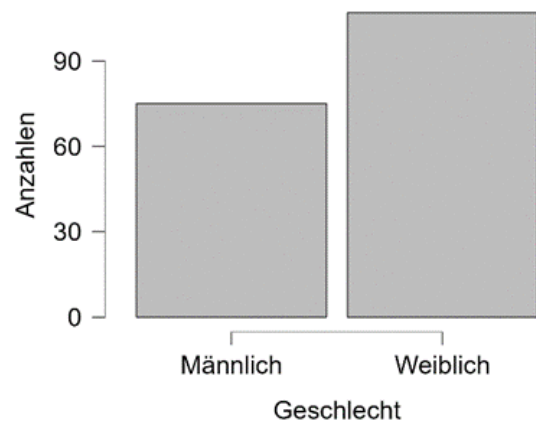


Abbildung 6 und Tabelle 3 Geschlechterverteilung der Patienten

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung zwischen 36 und 91 Jahre alt, der Mittelwert lag bei 66 Jahren.

| <b>Alter in Jahren</b> |      |
|------------------------|------|
| Gültig                 | 182  |
| Fehlend                | 0    |
| Mittelwert             | 66.4 |
| Standardabweichung     | 10.5 |
| Minimum                | 36.0 |
| Maximum                | 91.0 |

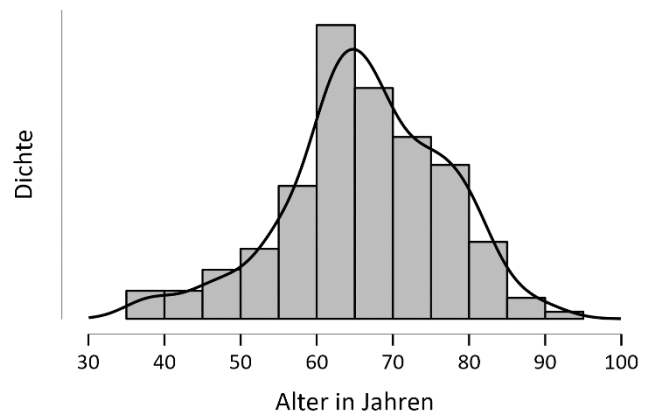


Abbildung 7 und Tabelle 4 Altersverteilung in Jahren

### 2.1.2 Charakterisierung der Patienten mit pAVK

Bei Einschluss in die Studie war der Gefäßstatus bezüglich einer pAVK unbekannt. Es wurde eine Befragung nach Schmerzen beim Gehen in der Ebene durchgeführt. Alle Patienten waren diesbezüglich asymptomatisch.

## 2.2 Studiendesign

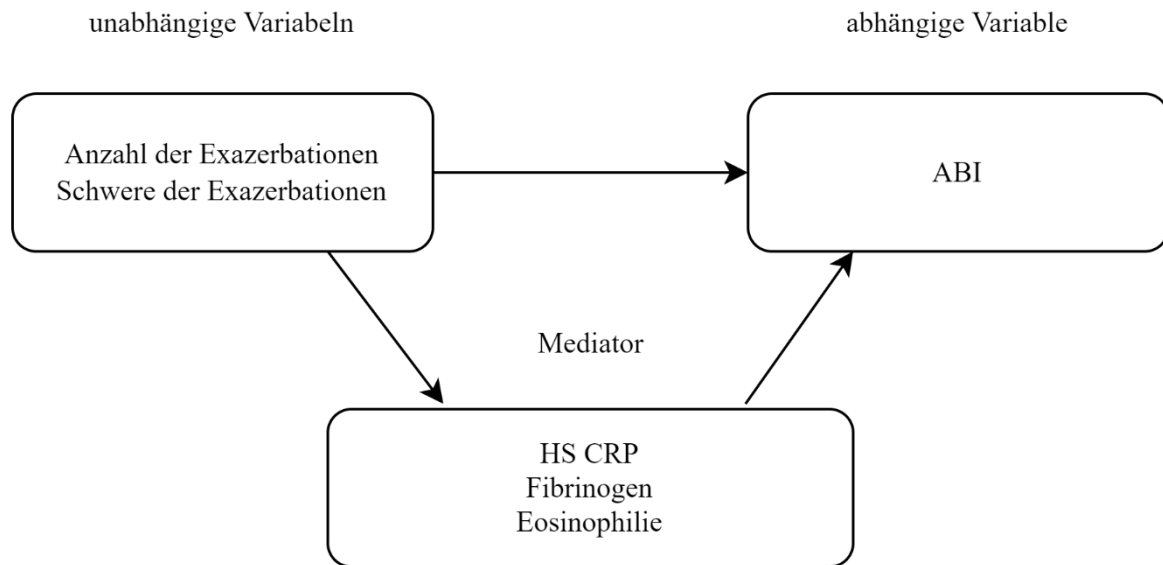


Abbildung 8 Methodisches Konzept mit den zu untersuchenden Variablen

Die Studie wurde als klinische Querschnittsuntersuchung durchgeführt. Die Patienten wurden dabei nach ihrem Stadium der COPD kategorisiert. Es erfolgte die Ermittlung der Exazerbationsrate und die Klassifikation der Exazerbationen nach ihrem Schweregrad. Der Symptomscore wurde mittels COPD Assessment Test (CAT) ermittelt. Die Patienten wurden den COPD Klassen A-D zugeordnet. Des Weiteren wurde das Maß der Obstruktion mittels Spirometrie festgestellt. Zur Frage der Belastbarkeit im Gehtest, erfolgte die Ermittlung der Gehstrecke in 6 Minuten. Die Diagnostik zur Frage einer pAVK erfolgte mittels ABI-Messung. Zur Frage der systemischen Entzündungsaktivität erfolgte die Bestimmung von hsCRP und Fibrinogen. Wenn vorhanden, wurde aus den Patientenakten außerdem der Wert der Eosinophilen im peripheren Blut übernommen. Ebenso wurde die Diagnose eines vorliegenden Diabetes mellitus erfragt bzw. aus der Patientenakte ermittelt. Wir erwarteten eine Teilmediation der Messungen zwischen der Anzahl und Schwere der Exazerbation und dem ABI durch Mediatoren (Abbildung 8).

## **2.3 Messungen / Material**

### **2.3.1 Exazerbationen**

Exazerbationen beschreiben eine akute Verschlechterung einer COPD und haben aufgrund ihres Einflusses auf den Verlauf der COPD eine besondere Bedeutung.

Die aktuelle GOLD-Leitlinie unterteilt die Exazerbation in 3 Schweregrade, die sich aus der jeweilig notwendigen Inanspruchnahme des Gesundheitssystems ableiten. (2024, GOLD Report)

1. Leichte Exazerbation: vermehrter Einsatz von kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika
2. Moderate Exazerbation: SABA, orale Kortikosteroide (OCS) +/- Antibiotika
3. Schwere Exazerbation: Hospitalisierung

Bezüglich der Fragestellung dieser Arbeit spielten Exazerbationen eine besondere Rolle, da die Hypothese aufgestellt wurde, dass Exazerbationen einen Einfluss auf die Entstehung einer pAVK bzw. deren Verlauf haben können. Die Patienten wurden befragt, ob und über welche Zeiträume subjektive Verschlechterungen aufgetreten sind. Weiterhin wurde nach dem vermehrten Einsatz der Bedarfsmedikation gefragt. Zusätzlich erfolgte ein Abgleich mit den Angaben der letzten Visiten. Auch die Daten der mitbehandelnden Hausärzte bzw. Krankenhausaufenthalte flossen ein.

### **2.3.2 Bestimmung der FEV1**

Mittels Spirometrie erfolgte die Messung der FEV1. Die Spirometrie ist die Bestimmung von Lungenfunktionswerten über die Messung der Ventilation bei festgelegten Atemmanövern. Dabei wird zwischen statischen und dynamischen Parametern unterschieden. Sowohl Ein- als auch Ausatemmanöver können für die Bestimmung von Messwerten herangezogen werden. Es sind sowohl kontinuierliche als auch willkürliche maximale Ventilationsmessungen möglich. In der hier durchgeführten Studie, ist vor allem der FEV1 Wert als Maß der Obstruktion im Rahmen der COPD von Bedeutung. Ein krankheitsbedingt rascher Abfall der FEV1 im Verlauf, wird als negativer Marker bezüglich der Prognose gewertet, andererseits eine Verlangsamung der FEV1-Reduktion als Erfolg in der Therapie (Gillissen et al., 2009). Die Lungenfunktionsuntersuchungen wurden dabei im GANSHORN Bodyplethysmograph PowerCube durchge-

führt. Dieser arbeitet mit einem Ultraschall Flussmesser mit hoher Messgenauigkeit und Langzeitstabilität.

Die FEV1 ist der Wert, der das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde beschreibt. Die Spirometrie wurde dabei nach den standardisierten ATS/ERS Kriterien durchgeführt (Miller et al., 2005)

### **2.3.3 Messung der Gehstrecke in 6 Minuten**

Die Gehstrecke wurde mit dem standardisierten 6 Minuten Gehtest ermittelt. Der Test wurde ursprünglich zum Erfassen der Belastbarkeit von Patienten mit chronischen Lungen-erkrankungen und Herzkrankheiten entwickelt. Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit eignet er sich zur Beschreibung eines Ausgangszustandes, zur Verlaufsbeurteilung aber auch zur Risikoabschätzung vor Interventionen. Ältere Referenzwerte aus 1998 (Enright and Sherrill, 1998) dienten anfangs der Orientierung. Nachfolgende Metaanalysen zeigten eine mittlere Gehstrecke von  $571 \text{ m} \pm 90 \text{ m}$ , für gesunde Probanden im Alter zwischen 40 und 80 Jahren (Bösch and Criée, 2020). In unserem Patientenkollektiv konnten alle Patienten die Gehstrecke absolvieren. Mit dem Ziel, Referenzwerte für den 6 Minuten Gehtest abzubilden, untersuchte Gibbons 79 gesunde Probanden zwischen 20 und 80 Jahren. Die Gehstrecke betrug im Mittel  $698 \pm 96 \text{ m}$ . Beeinflusst wurde die Gehstrecke durch Geschlecht, Alter und Größe (Gibbons et al., 2001). Eine Korrelation der 6 Minuten Gehstrecke zu den Lungen-funktionswerten bezüglich der FEV1 ( $r=0,42$ ) und bezüglich der FVC ( $r=0,29$ ) aus der Spirometrie, sowie den Parametern der Lungendiffusionsmessung und dem MRC konnte in einer Studie die primär die Zusammenhänge zwischen dynamischer Lungenüberblähung und Dyspnoe untersuchte, dargestellt werden (Marin et al., 2001). In unserer Studie wurde der 6 Minuten Gehtest nach Guyatt [6] durchgeführt. In einem 25m langen Korridor gingen die Patienten von einem Ende zum anderen und wurden unter positiver Motivation gebeten, soviel Strecke wie möglich innerhalb von 6 Minuten zurückzulegen. Dabei waren Pausen erlaubt, aber das Gehen sollte, sobald der Proband sich dazu in der Lage fühlte, wieder aufgenommen werden. Während und nach der Belastung wurde nach belastungsabhängigen Schmerzen der Beine gefragt. Bei keinem der Patienten wurde die Belastung aufgrund einer Claudicatio abgebrochen. Limitierend bei geringer Gehstrecke war jeweils die angegebene Dyspnoe. In unserem Patientenkollektiv konnten alle Patienten die Gehstrecke absolvieren.

#### **2.3.4 ABI-Messung und Messung der PWV**

Alle Studienteilnehmer wurden einer vollautomatischen Untersuchung mit dem boso ABI-system 100 unterzogen. Zusätzlich erfolgt die Ermittlung der Pulswellengeschwindigkeit. Die Messung erfolgte nach einer zehnminütigen Ruhe in Rückenlage an unbekleideten Extremitäten. Vor der Messung erfolgte die Kontrolle des korrekten Sitzes der Blutdruckmanschetten. Der Patient wurde angewiesen, während der Messung ruhig zu atmen und nicht zu sprechen. Bei Fehlmessungen erfolgte eine erneute Messung nach einer weiteren zehnminütigen Pause. Für unsere Berechnungen nutzen wir jeweils den niedrigeren der gemessenen ABI-Werte, im Folgenden auch als ABI low bezeichnet. Hiermit richten wir uns nach den aktuellen Empfehlungen der S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (Lawall & Schulte, o. J.). In früheren Studien wurde der höchste gemessene Knöcheldruck verwendet. Durchgesetzt hat sich allerdings die Verwendung des niedrigsten Fußarteriendruckwerts als allgemein akzeptierter Standard zum Ausschluss bzw. Nachweis einer pAVK. Diese Vorgehensweise erhöht die Sensitivität für das Erkennen einer relevanten arteriellen Verschlusskrankheit auf über 90% bei einer vergleichbaren Spezifität von fast 100% und reduziert die Rate nicht identifizierter Hochrisiko-Patienten (Espinola-Klein et al., 2008). Da über das boso ABI-System die PWV mitbestimmt werden konnte, wurden diese Werte ebenso ermittelt und ausgewertet. In unserer Untersuchung wurde die kalkulierte cf PWV (Carotid to Femoral Pulse Wave Velocity) zur Auswertung herangezogen.

#### **2.3.5 Bestimmung des hsCRP**

Die Bestimmung des hs CRP erfolgte über den cobas c Analyser der Firma Roche. Dabei handelt es sich um einen Partikel-verstärkten immunologischen Trübungstest.

Humanes CRP agglutiniert mit Latexpartikeln, die mit monoklonalen Anti-CRP-Antikörpern beschichtet sind. Die Aggregate werden turbidimetrisch bestimmt.

#### **2.3.6 Bestimmung des Fibrinogens**

Die Bestimmung des Fibrinogens erfolgte mit Multifibren® U. Dieses ist ein in-vitro-diagnostisches Reagenz zur quantitativen Bestimmung von Fibrinogen.

Die Bestimmung des Fibrinogens erfolgt nach einer Modifikation der Methode nach Clauss. Dabei wird Citrat-Plasma mit einem großen Überschuss an Thrombin zur Gerinnung gebracht. Die Gerinnungszeit hängt hierbei weitgehend vom Fibrinogengehalt der Probe ab.

### **2.3.7 Bestimmung der eosinophilen Granulozyten**

Die Bestimmung der eosinophilen Granulozyten erfolgte mittels Durchflusszytometrie. Hierbei wird zunächst der relative Anteil bestimmt und anschließend auf die absolute Anzahl / $\mu\text{l}$  umgerechnet. Hierzu wurde der prozentuale Anteil der eosinophilen Granulozyten ins Verhältnis zur Anzahl der weißen Blutkörperchen gesetzt.

Die absolute Anzahl der Eosinophilen entspricht der Anzahl der weißen Blutkörperchen multipliziert mit dem prozentualen Anteil der Eosinophilen. Die berechnete absolute Eosinophilenzahl wurde in Tausend Zellen pro Mikroliter ( $10^3$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) ausgedrückt. Für die Messung der Eosinophilen mittels Durchflusszytometrie wurde das Gerät XN-9100 des Herstellers Sysmex verwendet.

## **2.4 Ethische Aspekte**

Die hier vorgelegte Studie entspricht den Empfehlungen und Grundsätzen der medizinischen Forschung und zum wissenschaftlichen Publizieren von Daten des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, 2024) und steht damit im Einklang mit der WMA-Declaration von Helsinki über ethische Grundsätze in der Forschung am Menschen (WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 1964) und der hieraus abgeleiteten Revision durch die Zentrale Ethikkommission der Bundesärztekammer vom 20.08.2020 (Zentrale Ethikkommission). Die Aufklärung der Studienteilnehmer erfolgte in mündlicher und schriftlicher Form. Hierzu wurden ein ausführlicher Aufklärungsbogen und eine Einverständniserklärung erarbeitet. Sämtliche zur Anwendung kommenden Methoden wurden erläutert und Fragen ausführlich beantwortet. Die in der Studie durchgeführten Untersuchungen beinhalteten ein nur geringes Risiko für das Auftreten von Hämatomen, Schmerzen, Entzündungen im Rahmen der Blutentnahme. Sämtliche Untersuchungen erfolgen durch geschultes erfahrenes medizinisches Personal. Die meisten Untersuchungen waren den



Teilnehmern im Rahmen zuvor erfolgter Behandlungen in der Praxis bereits bekannt. Für Teilnehmer an der Studie war zu erwarten, eine detaillierte Aussage zum Stadium der COPD, zur Leistungsfähigkeit und zur Frage des Vorliegens einer pAVK zu erhalten. Daraus ableitend wurden außerdem Empfehlungen zur Steigerung der Belastbarkeit gegeben. Eine materielle Vergütung erfolgte nicht. Für die Teilnahme an der Studie waren die Patienten durch folgende Konstellation geschützt.

1. Ethikkommission: Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Ärztekammer Niedersachsen vorgelegt und am 10.11.2020 positiv votiert (Referenz: Bo/47/2020). Nach Vorlage bei der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg wird das positive Votum aufrechterhalten (Referenz 10/21)
2. Aufklärung: Es erfolgte eine ausführliche Aufklärung über den Ablauf der Studie, Nutzen und Risiko sowie sich ergebene Befunde.
3. Einverständniserklärung: Eine Teilnahme an der Studie war nur mit schriftlichem Einverständnis möglich. Die Teilnehmer konnten die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen.
4. Datenschutz: Alle ermittelten Befunde und Studienergebnisse unterliegen den Datenschutzbestimmungen, diese werden strengstens eingehalten und entsprechen der DSGVO (Datenschutz Grundverordnung) in der aktuellen Version. Erhobene Daten werden im Studienzentrum unter Verschluss gehalten. Die im Rahmen der Studie erhobenen personenbezogene Daten (zum Beispiel Geburtsjahr, Geschlecht) wurden vom Arzt im Studienzentrum in einer eigens für diese Studie entwickelte Datenbank in pseudonymisierter Form erfasst und gespeichert. Die ärztliche Schweigepflicht sowie datenschutzrechtliche Bestimmungen werden dabei eingehalten. In der Datenbank werden Namen lediglich in Form einer Nummer geführt
5. Versicherung: Es besteht eine Arzthaftpflichtversicherung für den Aufenthalt in der Praxis und die durchgeführten Untersuchungen.

## **2.5 Statistische Auswertung**

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2019 MSO (16.0.10395.20020), JASP 0.17.1. und SPSS. Zur Überprüfung der Nullhypothesen erfolgten verschiedene statistische Tests. Um den Einfluss der Exazerbation auf die Prävalenz der pAVK darzustellen, erfolgte die

Bestimmung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson sowie einer Varianzanalyse (Anova). Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = .05$  festgelegt. Neben der üblichen Pearson-Korrelation wurden auch die Spearman- und die Kendall-Korrelation berechnet, die als Rangkorrelationen robust gegen Ausreißer und Abweichungen von Normalverteilungen sind. Zusätzlich wurde die Bonferroni Korrektur zur Vermeidung Fehler 1. Art angewandt. Für den Vergleich der Patienten mit und ohne Exazerbationen wurden der Wilcoxon-Test und der t-Test genutzt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Einordnung der Patienten zu den Stadien ABCD

Die überwiegende Zahl der Probanden hatten bei Studieneinschluss eine Symptomlast, die den Stadien B und D zuzuordnen war.

Tabelle 5 Verteilung der Stadien nach ABCD

| Stadium der COPD (A-D) | Häufigkeit | Prozent |
|------------------------|------------|---------|
| A                      | 9          | 4.9     |
| B                      | 100        | 54.9    |
| C                      | 2          | 1.1     |
| D                      | 71         | 39.1    |
| Gesamt                 | 182        | 100     |

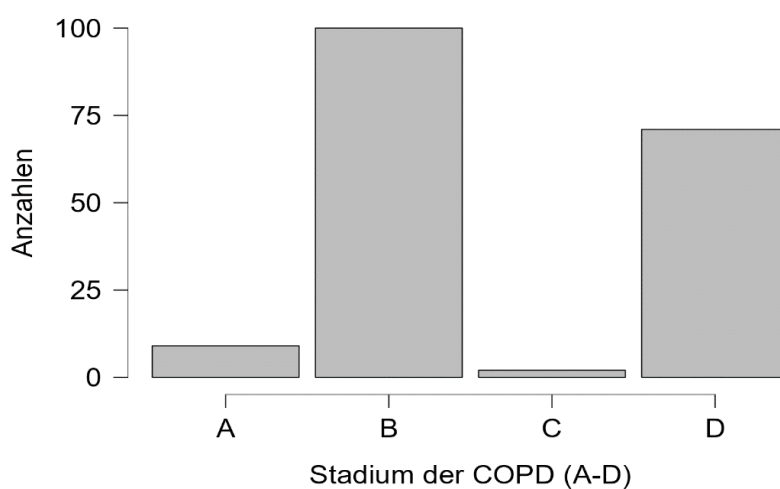


Abbildung 9 Verteilung der Patienten auf die ABCD-Stadien

Das Säulendiagramm in Abbildung 9 zeigt die Verteilung der Studienpopulation. Patienten mit höherem Symptomscore sind deutlich stärker repräsentiert.

### 3.1.1 Raucherstatus

Die Studienpopulation haben wir zunächst abhängig vom aktuellen Rauchverhalten differenziert.

Tabelle 6 Raucherstatus

|                | Häufigkeit | Prozent |
|----------------|------------|---------|
| Nie geraucht   | 30         | 16.5    |
| Exraucher      | 95         | 52.2    |
| Aktive Raucher | 57         | 31.3    |
| Gesamt         | 182        | 100.0   |

31,3 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie aktive Raucher, 52,2 % Exraucher, 16,5 % haben nie geraucht.

Bezogen auf den kumulativen Zigarettenkonsum in Packyears ergab sich, wie in Abbildung 10 und Abbildung 11 dargestellt, folgende Verteilung: 48% rauchten 40 Packyears und mehr, 20% rauchten 20 bis 39 Packyears, 15 % rauchten bis zu 19 Packyears und 17% waren Nichtraucher.

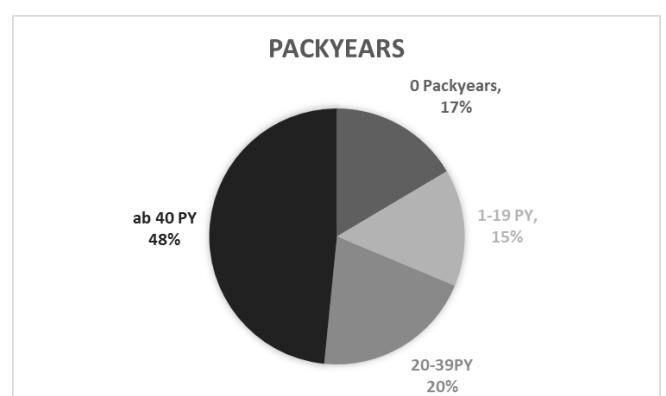
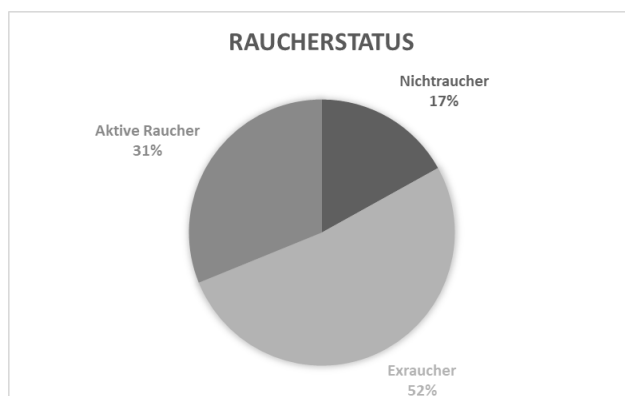


Abbildung 10 /Abbildung 11 Raucherstatus der Patienten und Verteilung der Patienten nach der Anzahl der Packyears

### 3.1.2 Anzahl der Exazerbationen

Zirka ein Viertel der Patienten hatten keine Exazerbation in den letzten 12 Monaten. Der Mittelwert lag bei 1,6 Exazerbationen, der Median bei 1,0

Tabelle 7 Anzahl der Exazerbationen in der Studienpopulation

| Anzahl Exazerbationen | Probanden | Prozentual |
|-----------------------|-----------|------------|
| 0                     | 47        | 25.8       |
| 1                     | 58        | 31.9       |
| 2                     | 29        | 15.9       |
| 3                     | 28        | 15.4       |
| 4                     | 14        | 7.7        |
| 5                     | 4         | 2.2        |
| 6                     | 1         | 0.5        |
| 7                     | 1         | 0.6        |
| Gesamt                | 182       | 100.0      |

### Deskriptive Statistik

| Zahl der Exacerbationen |     |
|-------------------------|-----|
| Gültig                  | 182 |
| Fehlend                 | 0   |
| Median                  | 1.0 |
| Mittelwert              | 1.6 |
| Standardabweichung      | 1.4 |
| Minimum                 | 0.0 |
| Maximum                 | 7.0 |

### 3.1.3 Schwere der Exazerbationen

Tabelle 8 Verteilung der Exazerbationen nach Schweregrad

|                            | Patienten | Prozent |
|----------------------------|-----------|---------|
| Keine Exazerbation         | 47        | 25.8    |
| Leichte Exazerbation       | 82        | 45.0    |
| Mittelschwere Exazerbation | 46        | 25.3    |
| Schwere Exazerbation       | 7         | 3.9     |
| Gesamt                     | 182       | 100.0   |

Die Einteilung der Exazerbation erfolgte anhand der zu Beginn der Studie gültigen GOLD-Empfehlung nach der jeweils notwendigen Inanspruchnahme des Gesundheitssystems, bzw. notwendiger medizinischer Maßnahmen. Unter den Patienten mit Exazerbationen überwogen, wie aus dem Säulendiagramm in Abbildung 12 ersichtlich, leichte Exazerbationen mit einem Anteil von 60,7% (82/135). Bei mehreren Exazerbationen je Patienten, wurde jeweils die schwerste Exazerbation in die Auswertung übernommen.

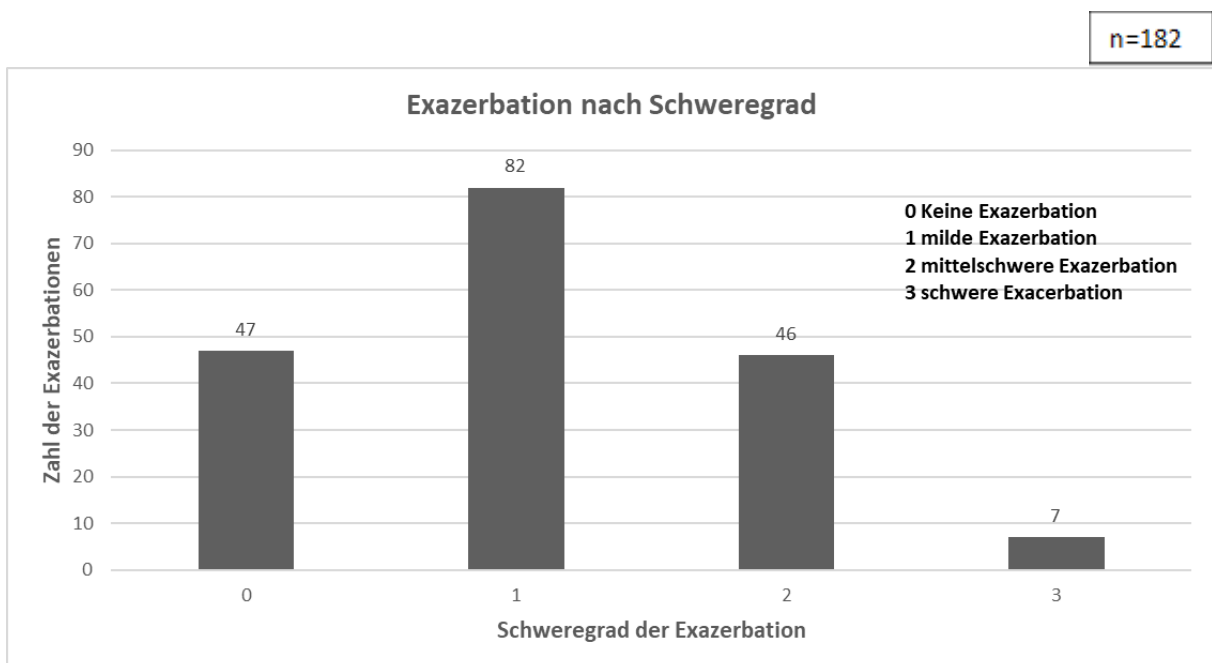


Abbildung 12 Unterteilung nach Schweregrad der Exazerbation

### 3.1.4 Ergebnisse der Gehstreckenmessung / Gehstrecke in 6 Minuten

Verteilung der absolvierten Gehstrecke in 6 Minuten

#### Deskriptive Statistik

| Gehstrecke in 6 min           |       |
|-------------------------------|-------|
| Gültig                        | 182   |
| Fehlend                       | 0     |
| Modus                         | 560.0 |
| Median                        | 532.0 |
| Mittelwert                    | 500.9 |
| 95% KI Mittelwert Obergrenze  | 528.7 |
| 95% KI Mittelwert Untergrenze | 473.1 |
| Standardabweichung            | 191.4 |
| Minimum                       | 84.0  |
| Maximum                       | 980.0 |

#### Verteilungsdiagramm

##### Gehstrecke in 6 min

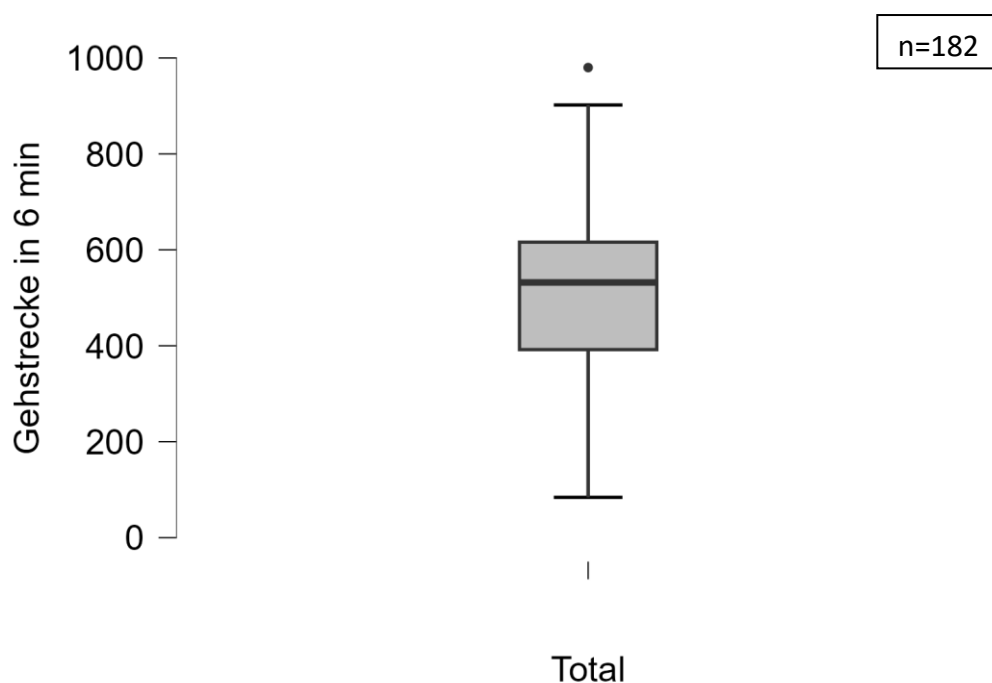


Abbildung 13 Verteilung der Gehstrecke in 6 Minuten

Die Gehstrecke unserer Probanden die in 6 Minuten absolviert wurde, ist annähernd normal verteilt (Abbildung 13).

### 3.1.5 Ergebnisse der ABI Messung

#### ABI Deskriptive Statistik

|            | ABI |
|------------|-----|
| Gültig     | 182 |
| Fehlend    | 0   |
| Median     | 1.1 |
| Mittelwert | 1.0 |
| Maximum    | 1.3 |

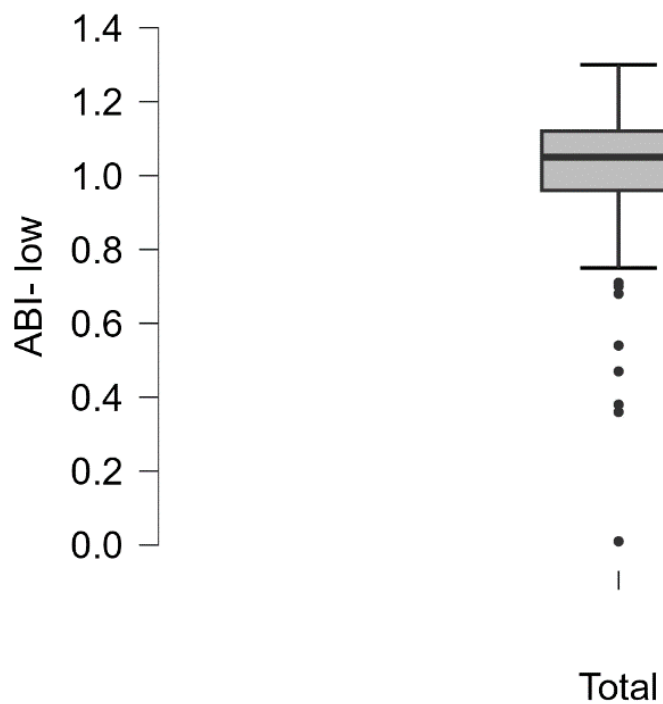


Abbildung 14 Boxplot des gemessenen ABI-Wertes

Abbildung 14 zeigt die Verteilung der ABI-Werte der Studienpopulation.

Die ABI-Messungen zeigten ein Mittelwert von 1.025 und Median von 1,1 und somit im Normbereich ( $>0,9$ ) liegend. Sechszwanzig Patienten (14,3%) aus der Gesamtheit Patienten waren mit einem  $ABI < 0,9$  auffällig im Sinne einer pAVK

### 3.1.6 ABI-Messwerte bezogen auf den aktuellen Raucherstatus

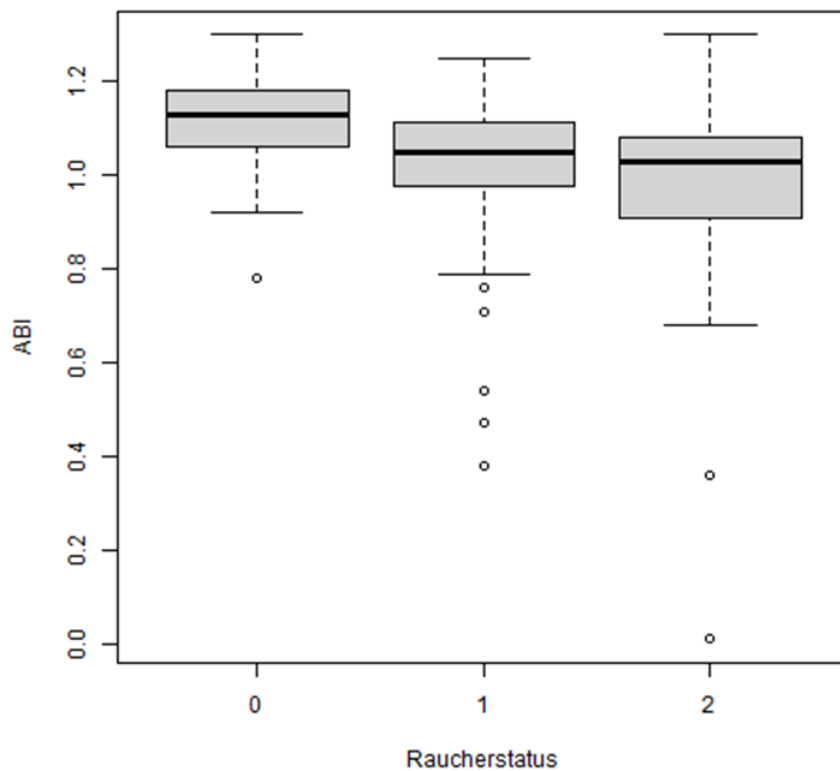


Abbildung 15 ABI in Abhängigkeit vom Raucherstatus,

0 Nichtraucher, 1 Exraucher, 2 aktive Raucher

Abbildung 15 zeigt die Abhängigkeit der gemessenen ABI-Werte vom Raucherstatus. Erwartungsgemäß haben in unserer Studienpopulation Nichtraucher im Vergleich zu aktiven Rauchern und Exrauchern den besten ABI-Wert.



### 3.2 Verhältnis von ABI zur Gehstrecke in 6 Minuten

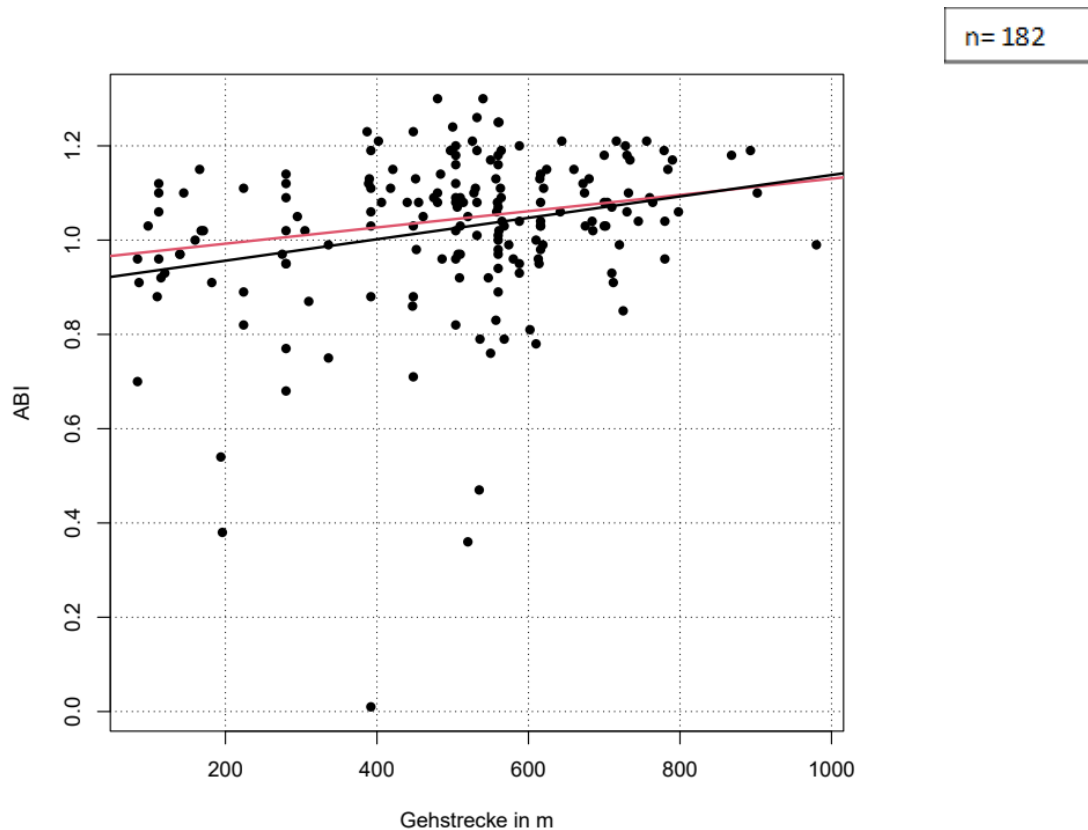


Abbildung 16 Streudiagramm zur Korrelation des ABI zur Gehstrecke in 6 Minuten (Standardregressionsgerade = schwarz, Gerade auf der Basis robuster Regression = rot)

Die Korrelation zwischen Gehstrecke und ABI ist in der Studie bestätigt. Je besser der Gefäßindex ist, umso größer ist auch die Gehstrecke. Diese statistisch signifikante Korrelation bleibt auch nach Weglassen extremer Ausreißer (ABI-Wert 0 bzw. nicht messbar) erhalten (Abbildung 16).

### 3.2.1 Verhältnis von ABI < 0,9 zur Gehstrecke in 6 Minuten

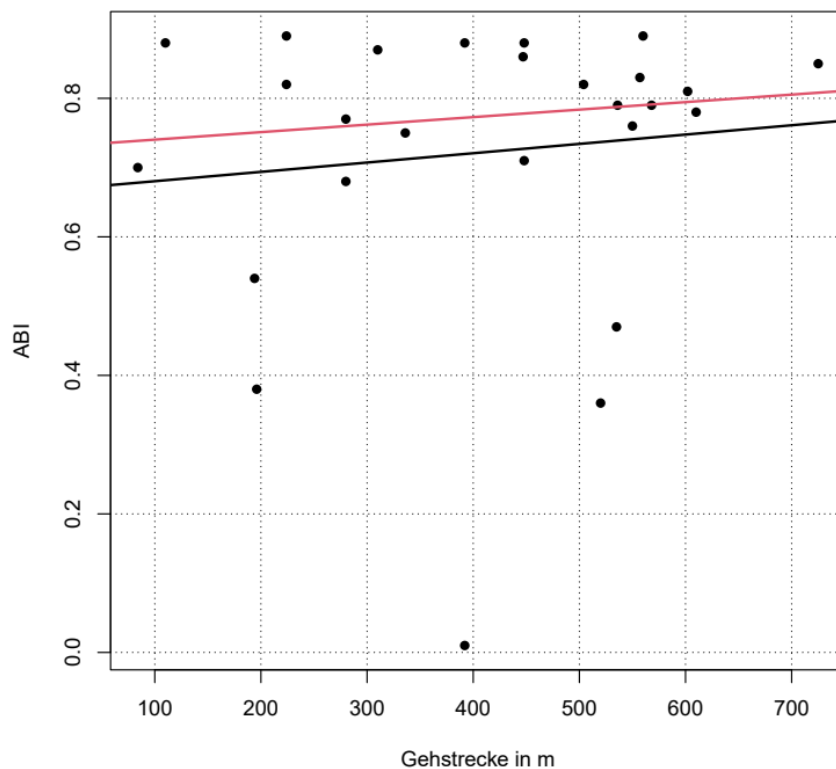


Abbildung 17 Verhältnis pathologischer ABI-Werte zur Gehstrecke in 6 Minuten (Standardregressionsgerade = schwarz, Gerade auf der Basis robuster Regression = rot)

Bei einem ABI-Wert < 0,9 zeigt sich in unserer Untersuchung kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Gehstrecke und dem ABI (Abbildung 17). Allerdings ist die Gruppe dieser Patienten mit  $n = 26$  relativ klein.

### 3.2.2 Verhältnis von normalen ABI zur Gehstrecke in 6 Minuten

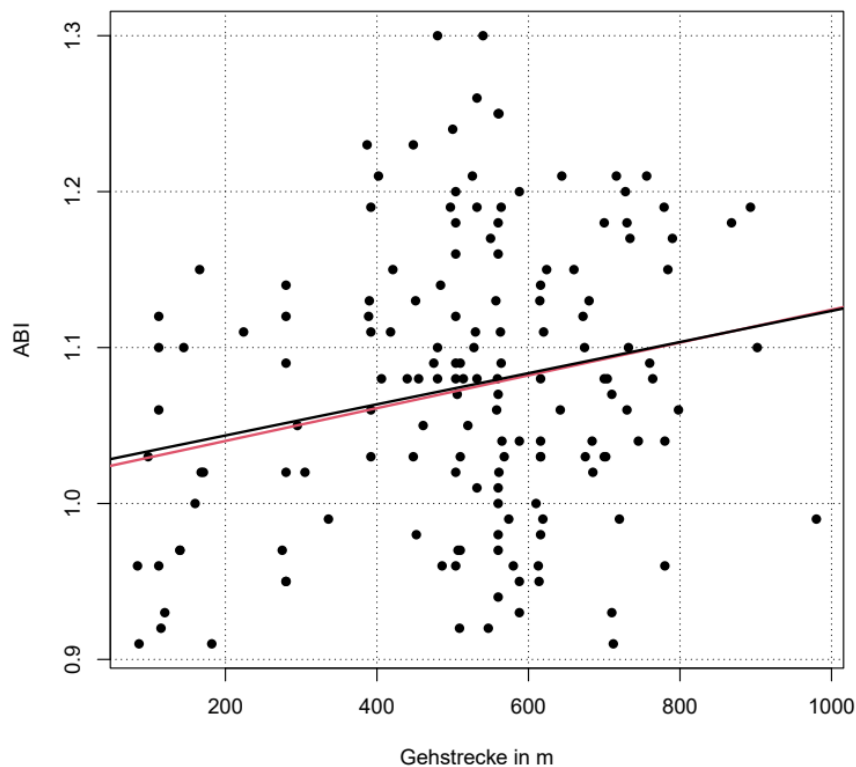


Abbildung 18 Verhältnis normaler ABI-Werte zur Gehstrecke in 6 Minuten (Standardregressionsgerade = schwarz, Gerade auf der Basis robuster Regression = rot)

$n = 156$ , Pearsons  $r = 0,2$ ,  $p$ -Wert = ,0082

Bei normalem ABI-Wert ( $\geq 0,9$ ) besteht in unserer Studiengruppe eine signifikante Abhängigkeit des ABI zur Gehstrecke (Abbildung 18).

### 3.3. Abhängigkeit der Gehstrecke in 6 Minuten von der FEV1

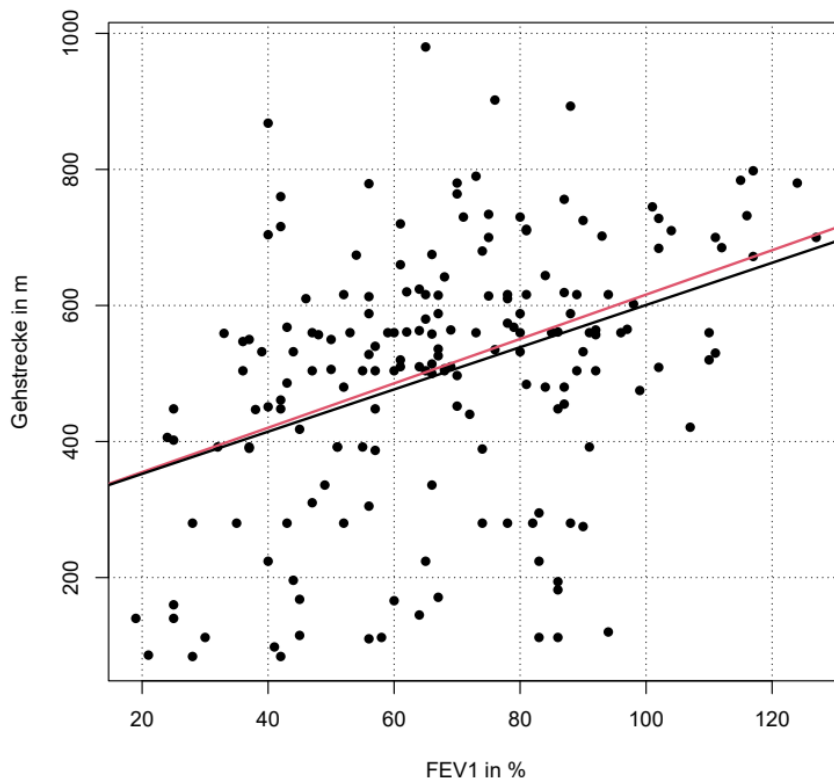


Abbildung 19 Abhängigkeit der Gehstrecke in 6 Minuten von der FEV1 (Standardregressionsgerade = schwarz, Gerade auf der Basis robuster Regression = rot)

Bezüglich der gemessenen Gehstrecke besteht die in Abbildung 19 dargestellte Abhängigkeit von der FEV1. Diese ist mit einem  $r$  Wert von 0,4 statistisch signifikant.

### 3.4 Verhältnis zwischen FEV1 und ABI

#### 3.2.2 Verhältnis von normalen ABI zur Gehstrecke in 6 Minuten

#### Deskriptive Statistik

|         | FEV1 in % |
|---------|-----------|
| Gültig  | n = 182   |
| Fehlend | 0         |
| Median  | 67.0      |
| Minimum | 19.0      |
| Maximum | 127.0     |

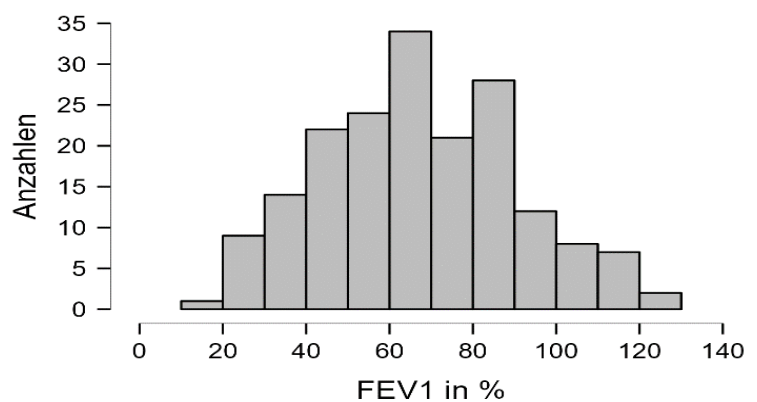


Abbildung 20 Verteilung der FEV1 in %

n = 182, Pearsons r = 0.2, p-Wert = 0,003

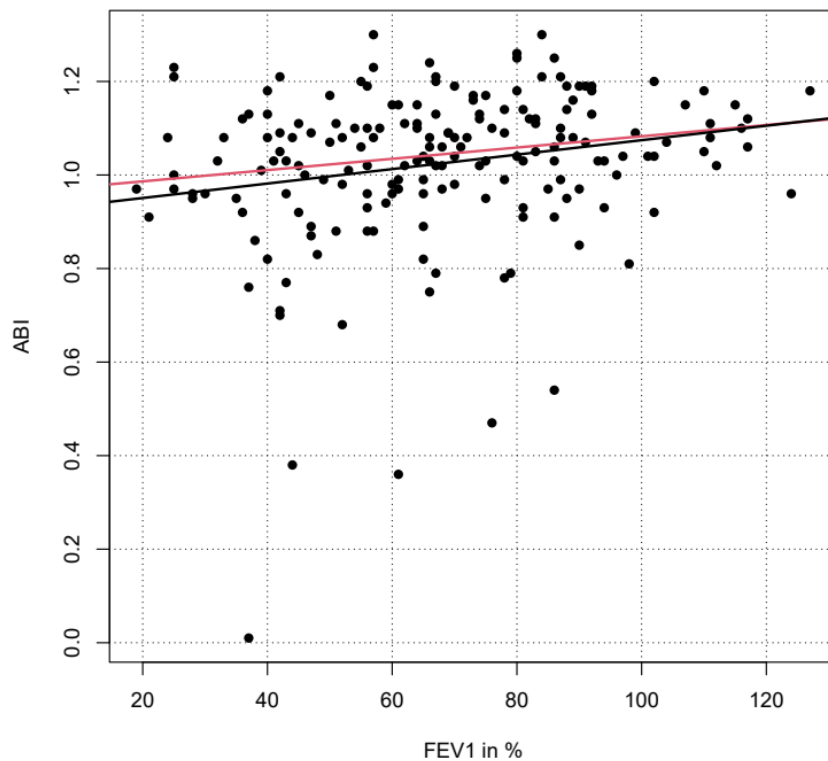


Abbildung 21 Abhängigkeit des ABI-Wertes von der FEV1 in % (Standardregressionsgerade = schwarz, Gerade auf der Basis robuster Regression = rot)

Abbildung 20 zeigt eine annähernde Normalverteilung der FEV1 Werte in unserer Studienpopulation. Die Abbildung 21 zeigt, dass ein höherer FEV1 Wert mit einem höherem ABI einhergeht. Die Ergebnisse sind statistisch signifikant.

### 3.5 Verhältnis zwischen Exazerbationsfrequenz und ABI

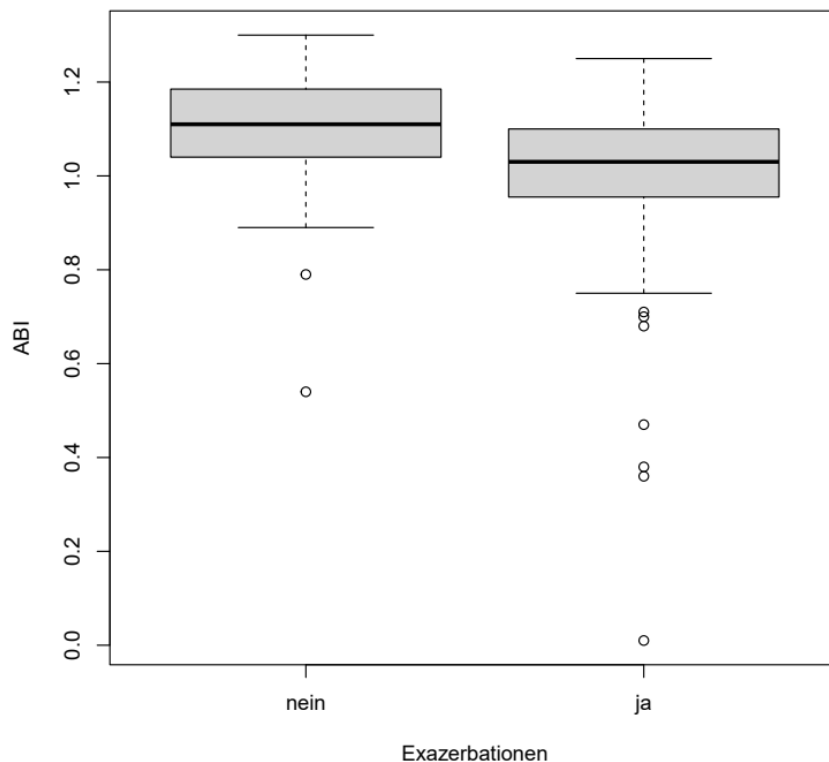


Abbildung 22 Verhältnis zwischen Exazerbationsfrequenz und ABI

Vergleicht man die ABI-Werte der Gruppen, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit und ohne Exazerbationen wie in Abbildung 22 dargestellt. Mit dem t- bzw. dem Wilcoxon-Test ergeben sich folgende p-Werte:

|               | 0 versus 1 | 0 versus >1 | 1 versus >1 |
|---------------|------------|-------------|-------------|
| t-Test        | 0,00983    | 0,00038     | 0,583       |
| Wilcoxon-Test | 0,00286    | 0,00007     | 0,271       |

Zwischen keiner und einer bzw. keiner und mehrerer Exazerbationen ergeben sich mit beiden Tests sehr signifikante Unterschiede, die auch signifikant bleiben, wenn man eine Korrektur für multiples Testen anwendet. Zwischen einer und mehrerer Exazerbationen ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

## Streudiagramme

Verhältnis zwischen Exazerbationsfrequenz und ABI für alle Studienteilnehmer

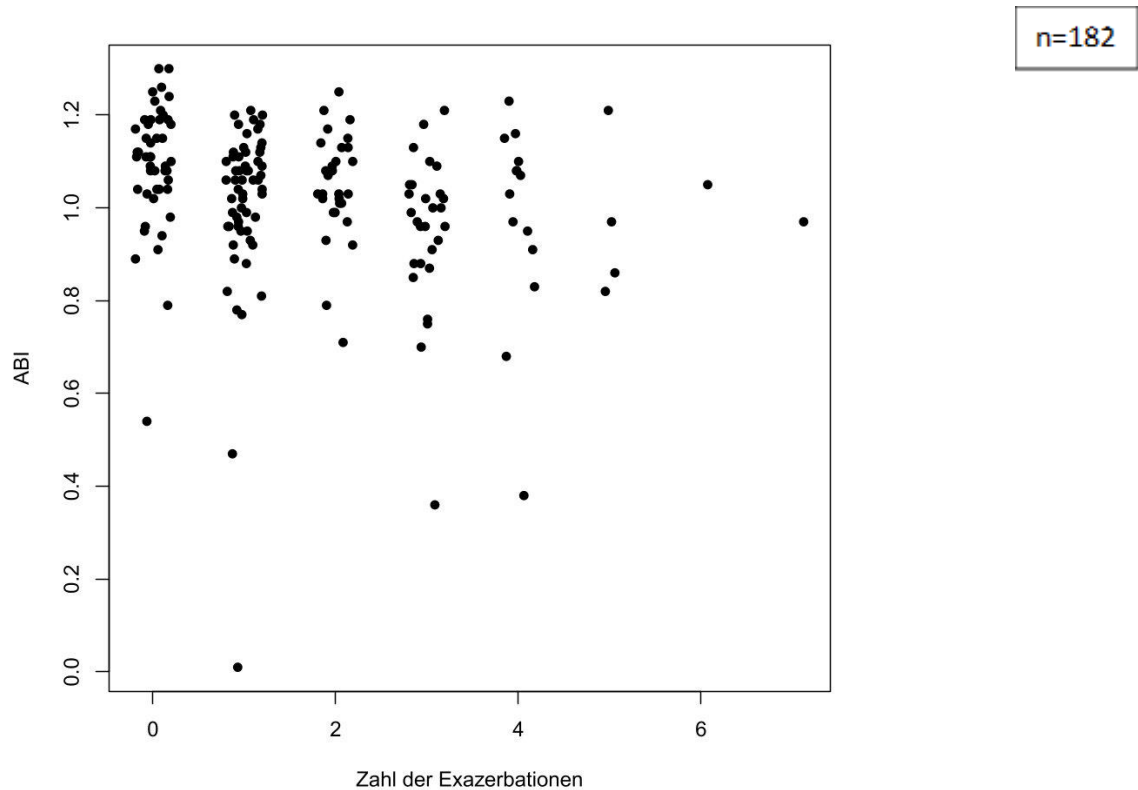


Abbildung 23 Streudiagramm zur Korrelation von Zahl der Exazerbationen zu ABI

Die Nullhypothese bezüglich eines Zusammenhangs zwischen ABI und Exazerbationen muss verworfen werden. In der Untersuchung zeigt sich, dass eine höhere Zahl von Exazerbationen mit einem schlechteren ABI-Wert korreliert.

### 3.5.1 Verhältnis zwischen Exazerbationsfrequenz und ABI bei Nichtrauchern

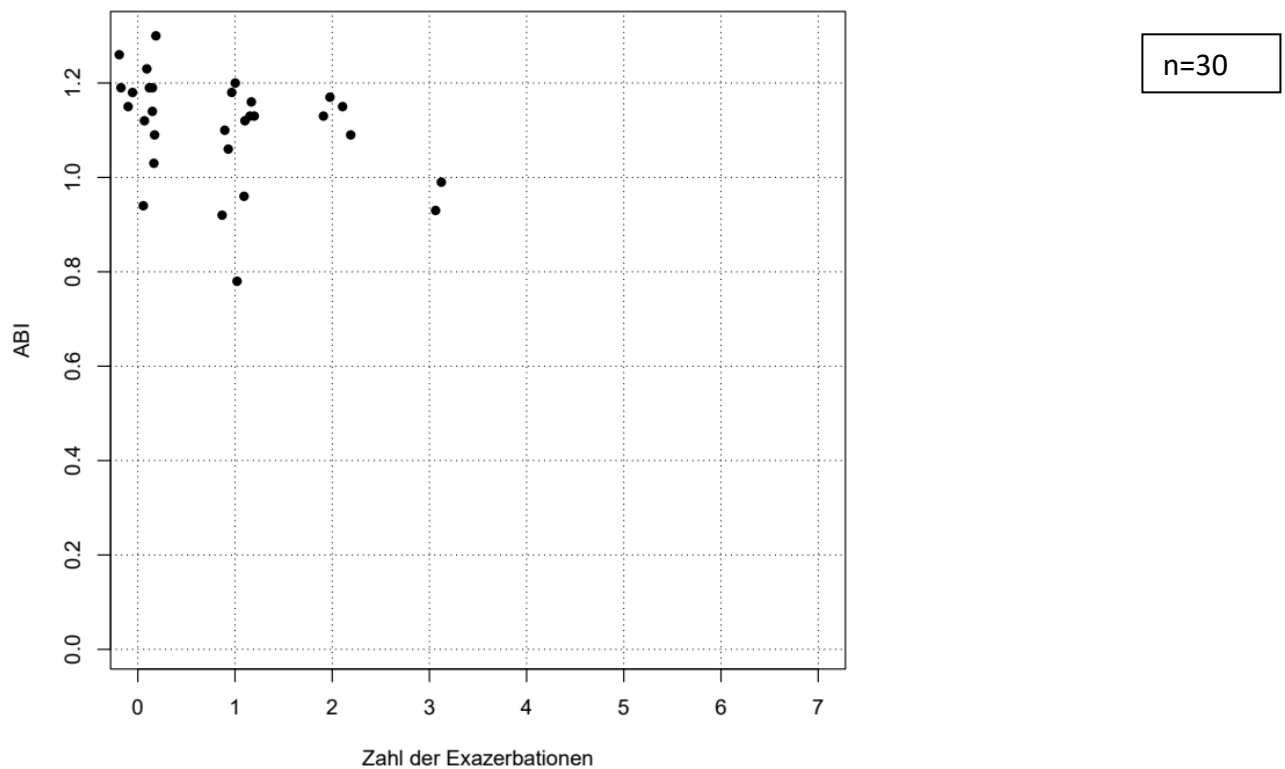


Abbildung 24 Streudiagramm zur Korrelation von Zahl der Exazerbationen zu ABI bei Nichtrauchern



### 3.5.2 Verhältnis zwischen Exazerbationsfrequenz und ABI bei Extrauchern

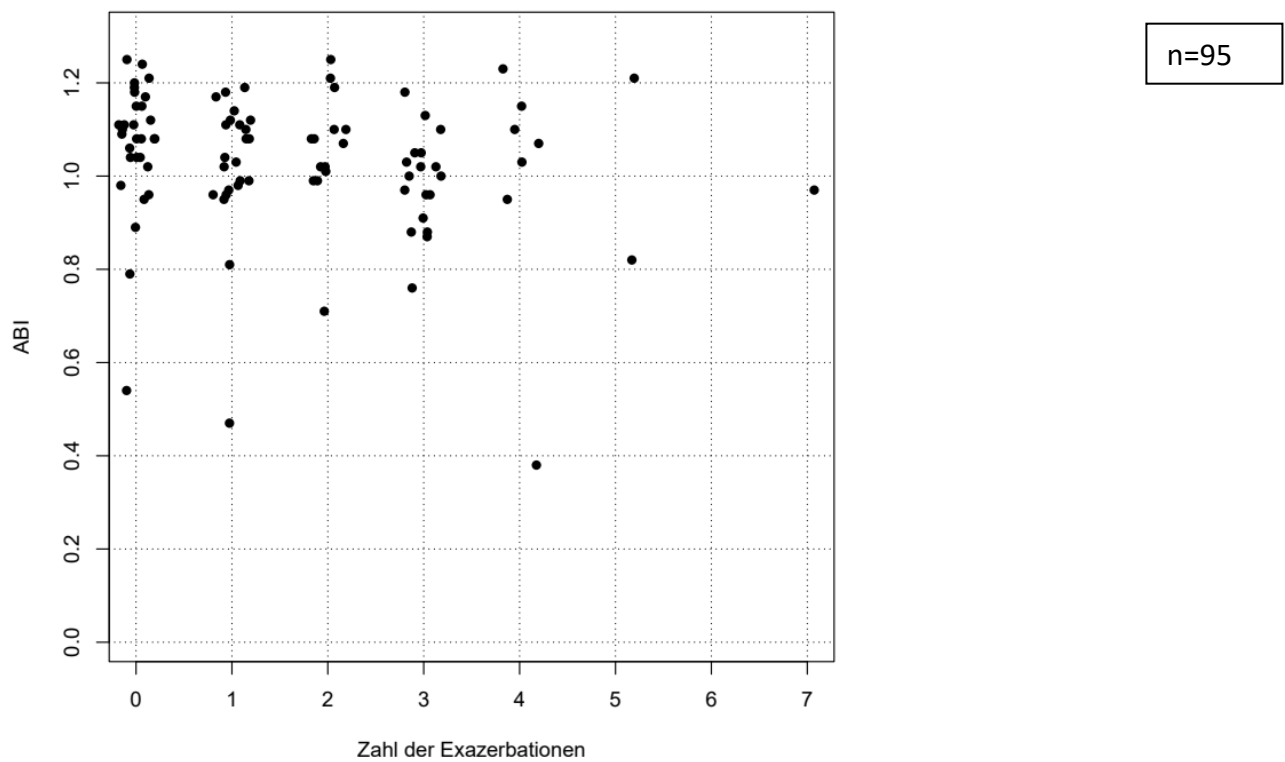


Abbildung 25 Streudiagramm zur Korrelation von Zahl der Exazerbationen zu ABI bei Extrauchern

### 3.5.3 Verhältnis zwischen Exazerbationsfrequenz und ABI bei Rauchern

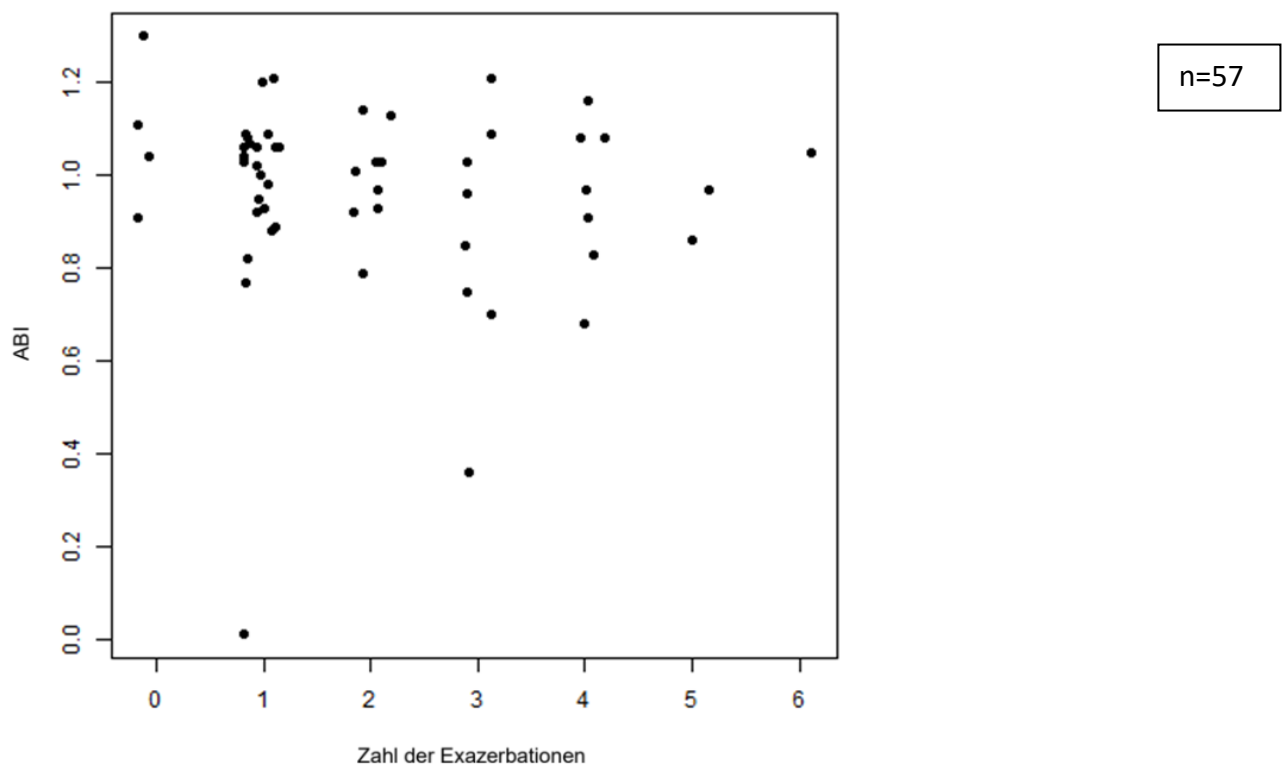


Abbildung 26 Streudiagramm zur Korrelation von Zahl der Exazerbationen zu ABI bei Rauchern

Die Abbildungen 24-26 zeigen den Zusammenhang zwischen der Zahl der Exazerbationen und dem ermittelten ABI-Wert. Am ehesten sieht man einen Trend zu einem kleineren ABI-Wert mit wachsender Anzahl der Exazerbationen bei Nichtrauchern.

|                | Pearson     | Spearman    | Kendall     |
|----------------|-------------|-------------|-------------|
| Alle           | 0,227526572 | 0,305486453 | 0,233129476 |
| Nichtraucher   | 0,364015959 | 0,398914087 | 0,313485535 |
| Exraucher      | 0,175180658 | 0,227740675 | 0,173351796 |
| Aktive Raucher | 0,125017481 | 0,205904979 | 0,158839904 |

### 3.5.4. Vergleich der ABI-Werte bei Patienten mit und ohne Exazerbationen

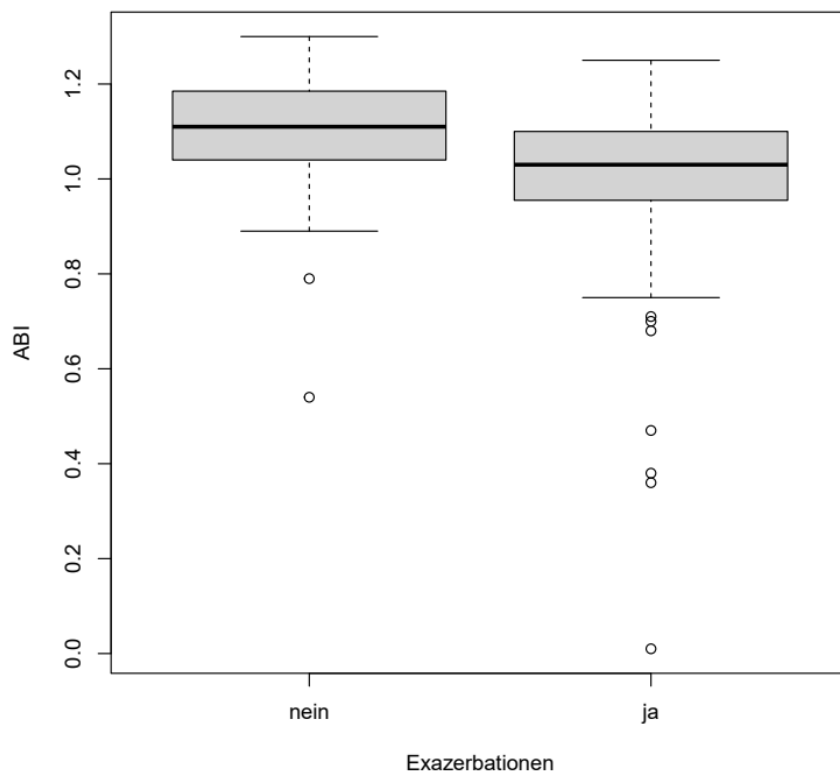


Abbildung 27 ABI-Werte bei Patienten mit und ohne Exazerbationen

Fasst man die Gruppen zu zwei Gruppen zusammen (Abbildung 27, nein = keine Exazerbation, ja = eine oder mehrere Exazerbationen) ergibt sich folgendes Bild mit p-Werten von 0.00032 für den t- bzw. 0.00007 für den Wilcoxon-Test. Somit ergibt sich unabhängig vom Raucherstatus ein starker Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Exazerbationen und einem verminderten ABI-Wert.

### 3.5.5 Vergleich der ABI-Werte in Bezug zum Raucherstatus mit und ohne Exazerbationen

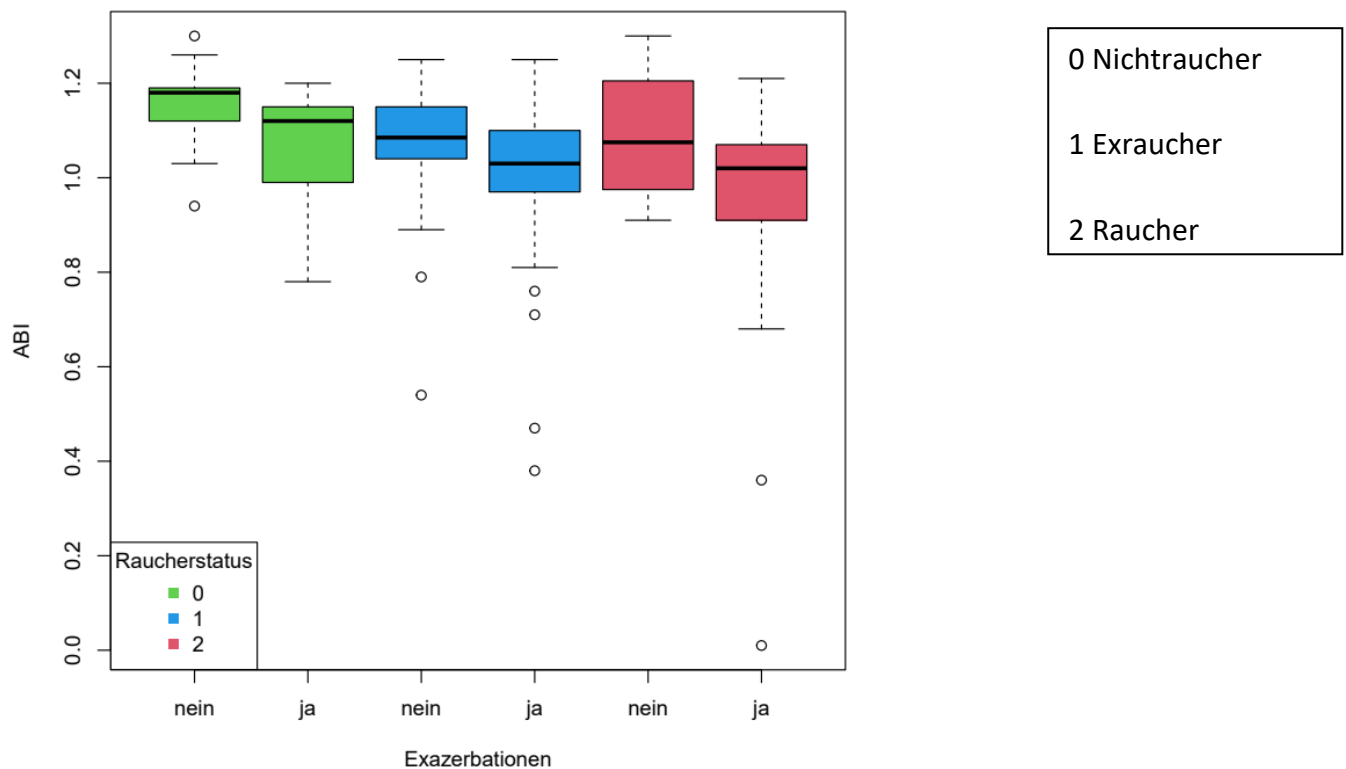


Abbildung 28 Vergleich der ABI-Werte in Bezug zum Raucherstatus mit und ohne Exazerbationen

Vergleicht man innerhalb jeder Raucherstatusgruppe die ABI-Werte der Personen mit und ohne Exazerbationen (Abbildung 28), ergeben sich folgende p-Werte:

|               | Raucherstatus_0 | Raucherstatus_1 | Raucherstatus_2 |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| t-Test        | 0,037839047     | 0,121761862     | 0,208197015     |
| Wilcoxon-Test | 0,032574076     | 0,040613853     | 0,2052949       |

Ein signifikanter Unterschied ergibt sich bei Nichtrauchern. Bei Exrauchern zeigt nur der Wilcoxon-Test ein leicht signifikanten p-Wert, bei aktiven Rauchern gibt es keinen signifikanten Unterschied, auch wenn man tendenziell eine Verschlechterung des ABI-Wertes durch eine oder mehrere Exazerbationen sieht.

### 3.6 Verhältnis zwischen Exazerbationsschwere und ABI

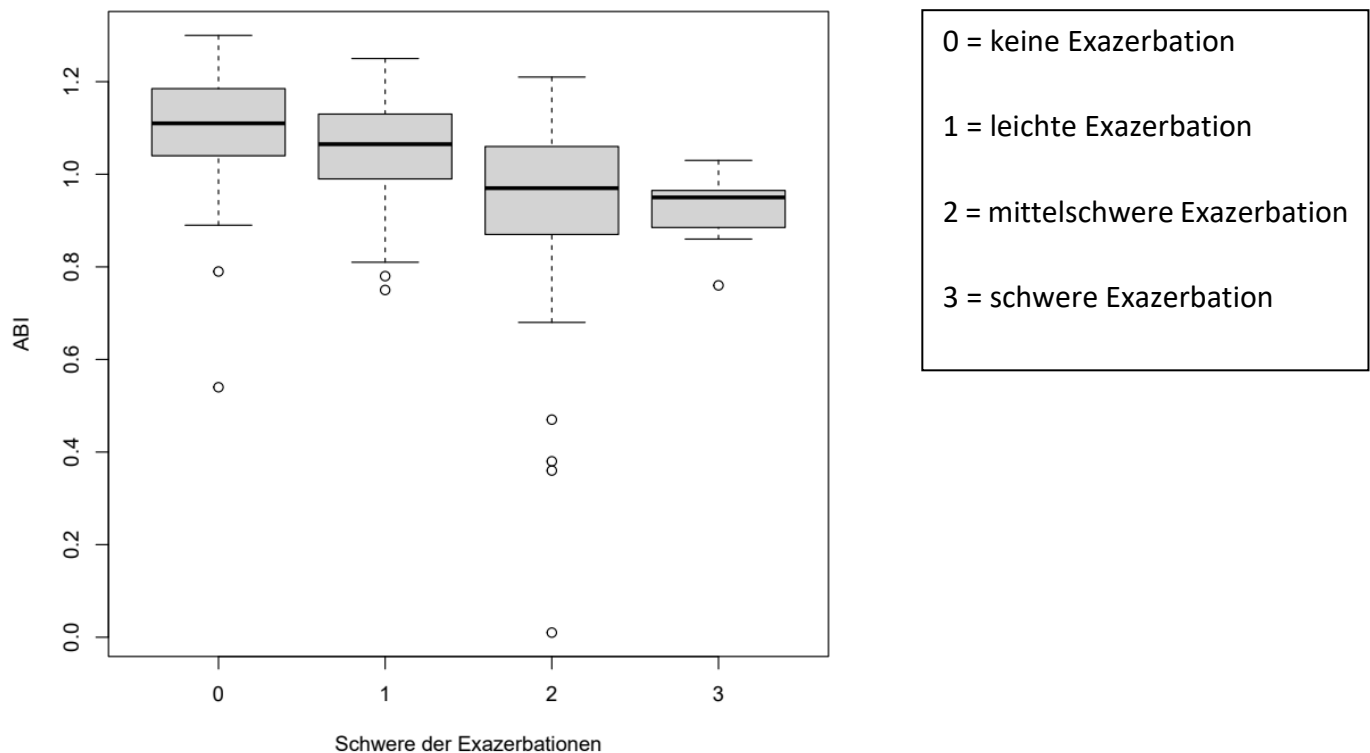


Abbildung 29 Korrelation von Exazerbationsschwere zum ABI

Schwere Exazerbationen korrelieren mit einem kleinerem ABI-Wert. Abbildung 29 zeigt die Abnahme der ABI-Werte mit der Zunahme der Exazerbationsschwere. Es besteht eine statistisch signifikante negative Korrelation.

#### ANOVA - ABI

| Fälle                      | Quadratsumme | df  | Mittlere Quadratsumme | F    | p                    |
|----------------------------|--------------|-----|-----------------------|------|----------------------|
| Schwere der Exazerbationen | 0.9          | 3   | 0.3                   | 12.7 | $1.5 \times 10^{-7}$ |
| Residuals                  | 4.2          | 178 | $2.4 \times 10^{-2}$  |      |                      |

Hinweis. Typ III Quadratsumme

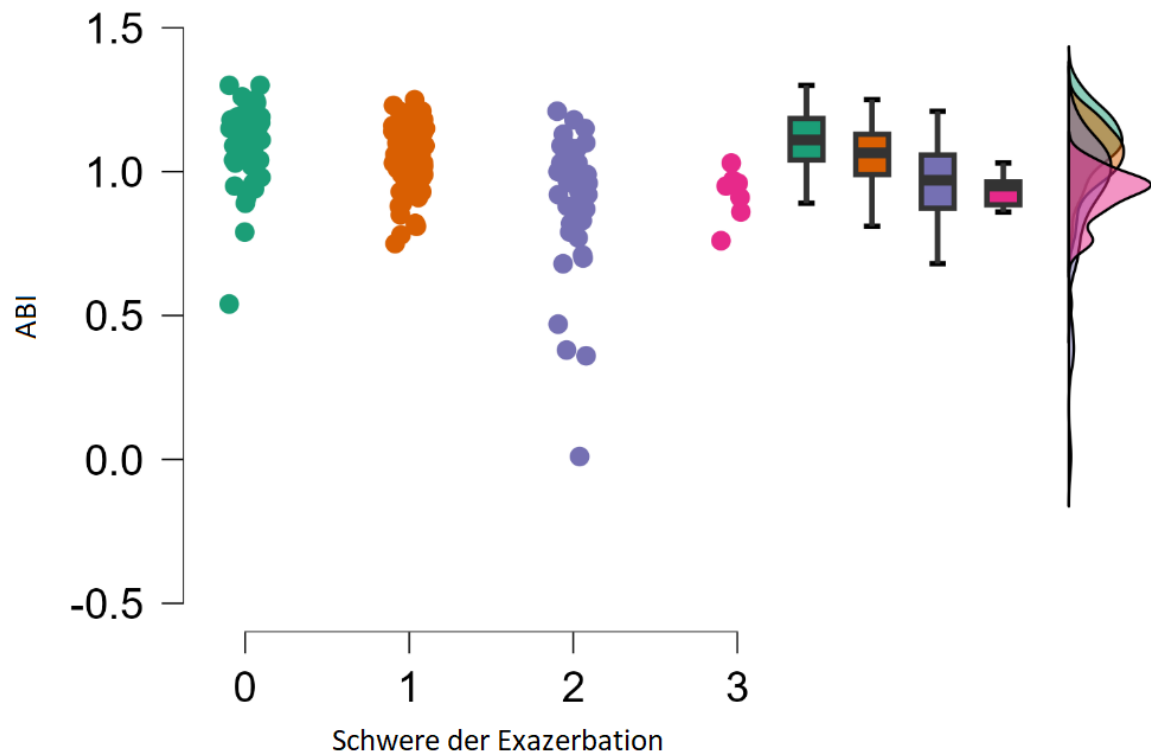


Abbildung 30 Korrelation von Exazerbationsschwere zum ABI, Anova

Auch die Anova (Abbildung 30) zeigt eine signifikante Abnahme des ABI bei zunehmender Schwere der Exazerbationen.

### 3.7 Verhältnis zwischen Eosinophilie und ABI

#### Eosinophile/ $\mu\text{l}$

|                    | Eosinophile/ $\mu\text{l}$ |
|--------------------|----------------------------|
| Gültig             | 98                         |
| Fehlend            | 84                         |
| Median             | 169.1                      |
| Mittelwert         | 211.0                      |
| Standardabweichung | 202.5                      |
| Minimum            | 1.0                        |
| Maximum            | 1388.6                     |

## Boxplots zur Verteilung der Eosinophilen / $\mu$ l

98 Studienteilnehmer

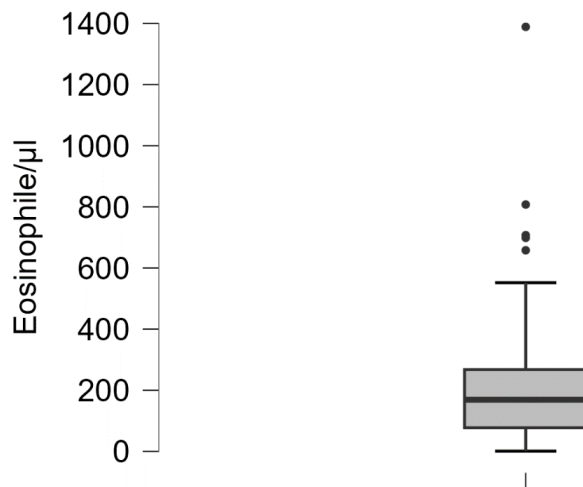


Abbildung 31 Verteilung der Eosinophilen

Bei 98 Studienteilnehmern konnte die Eosinophilen aus den vorhandenen Daten ermittelt werden.

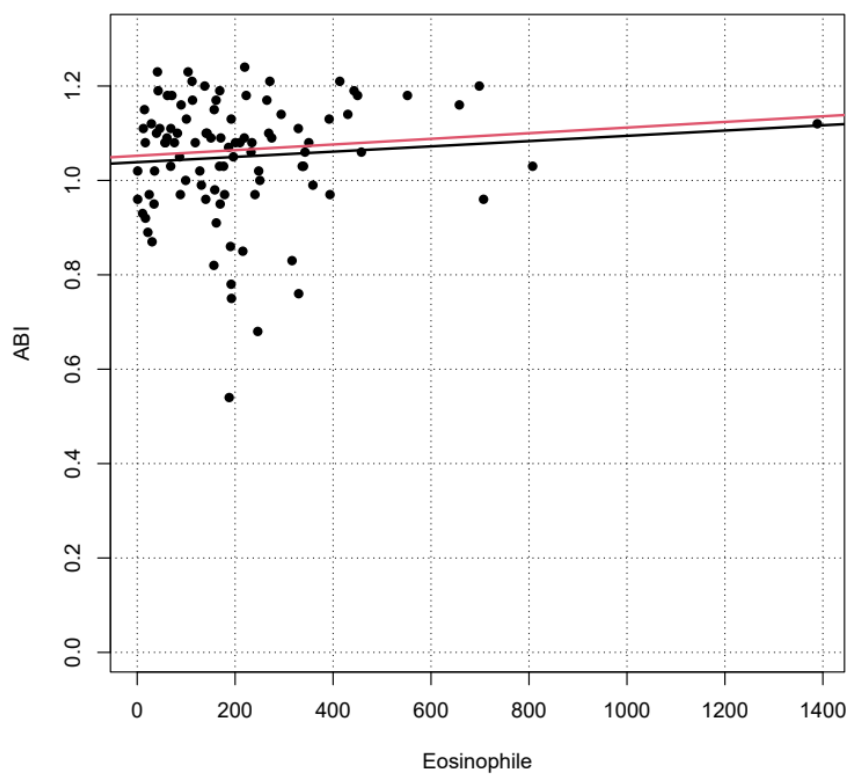


Abbildung 32 Beziehung von Eosinophilie zum ABI (Standardregressionsgerade = schwarz, Gerade auf der Basis robuster Regression = rot)

Aus den erhobenen Daten ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Zahl der Eosinophilen und dem ABI ableiten (Abbildung 32). Der ermittelte Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt  $r = 0,09$

### 3.8 Verhältnis zwischen HS CRP und ABI

Die ABI-Werte zeigen keinen signifikanten Zusammenhang bezogen auf das gemessene hs-CRP. Die gemessenen Werte unterliegen einer breiten Streuung (Abbildung 33).

Ein signifikanter Zusammenhang besteht in unserer Berechnung nicht.

Zum Zeitpunkt der Laborentnahme waren alle Patienten frei von akuten Infektsymptomen oder anderen Beschwerden, die auf eine Entzündung hindeuteten.

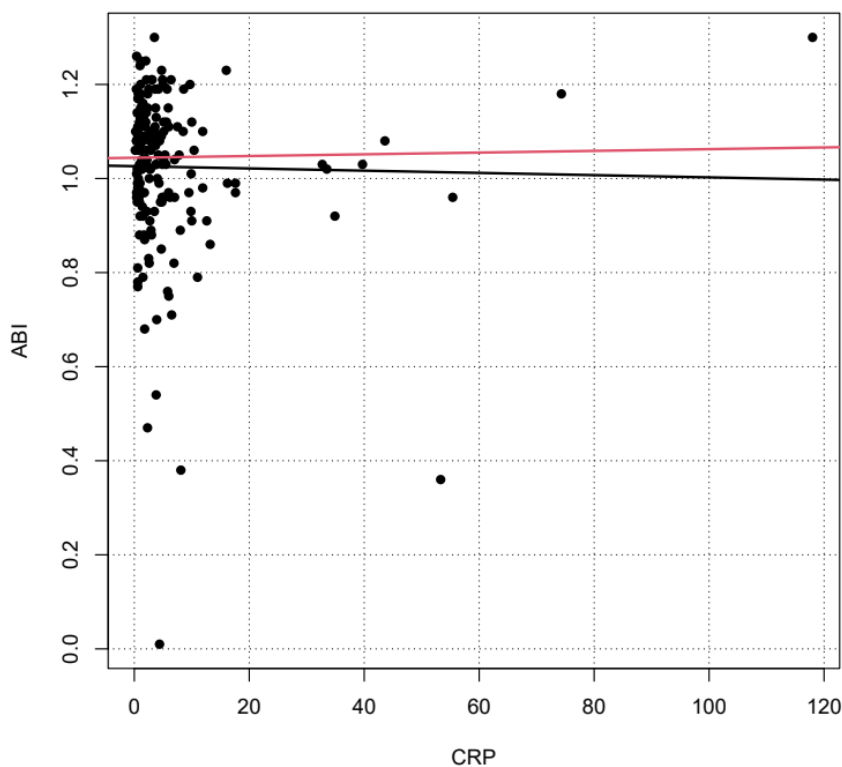


Abbildung 33 Beziehung von HS CRP zum ABI (Standardregressionsgerade = schwarz, Gerade auf der Basis robuster Regression = rot)



### 3.9 Verhältnis zwischen Fibrinogen und ABI

Das gemessene Fibrinogen korreliert in unsere Untersuchungsgruppe mit dem ABI-Wert. Je höher das Fibrinogen ist, umso niedriger ist der ABI-Wert (Abbildung 34). Insofern stimmen unsere Ergebnisse mit den Befunden vieler weitere Studien überein, die den Zusammenhang zwischen Gefäßrisiko und erhöhten Fibrinogenwerten belegen.

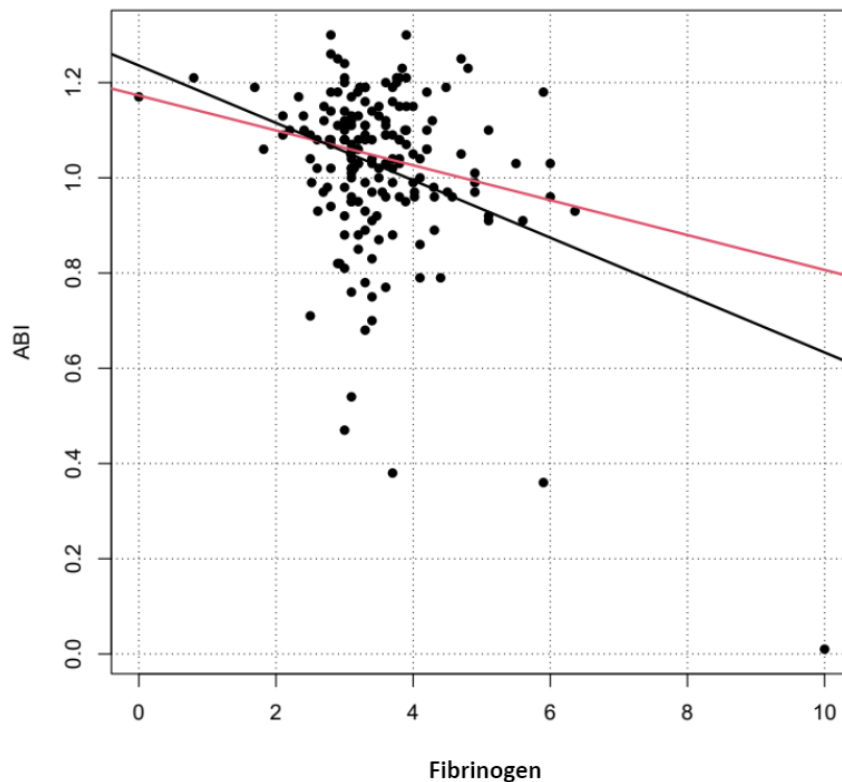


Abbildung 34 Beziehung von Fibrinogen zum ABI (Standardregressionsgerade = schwarz, Gerade auf der Basis robuster Regression = rot)

### 4.0 ABI Werte bei Diabetikern / Nichtdiabetikern

|                 | Häufigkeit | Prozent |
|-----------------|------------|---------|
| Nichtdiabetiker | 154        | 84.6    |
| Diabetiker      | 28         | 15.4    |
| Gesamt          | 182        | 100.0   |

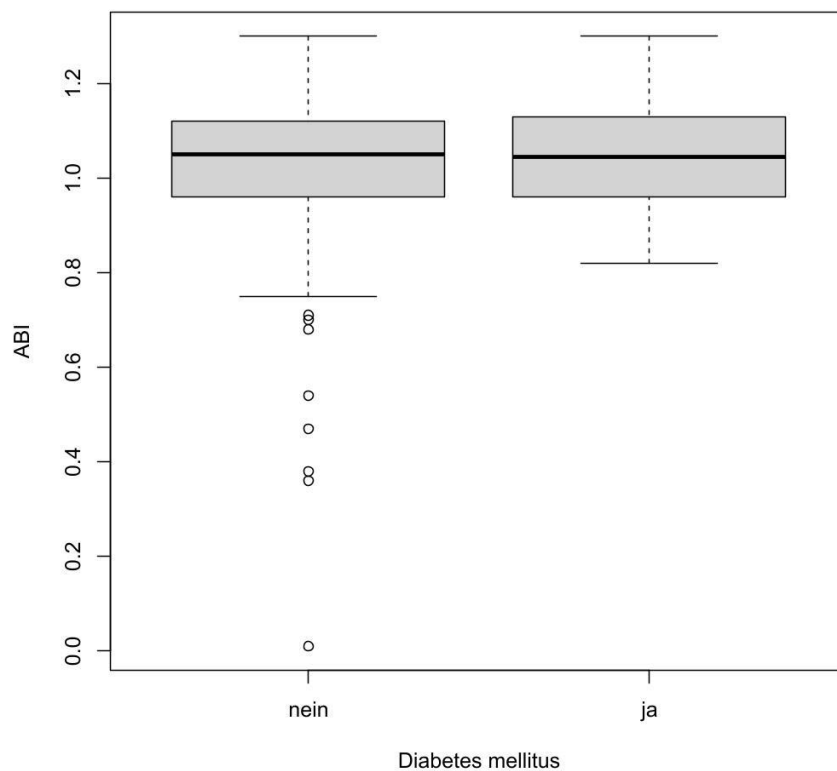


Abbildung 35 Vergleich von Diabetikern und Nichtdiabetikern bezüglich des ABI

In unserer Analyse zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der ABI-Werte bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern. Wilcoxon- und t-Test ergeben entsprechen p-Werte von 0.85 bzw. 0.36.

Schaut man sich die Anzahl der Exazerbationen bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern an, ergibt sich folgendes Bild:

| Anzahl Exazerbationen |    |    |    |
|-----------------------|----|----|----|
| Diabetes              | 0  | 1  | >1 |
| nein                  | 36 | 53 | 65 |
| ja                    | 11 | 5  | 12 |

Der Chi-Quadrat-Test liefert einen p-Wert von 0.11.

Unterscheidet man nur zwischen Exazerbationen ja/nein, ergibt sich folgendes Bild:

|          | Exazerbationen |    |
|----------|----------------|----|
| Diabetes | nein           | ja |
| nein     | 118            | 36 |
| ja       | 17             | 11 |

Zwar ist der Anteil der Personen mit Exazerbationen bei den Diabetikern deutlich höher (fast 40% im Vergleich zu unter 24% bei den Nicht-Diabetikern), allerdings liefert der Fisher-Test aufgrund der insgesamt nicht so großen Anzahl von Diabetikern nur einen p-Wert von 0.1. Insofern können wir in unseren Untersuchungen diesbezüglich keine Aussage treffen.

#### 4.1 PWV Werte im Vergleich bei Diabetikern /Nichtdiabetikern

Bestimmung der PWV bei allen Patienten:

| Deskriptive Statistik         |                      |
|-------------------------------|----------------------|
|                               | PWV                  |
| Gültig                        | 181                  |
| Fehlend                       | 1                    |
| Median                        | 12.8                 |
| Mittelwert                    | 12.8                 |
| 95% KI Mittelwert Obergrenze  | 13.3                 |
| 95% KI Mittelwert Untergrenze | 12.4                 |
| Standardabweichung            | 3.0                  |
| Minimum                       | $1.0 \times 10^{-2}$ |
| Maximum                       | 24.0                 |
| 25. Perzentil                 | 11.0                 |
| 50. Perzentil                 | 12.8                 |
| 75. Perzentil                 | 14.6                 |

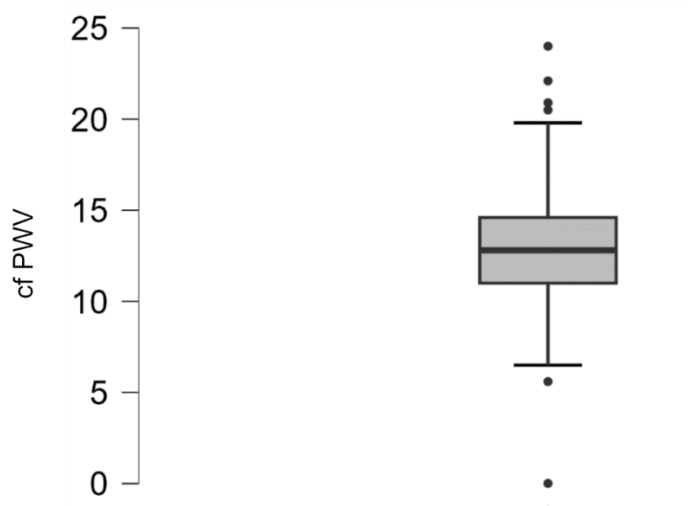


Abbildung 36 Boxplot zur Verteilung der PWV-Werte

Nur 28 (15,3%) der 182 Patienten hatten einen normalen PWV-Wert von  $< 10$  m/s. Der überwiegende Teil der Patienten hatte Messwerte von  $> 10$  m/s und wies insofern eine erhöhte Gefäßsteifigkeit auf (Abbildung 36). Die gemessenen Werte unterschieden sich nicht wesentlich zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern (Abbildung 37). Insofern konnte die Bestimmung der PWV als zusätzlicher Parameter, keine bessere Differenzierung in der Bestimmung von pathologischen Gefäßveränderungen bringen.

## Balkendiagramme T-Test

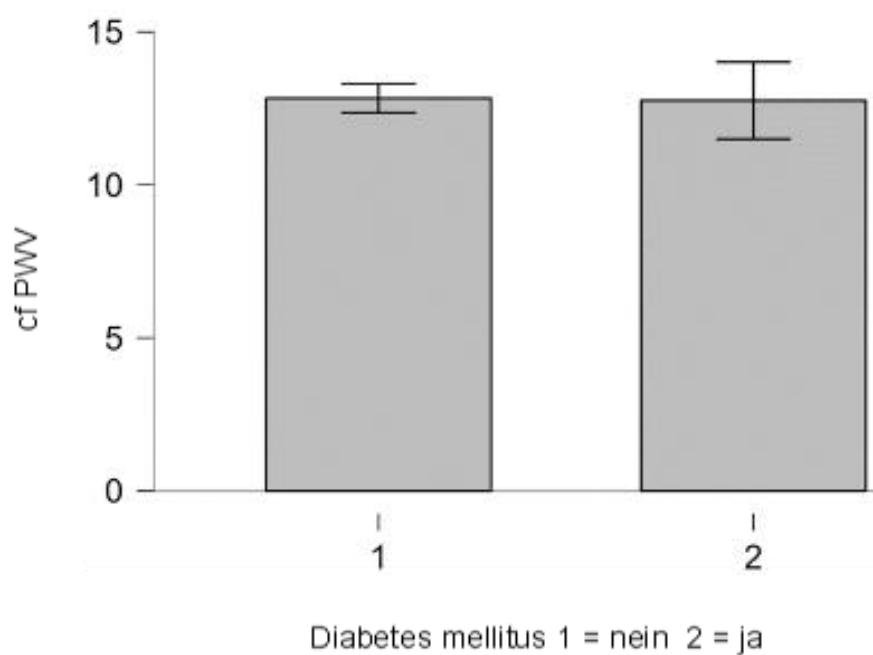


Abbildung 37 Vergleich von Diabetikern und Nichtdiabetikern bezogen auf die cf PWV

### Group Descriptives

|     | Gruppe | N   | Mittelwert | SD  | Standardfehler | Variationskoeffizient |
|-----|--------|-----|------------|-----|----------------|-----------------------|
| PWV | 1      | 154 | 12.8       | 3.0 | 0.2            | 0.2                   |
|     | 2      | 27  | 12.8       | 3.2 | 0.6            | 0.2                   |

### T-Test für unabhängige Stichproben

|     | t   | df  | p   | Mittelwertsdifferenz | Std.-Fehler Differenz |
|-----|-----|-----|-----|----------------------|-----------------------|
| PWV | 0.1 | 179 | 0.9 | $7.1 \times 10^{-2}$ | 0.6                   |

Hinweis. Students T-Test.

Bezüglich der Pulswellengeschwindigkeit besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Diabetiker und der Gruppe der Nichtdiabetiker (Abbildung 37) in der untersuchten Population.

## **5 Diskussion der Ergebnisse**

In der Studie untersuchten wir die Zusammenhänge zwischen Exazerbationen einer COPD und dem Vorhandensein einer pAVK. Eine Unterteilung in die Ursachen der Exazerbationen wurde nicht durchgeführt. Auch wurde nicht untersucht, welche Therapie zur Behandlung der Exazerbation eingesetzt wurde. Allerdings wurde eine Analyse zur Anzahl der Exazerbationen sowie deren Schweregrad vorgenommen. Bezüglich Anzahl und Schweregrad wurde der Zusammenhang mit dem gemessenen ABI-Wert untersucht. Betrachten wir unsere Studienpopulation insgesamt, so weisen sowohl die Anzahl der Exazerbationen als auch die Schwere der Exazerbationen in getrennter Betrachtung eine negative Korrelation zum gemessenen ABI auf. Patienten mit Exazerbationen haben gegenüber Patienten ohne Exazerbationen ein signifikant höheres Risiko an einer pAVK zu erkranken. Die Betrachtung der Studienpopulation mit Unterteilung in Nichtraucher, Exraucher und aktive Raucher bestätigt die tendenzielle Verschlechterung der ABI-Werte durch Exazerbationen. In unserer Population ist dieser Effekt signifikant und am stärksten bei Nichtrauchern ausgeprägt. Es muss also davon ausgegangen werden, dass Entzündungsprozesse, die die Atemwege primär betreffen, auch unabhängig vom Raucherstatus einen Einfluss auf die Entwicklung einer pAVK haben. Damit decken sich unsere Ergebnisse, mit den Ergebnissen anderer Studien, bei denen Komorbiditäten der COPD im Zusammenhang mit Exazerbationen betrachtet wurden. Eine Metaanalyse verschiedener großer Studien kommt zu dem Schluss, dass nach Exazerbationen, insbesondere in einem Zeitraum von 1-3 Monaten eine signifikante höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Schlaganfalls, eines akuten kardiovaskulären Ereignisses oder eines Herzinfarktes besteht (Müllerová et al., 2022). In unserer Untersuchung ließ sich bei 26 Patienten (14,3%) eine pAVK anhand eines ABI-Werts unter 0,9 ermitteln. Damit lag die Gesamtprävalenz in unserem Patientenkollektiv oberhalb derer anderer großer pAVK-Studien, die eine Prävalenz zwischen 3-10% aufweisen (Lawall et al., 2017). Allerdings lag in unserer Studie ein selektiertes Patientengut mit höherem Anteil von Rauchern und damit höherem Risikopotential im Vergleich zum Durchschnitt der Bevölkerung vor. Wir

konnten 75 (41%) männliche und 107 (59%) weibliche Teilnehmer für unsere Studie rekrutieren. Damit hat unsere Studienpopulation eine ungewöhnliche Verteilung. In großen internationalen Studien ist die Prävalenz der COPD bei Männern höher als bei Frauen. Allerdings gibt es auch Studien, die von dieser Verteilung abweichen. Daten der Studie GEDA 2014/2015-EHIS im Auftrag des Robert Koch Instituts zur 12 Monatsprävalenz der COPD in Deutschland, zeigen deutliche Schwankungen zwischen den einzelnen Bundesländern aber auch eine unterschiedliche Geschlechterverteilung. Während das Konfidenzintervall in Sachsen-Anhalt für Männer zwischen 3,3-8,9 und für Frauen zwischen 2,0-6,6 lag, zeigte die Studie in Niedersachsen für Männer Werte von 4,0-6,8 und für Frauen von 4,9-9,0 (RKI, 2017). Eine bewusste Beeinflussung und hierdurch ausgelöste Verschiebung zugunsten der Zahl der weiblichen Teilnehmer fand nicht statt. Fortlaufend mit dem Beginn der Studie wurden alle Patienten der Praxis, die die Einschlusskriterien erfüllten, nach ihrer Bereitschaft zur Teilnahme befragt. Möglich ist, dass weibliche Teilnehmer häufiger bereit waren, an unserer Studie mitzuwirken als bei männliche. Die Patienten wurden nach Exazerbationshistorie und Symptomlast, entsprechend GOLD-Klassifikation mit Gültigkeit zu Beginn des Einschlusses der Patienten in die Studie von 2021, den Stadien A-D zugeordnet. Nur 6 % der Patienten waren symptomarm und somit den Stadien A und C zuzuordnen. Möglicherweise war die Bereitschaft zur Studienteilnahme bei höhersymptomatischen Patienten größer, da diese sich aus den abgeleiteten Untersuchungsergebnissen einen Benefit bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs erwarteten. Auch ist es möglich, dass niedrig symptomatische Patienten eher in Hausarztpraxen als fachärztlich betreut werden. Ergebnisse des National Institute for Health Research zeigen, dass die COPD-Population spezialisierter Zentren anteilig mehr höhergradig erkrankte Patienten erfasst (Brill et al., 2014).

Bezogen auf die Stadieneinteilung nach Fontaine blieben nur 20 Patienten (11%) mit einer Gehstrecke von weniger als 200 m auffällig im Sinne eines Stadium IIB oder höher, unabhängig von Schmerzangaben. Da Schmerzen in den Beinen von keinem Patienten angegeben wurden, musste also von asymptomatischen oder gesunden Patienten bezüglich einer pAVK ausgegangen werden. In der Beziehung der Parameter ABI / Gehstrecke zueinander wird sichtbar, dass eine reduzierte Gehstrecke mit einem reduzierten ABI korreliert. Ein Rückschluss auf die Genese der reduzierten Gehstrecke ist allerdings nicht möglich, da ein Großteil der Patienten einen hohen Symptomscore bezüglich der COPD hatte und damit Belastungsdyspnoe die Gehstrecke verkürzte.

Diese Annahme wird durch unser Ergebnis gestützt, dass Patienten mit einem höheren FEV1 Wert auch eine längere Gehstrecke in 6 Minuten absolvieren können als Patienten mit einem niedrigeren FEV1 Wert. Bei keinem der COPD-Patienten führten Claudicatio-symptome zur Reduktion der Gehstrecke, immer war Dyspnoe das führende Symptom. Somit erscheint zwar logisch, dass ein niedriger ABI-Wert mit einer verkürzten Gehstrecke einhergeht, dennoch hat in unserem Patientengut die Atemflussbegrenzung einen stärkeren Einfluss auf die reduzierte Gehstrecke als der erniedrigte ABI. Insofern erscheint es für unser Patientenkollektiv schwierig, eine Zuordnung nach Fontaine oder Rutherford zu treffen, da diese dem Stadium 1 nach Fontaine bzw. Grad 0 nach Rutherford zuzuordnen wären, zum Teil aber deutlich pathologische ABI-Werte vorliegen. Dies verdeutlicht die Möglichkeit der falsch negativen Resultate bei alleiniger Befragung der Patienten und erklärt eine mögliche Dunkelziffer. Houben-Wilke et.al. untersuchten in einer Studie mit 2,088 Teilnehmern die Prävalenz der pAVK bei Patienten mit COPD. Dabei wurde bei 8.8% der Patienten eine pAVK diagnostiziert (Houben-Wilke et al., 2017). In der Zuordnung zu den Stadien der COPD bezogen auf GOLD und die A-D Klassifikation ergab sich das folgende Bild.

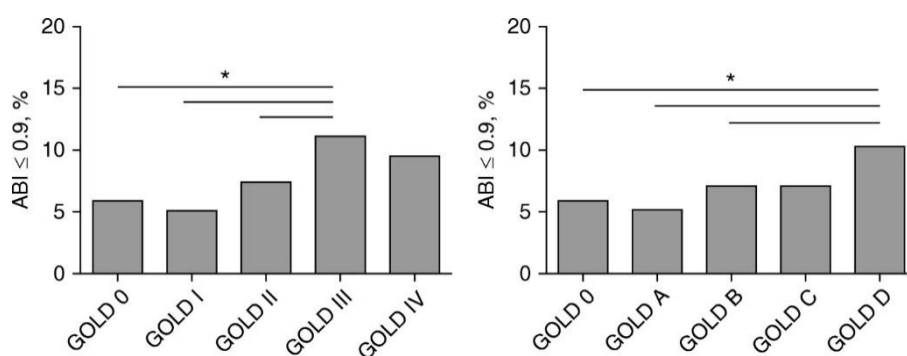


Abbildung 38 Prävalenz der pAVK bei Patienten mit COPD (Houben-Wilke et al., 2017)

In dieser Studie lag die höchste Prävalenz für das Vorliegen einer pAVK mit 4,2 % bei Patienten mit milder Atemwegsobstruktion. Als stärkster Prädiktor wurde der Raucherstatus gefunden. Eine Aussage zur Exazerbationsfrequenz und Schwere der Exazerbation im Verhältnis zum Auftreten einer pAVK wurde nicht getroffen. Ein direkter Vergleich bezüglich des Einflusses der Exazerbationen ist somit nicht möglich, dennoch liegt die Vermutung nahe, dass auch in



dieser Studie Exazerbationen einen stärkeren Anteil an der Entwicklung einer pAVK haben, da bei Gruppe D am häufigsten eine pAVK mit  $ABI < 0,9$  vorliegt.

Der Vergleich von Diabetikern mit Nichtdiabetikern zeigt in unserer Analyse keinen wesentlichen Unterschied bezüglich der gemessenen ABI-Werte, auffällig ist jedoch der höhere Anteil von Exazerbationen bei Diabetikern gegenüber Nichtdiabetikern. Aufgrund der geringen Anzahl von Diabetikern ( $n=28$ ; 15%) ist keine weitere Aussage zum Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer pAVK möglich.

Möglicherweise wird auch in unserer Studie das Vorhandensein einer pAVK unterschätzt. Dies ist durch die im Vergleich zu Nichtdiabetikern höhere Prävalenz des Vorliegens einer Mediasklerose, mit hierdurch höheren ABI-Werten, erklärbar.

Da Patienten mit Diabetes mellitus aber nicht weniger häufig eine pAVK haben, ist anzunehmen, dass die Stärke des statistischen Zusammenhanges in der untersuchten Gruppe eher höher ist als durch unsere Versuchsanordnung ermittelt. Um dies zu untersuchen wären weitere duplexsonographische Untersuchungen nötig, die nicht Teil unserer Diagnostik waren.

In einer Studie zur Prävalenz der pAVK bei COPD-Patienten vor Hospitalisierung (Pecci et al., 2012) wurde eine Prävalenz der pAVK von 36,8 % (84 Patienten) ermittelt, wobei 70,2% (59) dieser Patienten bezogen auf eine pAVK asymptomatisch waren. In ihrer Auswertung ergab sich eine Pearson Korrelation zwischen FEV1 und ABI von 0,078. Patienten mit COPD und pAVK hatten im Vergleich zu Patienten mit COPD ohne pAVK höhere Fibrinogenspiegel. Die Ergebnisse bezüglich des Fibrinogens decken sich mit unseren Ergebnissen. Eine Abhängigkeit der Prävalenz bezogen auf den Grad der Atemflusslimitation, gemessen durch den FEV1 Wert sahen wir allerdings nicht.

In einer Follow Up Studie von 1990-2008 mit 13115 Teilnehmern (Rotterdam Studie) wurde der Zusammenhang zwischen COPD und Schlaganfall untersucht (Portegies et al., 2016). Auffällig war eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein Schlaganfallereignis von 20% (ischämisch und hämorrhagisch) bei Patienten mit COPD. Nach einer schweren akuten Exazerbation war das Risiko für einen Schlaganfall bis zu einem Intervall von 7 Wochen nach Beginn der Exazerbation auf das 6,6-fache erhöht.

Generell war das Risiko für Patienten mit mehreren Exazerbationen pro Jahr nicht erhöht. Ein verringerter FEV1 Wert ging mit einem höherem Schlaganfallrisiko einher. Die Autoren vermuten insbesondere bei schweren Exazerbationen zusätzliche hypoxische cerebrale

Effekte sowie einen Übergang der pulmonalen Entzündung hin zu einer systemischen Entzündung.

Es ist anzumerken, dass in unsere Studie kein Patient mit der anamnestisch vorbekannten Diagnose einer pAVK eingeschlossen wurde, wir also davon ausgehen mussten, dass wir nach klinischem Ermessen gefäßgesunde oder asymptomatische Patienten vor uns hatten.

Allerdings ist zu vermuten, dass Patienten mit COPD aufgrund der respiratorisch eingeschränkten Belastbarkeit weniger häufig eine pAVK typische Symptomatik angeben, da die Gehstrecke bereits durch Belastungsdyspnoe verkürzt ist. In einer 2015 erschienenen Studie an der 200 Patienten teilnahmen, ergab sich als stärkste Korrelation zur 6 Minuten Gehstrecke die Dyspnoe, gemessen mit der Dyspnoe-Skala des Medical Research Council (Sun et al., 2015). Ein signifikanter Unterschied bezüglich der 6 Minuten Gehstrecke zwischen Patienten mit oder ohne asymptomatische pAVK, ließ sich nicht feststellen.

Umso wichtiger ist es, COPD-Patienten aufgrund ihrer Risikokonstellation für eine pAVK frühzeitig mit einer ABI-Messung zu untersuchen. Grenzwertige Befunde sollten nachkontrolliert werden.

Auch bei unauffälligem ABI sollte aus Gründen der Gefäßprophylaxe eine Behandlung der COPD im Sinne der Prophylaxe von Exazerbationen durchgeführt werden. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Häufung von Exazerbationen und ein Auftreten schwerer Exazerbationen das Risiko für das Auftreten einer pAVK deutlich erhöhen kann. Neben dem Risiko für das Voranschreiten der COPD und dem Risiko für pulmonale akute Komplikationen, sind Exazerbationen also auch ein Risiko für die Verschlechterung oder die Entstehung von Begleiterkrankungen.

Die pAVK wiederum führt zur Verminderung der Gestreckte und zu körperlichen Inaktivität, wodurch Lebensqualität und Eigenständigkeit der Patienten weiter verschlechtert werden können.

Ebenso ist die pAVK Teil eines Circulus vitiosus mit negativer Auswirkung auf den Verlauf der COPD, da körperliche Belastungen aufgrund der sich entwickelnden Beschwerden beim Gehen und anderen Anstrengungen zur Verstärkung der Inaktivität führen. Eine frühzeitige Änderung der mit erhöhtem Risiko für die Entstehung einer pAVK einhergehenden Lebensgewohnheiten wie Beendigung des Rauchens und Aktivierung zu körperlicher Betätigung, kann der Entstehung und auch dem Voranschreiten einer pAVK entgegenwirken. Insofern ist die frühzeitige Diagnostik zur Senkung von Morbidität und Mortalität geeignet.

Dies gilt insbesondere für asymptomatische Patienten, da im Verlauf die kontinuierliche Verschlechterung droht. Patienten mit pAVK haben eine erhöhte Letalität insbesondere bei Vorliegen einer polyvaskulären Erkrankung (PVE). Bei Beteiligung von zwei oder mehr Gefäßregionen liegt eine PVE vor, sind die Koronargefäße oder zerebrovaskuläre Gefäße betroffen, erhöht sich die zukünftige Letalität deutlich (Linden et al., 2022).

## **5.1 Limitationen**

Da die Studie während der Corona Pandemie begonnen wurde, führten wir die Untersuchungen gestaffelt in kleinen Gruppen durch. Hierdurch ist es möglich, dass Patienten zu verschiedenen Zeiten, auch anderen Wetterbedingungen, Umwelteinflüssen und Infektrisiken ausgesetzt waren, die in unserer Studie nicht gesondert betrachtet wurden. Die Idee die Studie zeitgleich in weiteren Praxen durchzuführen, wurde aufgrund der Schwierigkeit der Planbarkeit unter Pandemiebedingungen verworfen. Eine höhere Teilnehmerzahl und multizentrische Studie waren somit zu diesem Zeitpunkt für uns nicht umsetzbar.

Bezüglich der Exazerbationen erfolgte die Einordnung nach GOLD Report. Kriterien aus dem ROME Proposal unter Hinzunahme klinisch messbarer Parameter oder Laborwerte fließen in unsere Betrachtungen zur Beurteilung der Schwere der Exazerbationen nicht ein. Zu Beginn der Studie gab es hierzu noch keine publizierte Empfehlung.

Die Daten bezüglich der Exazerbationshistorie wurden erfragt bzw. aus der Krankenakte des Patienten entnommen, hierbei wurden außerplanmäßige Termine im Rahmen von Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte und die Selbstauskunft durch den Patienten berücksichtigt. Möglich ist, dass Exazerbationen nicht als solche wahrgenommen wurden oder aber Dyspnoeereignisse anderer Ursache nicht entsprechend differenziert wurden, also eine subjektiv empfundene Exazerbation auch Abbild einer anderen Erkrankung sein kann. In unserer Studie sind im Vergleich zu anderen Studien höhere Exazerbationsraten gemessen worden. Die Rate lag in unserer Population bei 1,6/a. Allerdings zeigen andere statistische Analysen wie aus der Tristan und Isolde Studie ebenfalls Exazerbationsraten von 1,5/a (Keene et al., 2008). Die alleinige Betrachtung der ISOLDE-Studie zeigte eine Absenkung der Exazerbationsrate von 1,32 auf 0,99/ Jahr ( $p = 0,026$ ) unter inhalativer Fluticason-Therapie (Burge et al., 2000). Auch der Vergleich großer Studien wie Torch, Summit und

Impact zeigt große Unterschiede bezüglich der jährlichen Exazerbationsrate. Diese Unterschiede verstärken sich weiter bei länderbezogener Betrachtung (Calverley et al., o. J.). Die erhöhte Rate ist ebenso durch die relativ hohe Zahl von Patienten mit 3 und mehr Exazerbationen/ Jahr erklärbar (n=48, 26,37%).

Die Abbildung 22 zeigt die Möglichkeit der systematischen Einordnung der Exazerbationen entsprechend des Rome proposals. Es ist davon auszugehen, dass hierdurch eine bessere Zuordnung zum Schweregrad der Exazerbation möglich sein wird. Zu Beginn der Studie lag diese Veröffentlichung nicht vor.

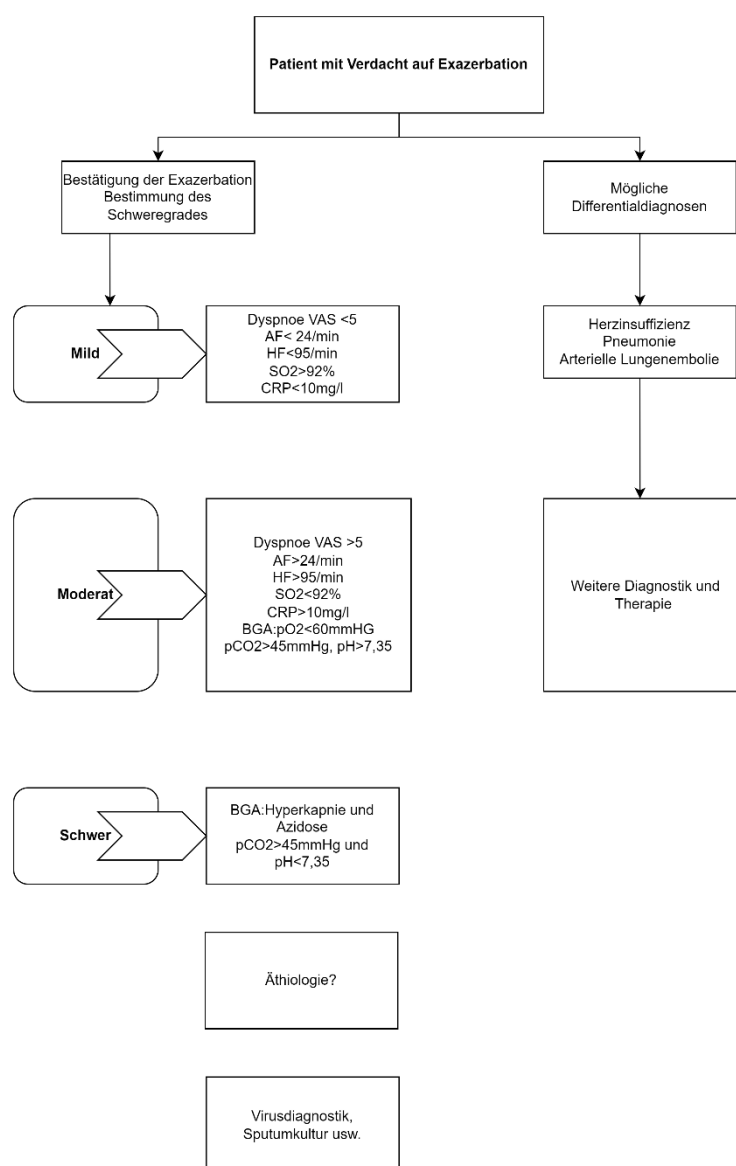


Abbildung 39 Diagnostischer Ansatz für Patienten mit Verdacht auf eine Exazerbation der COPD (Celli et al., 2021)

Die Dyspnoe wird hierbei anhand einer visuellen Analogskala ermittelt. Weiterhin werden Atemfrequenz (AF), Herzfrequenz (HF), Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>), CRP und Blutgase (BGA) bestimmt.

In unserer Studie wurde nicht zwischen der auslösenden Ursache der Exazerbation unterschieden, ebenso wenig welche Therapie neben der inhalativen Dauerbehandlung erfolgte.

Saisonale Betrachtungen wurden nicht angestellt, so könnte die Leistungsfähigkeit auch diesbezüglich Schwankungen unterliegen.

Die Messung des ABI kann bei Patienten mit Diabetes mellitus aufgrund einer vorhandenen Mediasklerose oder bei Patienten mit Beinödemen falsch-hohe Messergebnisse ergeben. Insofern ist es möglich, dass in unserer Studie mit 28 Diabetikern weitere Patienten eine pAVK haben, die durch die ABI-Messung aber nicht identifiziert worden ist.

Wir haben diesbezüglich eine weitere Analyse durchgeführt, in deren Ergebnis wir zu dem Schluss kommen, dass in unserer Studie Patienten mit Diabetes mellitus und Nichtdiabetiker keine signifikanten Unterschiede bezogen auf den ermittelten ABI-Wert haben.

Zu beachten ist dennoch, dass durch eine vorhandene Mediasklerose bei Diabetes mellitus, der ABI-Wert falsch hoch und damit die tatsächliche Zahl der Patienten mit pAVK, höher als tatsächlich diagnostiziert sein kann. In unserer Studie hatten ca. 85% der Patienten erhöhte Werte für die PWV. Dies betrifft in unserer Studienpopulation allerdings sowohl Diabetiker als auch Nichtdiabetiker in etwa gleichverteilt. Die erhöhte Gefäßsteifigkeit kann in beiden Gruppen der Detektion einer pAVK über die Messung des ABI entgegenstehen. Insofern lässt sich keine zusätzliche Information ableiten.

Hierzu hätte es weiterer duplexsonographischer Untersuchungen bedürft, die nicht Teil der Studie waren.

Da sich auffällig erhöhte Werte der PWV auch bei Nichtdiabetikern finden und somit die Gefäßsteifigkeit bei einer großen Zahl von Patienten erhöht ist, ist es möglich, dass in unserer Studienpopulation insgesamt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht. Eine entsprechend weitergehende Risikoevaluation oder Abklärung möglicher Ursachen der erhöhten PWV Werte ist nicht erfolgt. Hier kämen neben dem Diabetes mellitus auch weitere Erkrankungen, die zu einer Veränderung der Media führen wie z. B. die arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und die chronische Niereninsuffizienz, in Frage. Da unserer Population ein

Durchschnittsalter von 66 Jahren hatte, ist bereits hierdurch eine Verschiebung der Werte hin zu Flussgeschwindigkeiten von  $> 10$  m/s möglich.

## **6 Zusammenfassung und Ausblick**

Aus der Studie lassen sich folgende Schlussfolgerungen ableiten:

1. Komorbiditäten spielen bei der COPD eine große Rolle, da diese zu schweren Krankheitsverläufen und Einschränkungen der Lebensqualität führen können. Komorbiditäten können dabei stärkere Auswirkungen haben als die Grunderkrankungen selbst, auch können diese ein hohes Morbiditätsrisiko darstellen. Es sollte also das Ziel des Behandlers sein, neben der bestmöglichen Therapie der COPD auch Einfluss auf die Entstehung von Begleiterkrankungen zu nehmen. Dabei liegt der Schwerpunkt in der frühen Diagnostik und der sich ggf. ableitenden Therapie dieser Begleiterkrankungen. Ein wichtiger Punkt hierbei ist, die frühe Erkennung möglicher Risiken. In der Studie konnten wir zeigen, dass Patienten mit höherer Exazerbationsrate auch ein höheres Risiko für die Entwicklung einer pAVK haben. Die Schwere der Exazerbationen ist dabei ein gesonderter Faktor.
2. Es bestätigt sich, dass der FEV1 Wert als Marker der Bronchialobstruktion allein betrachtet, wenig Aussagekraft für die Vorhersage bezüglich eines Risikos für Gefäßerkrankungen hat. Insofern hat die respiratorische Situation abhängig von der Schwere der Flusslimitation vermutlich Einfluss auf die Gehstrecke und Leistungsfähigkeit des Patienten. Die Prozesse, die zu einer pAVK führen, scheinen aber weniger beeinflusst von der FEV1.
3. Bezogen auf unsere Laborparameter zieht ein erhöhter Fibrinogenwert einen schlechteren Gefäßindex nach sich. Da dieser Wert einfach zu bestimmen ist und keine subjektive Beeinflussung möglich ist, erscheint es uns sinnvoll, diesen Wert in die Routinediagnostik einzubeziehen.
4. Patienten mit Diabetes mellitus bedürfen der weitergehenden Gefäßdiagnostik, um eine pAVK rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Auch in unserer Studie wurde eine pAVK über die Messung des ABI nicht häufiger als bei Nichtdiabetikern diagnostiziert. Diese Patienten sollten mit weiteren diagnostischen Methoden nachuntersucht werden.

5. Bezogen auf unsere Fragestellung wäre es wünschenswert, die Exazerbationen und deren Schweregrad nicht allein aus den anamnestischen Angaben der Patienten zu eruieren.

Hier wird die Orientierung am Rome Proposal in Zukunft eine bessere und eindeutige Zuordnung der Patienten anhand messbarer Parameter ermöglichen (Celli et al., 2021)

Bezüglich unserer Fragestellung könnten zusätzlichen Untersuchungen und Erweiterungen der Diagnostik weitere Erkenntnisse erbringen.

Da die Wirkung von Entzündungsmediatoren und schädigenden Einflüssen auf die Gefäße ein kumulativer Prozess ist, wäre es möglich, über Wiederholungen der Messungen auch Aussagen über die Dynamik der Gefäßveränderungen Aufschluss zu erlangen.

Eine zusätzliche duplexsonographische Diagnostik wäre außerdem geeignet Gefäßveränderungen zu lokalisieren und darzustellen. Fälschlicherweise, bei normalem ABI Wert, als gefäßgesund diagnostizierte Patienten könnten so detektiert und protektiv behandelt werden.

Weitere Möglichkeiten ergeben sich aus einer Phänotyp basierten Betrachtung der COPD Patienten. Möglicherweise gibt es diesbezüglich Unterschiede für das Risiko eine pAVK zu entwickeln.

## V Literaturverzeichnis

- 2024 GOLD Report. (o. J.). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Abgerufen 2. April 2024, von <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
- Agusti, A., Calverley, P. M. A., Celli, B., Coxson, H. O., Edwards, L. D., Lomas, D. A., MacNee, W., Miller, B. E., Rennard, S., Silverman, E. K., Tal-Singer, R., Wouters, E., Yates, J. C., Vestbo, J., & Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. (2010). Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research*, 11, 122. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-122>
- Agustí, A., Celli, B. R., Criner, G. J., Halpin, D., Anzueto, A., Barnes, P., Bourbeau, J., Han, M. K., Martinez, F. J., Montes de Oca, M., Mortimer, K., Papi, A., Pavord, I., Roche, N., Salvi, S., Sin, D. D., Singh, D., Stockley, R., López Varela, M. V., ... Vogelmeier, C. F. (2023). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Archivos de Bronconeumología*, 59(4), 232–248. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.02.009>
- Agusti, A. G. N. (2005). COPD, a multicomponent disease: Implications for management. *Respiratory Medicine*, 99(6), 670–682. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.11.006>
- Anderson, T. J. (1999). Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *Journal of the American College of Cardiology*, 34(3), 631–638. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00259-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00259-4)
- Anthonisen, N. R., Wright, E. C., & Hodgkin, J. E. (1986). Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Review of Respiratory Disease*, 133(1), 14–20. <https://doi.org/10.1164/arrd.1986.133.1.14>
- Badimon, L., & Vilahur, G. (2014). Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *Journal of Internal Medicine*, 276(6), 618–632. <https://doi.org/10.1111/joim.12296>
- Barnes, P. J. (2008). Future Treatments for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Comorbidities. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(8), 857–864. <https://doi.org/10.1513/pats.200807-069TH>
- Beeh, K. M., Glaab, T., Stowasser, S., Schmidt, H., Fabbri, L. M., Rabe, K. F., & Vogelmeier, C. F. (2013). Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-



- COPD trial. *Respiratory Research*, 14(1), 116. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-116>
- Burge, P. S., Calverley, P. M. A., Jones, P. W., Spencer, S., Anderson, J. A., & Maslen, T. K. (2000). Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. *BMJ*, 320(7245), 1297–1303. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7245.1297>
- Calverley, P. M. A., Martinez, F. J., Vestbo, J., Jenkins, C. R., Wise, R., Lipson, D. A., Cowans, N. J., Yates, J., Crim, C., & Celli, B. R. (o. J.). International Differences in the Frequency of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Reported in Three Clinical Trials. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 206(1), 25–33. <https://doi.org/10.1164/rccm.202111-2630OC>
- Cecelja, M., Jiang, B., Keehn, L., Hussain, T., Silva Vieira, M., Phinikaridou, A., Greil, G., Spector, T. D., & Chowienczyk, P. (2018). Arterial stiffening is a heritable trait associated with arterial dilation but not wall thickening: A longitudinal study in the twins UK cohort. *European Heart Journal*, 39(24), 2282–2288. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy165>
- Celli, B. R., Fabbri, L. M., Aaron, S. D., Agusti, A., Brook, R., Criner, G. J., Franssen, F. M. E., Humbert, M., Hurst, J. R., O'Donnell, D., Pantoni, L., Papi, A., Rodriguez-Roisin, R., Sethi, S., Torres, A., Vogelmeier, C. F., & Wedzicha, J. A. (2021). An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 204(11), 1251–1258. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1819PP>
- Cote, C. G., Dordelly, L. J., & Celli, B. R. (2007). Impact of COPD Exacerbations on Patient-Centered Outcomes. *Chest*, 131(3), 696–704. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1610>
- Doweik, L., Maca, T., Schillinger, M., Budinsky, A., Sabeti, S., & Minar, E. (2003). Fibrinogen predicts mortality in high risk patients with peripheral artery disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 26(4), 381–386. [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(03\)00340-x](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(03)00340-x)
- Eisner, M. D., Anthonisen, N., Coultas, D., Kuenzli, N., Perez-Padilla, R., Postma, D., Romieu, I., Silverman, E. K., Balmes, J. R., & Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. (2010). An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive

- pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(5), 693–718. <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1757ST>
- Espinola-Klein, C., Rupprecht, H. J., Bickel, C., Lackner, K., Savvidis, S., Messow, C. M., Munzel, T., Blankenberg, S., & AtheroGene Investigators. (2008). Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation*, 118(9), 961–967. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.763227>
- Fermont, J. M., Masconi, K. L., Jensen, M. T., Ferrari, R., Lorenzo, V. A. P. D., Marott, J. M., Schuetz, P., Watz, H., Waschki, B., Müllerova, H., Polkey, M. I., Wilkinson, I. B., & Wood, A. M. (2019). Biomarkers and clinical outcomes in COPD: A systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 74(5), 439–446. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211855>
- Flattet, Y., Garin, N., Serratrice, J., Perrier, A., Stirnemann, J., & Carballo, S. (2017). Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, 467–475. <https://doi.org/10.2147/COPD.S122382>
- Gibbons, W. J., Fruchter, N., Sloan, S., & Levy, R. D. (2001). Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*, 21(2), 87–93. <https://doi.org/10.1097/00008483-200103000-00005>
- Gillissen, A., Glaab, T., & Buhl, R. (2009). Klinische Bedeutung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). *Medizinische Klinik*, 104(2), 119–124. <https://doi.org/10.1007/s00063-009-1023-9>
- Goto, T., Shimada, Y. J., Faridi, M. K., Camargo, C. A., & Hasegawa, K. (2018). Incidence of Acute Cardiovascular Event After Acute Exacerbation of COPD. *Journal of General Internal Medicine*, 33(9), 1461–1468. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4518-3>
- Haughney, J., Gruffydd-Jones, K., Roberts, J., Lee, A. J., Hardwell, A., & McGarvey, L. (2014). The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification. *The European Respiratory Journal*, 43(4), 993–1002. <https://doi.org/10.1183/09031936.00065013>
- Hoogendoorn, M., Feenstra, T. L., Hoogenveen, R. T., Al, M., & Mölken, M. R. (2010). Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 5, 435–444. <https://doi.org/10.2147/COPD.S13826>

- Keene, O. N., Calverley, P. M. A., Jones, P. W., Vestbo, J., & Anderson, J. A. (2008). Statistical analysis of exacerbation rates in COPD: TRISTAN and ISOLDE revisited. *European Respiratory Journal*, 32(1), 17–24. <https://doi.org/10.1183/09031936.00161507>
- Kröger, K., Stang, A., Kondratieva, J., Moebus, S., Beck, E., Schmermund, A., Möhlenkamp, S., Dragano, N., Siegrist, J., Jöckel, K.-H., Erbel, R., & Heinz Nixdorf Recall Study Group. (2006). Prevalence of peripheral arterial disease—Results of the Heinz Nixdorf recall study. *European Journal of Epidemiology*, 21(4), 279–285. <https://doi.org/10.1007/s10654-006-0015-9>
- Lawall, H., Huppert, P., Espinola-Klein, C., Zemmrich, C. S., & Ruemenapf, G. (2017). German guideline on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease—A comprehensive update 2016. *VASA. Zeitschrift Fur Gefasskrankheiten*, 46(2), 79–86. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000603>
- Lawall, H., & Schulte, K. L. (o. J.). Leitlinienreport: S3-Leitlinie PAVK AWMF-Registernummer 065-003.
- Linden, F., Frey, N., & Erbel, C. (2022). Die polyvaskuläre Erkrankung – eine Übersicht über die Datenlage und Managementstrategien. *Aktuelle Kardiologie*, 11(2), 147–153. <https://doi.org/10.1055/a-1693-2284>
- Lortet-Tieulent, J., Soerjomataram, I., López-Campos, J. L., Ancochea, J., Coebergh, J. W., & Soriano, J. B. (2019). International trends in COPD mortality, 1995–2017. *European Respiratory Journal*, 54(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.01791-2019>
- MacNee, W. (2005). Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2(4), 258–266. <https://doi.org/10.1513/pats.200504-045SR>
- Mancini, G. B. J., Etminan, M., Zhang, B., Levesque, L. E., FitzGerald, J. M., & Brophy, J. M. (2006). Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(12), 2554–2560. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.04.039>
- Marin, J. M., Carrizo, S. J., Gascon, M., Sanchez, A., Gallego, B., & Celli, B. R. (2001). Inspiratory Capacity, Dynamic Hyperinflation, Breathlessness, and Exercise Performance during the 6-Minute-Walk Test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal*

- of Respiratory and Critical Care Medicine, 163(6), 1395–1399.  
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.6.2003172>
- Mengden, T., Hausberg, M., Heiss, C., Mitchell, A., Nixdorff, U., Ott, C., Schmidt-Trucksäss, A., & Wassertheurer, S. (2016). Arterielle Gefäßsteifigkeit – Ursachen und Konsequenzen. *Der Kardiologe*, 10(1), 38–46. <https://doi.org/10.1007/s12181-015-0041-5>
- Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., Grinten, C. P. M. van der, Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D. C., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O. F., Pellegrino, R., Viegi, G., & Wanger, J. (2005). Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*, 26(2), 319–338.  
<https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., & Fowkes, F. G. R. (2007). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery*, 45(1), S5–S67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
- Popović, M., Smiljanić, K., Dobutović, B., Syrovets, T., Simmet, T., & Isenović, E. R. (2012). Thrombin and vascular inflammation. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 359(1–2), 301–313. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-1024-x>
- Portegies, M. L. P., Lahousse, L., Joos, G. F., Hofman, A., Koudstaal, P. J., Stricker, B. H., Brusselle, G. G., & Ikram, M. A. (2016). Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. The Rotterdam Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(3), 251–258. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0962OC>
- Ritchie, A. I., & Wedzicha, J. A. (2020). Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clinics in Chest Medicine*, 41(3), 421–438. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.007>
- RKI. (2017). 12-Monats-Prävalenz der bekannten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-053>
- Rutherford, R. B., Baker, J. D., Ernst, C., Johnston, K. W., Porter, J. M., Ahn, S., & Jones, D. N. (1997). Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *Journal of Vascular Surgery*, 26(3), 517–538.  
[https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(97\)70045-4](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(97)70045-4)
- Saetta, M., Turato, G., Facchini, F. M., Corbino, L., Lucchini, R. E., Casoni, G., Maestrelli, P., Mapp, C. E., Ciaccia, A., & Fabbri, L. M. (1997). Inflammatory cells in the bronchial

- glands of smokers with chronic bronchitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156(5), 1633–1639. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.5.9701081>
- Signorelli, S. S., Vanella, L., Abraham, N. G., Scuto, S., Marino, E., & Rocic, P. (2020). Pathophysiology of chronic peripheral ischemia: New perspectives. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 11. <https://doi.org/10.1177/2040622319894466>
- Sun, K.-S., Lin, M.-S., Chen, Y.-J., Chen, Y.-Y., Chen, S. C.-C., & Chen, W. (2015). Is asymptomatic peripheral arterial disease associated with walking endurance in patients with COPD? *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 10, 1487–1492. <https://doi.org/10.2147/COPD.S85430>
- Terzikhan, N., Lahousse, L., Verhamme, K. M. C., Franco, O. H., Ikram, A. M., Stricker, B. H., & Brusselle, G. G. (2018). COPD is associated with an increased risk of peripheral artery disease and mortality. *ERJ Open Research*, 4(4). <https://doi.org/10.1183/23120541.00086-2018>
- Wacker, M., Jörres, R. A., Schulz, H., Heinrich, J., Karrasch, S., Koch, A., Karch, A., Peters, A., Leidl, R., Vogelmeier, C., & Holle, R. (2016). Direkte und indirekte Kosten bei COPD: Ergebnisse der COSYCONET COPD Kohorte im Vergleich zu bevölkerungsbezogenen Kontrollen. *Pneumologie*, 70(S 1), P111. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1572263>
- Wan, E. S., Castaldi, P. J., Cho, M. H., Hokanson, J. E., Regan, E. A., Make, B. J., Beaty, T. H., Han, M. K., Curtis, J. L., Curran-Everett, D., Lynch, D. A., DeMeo, D. L., Crapo, J. D., & Silverman, E. K. (2014). Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPDGene. *Respiratory Research*, 15(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0089-y>
- WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. (o. J.). Abgerufen 17. März 2024, von <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- Zentrale Ethikkommission. (o. J.). Zentrale Ethikkommission. Abgerufen 17. März 2024, von <https://www.zentrale-ethikkommission.de/>

## **VI Danksagung**

An dieser Stelle gilt mein Dank all denjenigen, die mir die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Herrn Prof. Dr. Jens Schreiber danke ich sehr herzlich für die Möglichkeit, die Promotionsthematik unter seiner hervorragenden Betreuung bearbeiten zu dürfen und stets schnell und unkompliziert mit seiner Unterstützung rechnen zu können.

Herrn Prof. Dr. Frank Klawonn danke ich für den regen Austausch und die Unterstützung bezüglich der Darstellung der Ergebnisse dieser Promotionsarbeit.

Meinem Praxisteam danke ich für die engagierte Rekrutierung der Patienten und Unterstützung außerhalb der täglichen Praxisroutine.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner lieben Ehefrau, die mich stets unterstützte und mir die notwendigen Freiräume ließ, meiner Nichte Nina, mit der ich die Thematik umfassend diskutieren konnte sowie meinen Eltern, die grundlegend mein Interesse für die Medizin weckten und mir diesen Weg erst ermöglichten.

## VII Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Patienten mit einer COPD in Abhängigkeit vom Stadium, der systemischen Inflammation und der Exazerbationsrate“ an der Universitätsklinik für Pneumologie, Magdeburg mit Unterstützung durch Herrn Prof. Jens Schreiber und Herrn Prof. Dr. Frank Klawonn, Leiter der Abteilung für Biostatistik am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 26.08.2024

---

Alexander Rech

## VIII Darstellung des Bildungsweges

|                  |                                                                                                   |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Seit 02/2009     | Tätigkeit in eigener hausärztlich-internistischer Praxis mit pneumologischem Schwerpunkt          |
| 10/2008- 12/2008 | Vertretung, Pneumologische Praxis Dr. Martin Jahn                                                 |
| 04/2006- 09/2008 | Harzklinikum Wernigerode, Abteilung Pneumologie<br>Weiterbildungsassistent zum FA für Pneumologie |
| 01/2006- 03/2006 | Kreiskrankenhaus Gaildorf, Medizinische Klinik, Oberarzt                                          |
| 07/2001- 12/2005 | Krankenhaus St. Vinzenz Braunschweig / Abteilung<br>Pneumologie, Stationsarzt/ Funktionsoberarzt  |
| 06/2000- 07/2001 | Städtisches Krankenhaus Wolfenbüttel, Medizinische Klinik,<br>Stationsarzt, Intensivmedizin       |
| 07/1998- 06/2000 | Universität Magdeburg / Fachkrankenhaus für<br>Rheumatologie Vogelsang, Stationsarzt              |
| 10/1996- 04/1998 | Art im Praktikum, Städtisches Klinikum Magdeburg, Innere<br>Medizin, Assistenzarzt                |
| 10/1991- 09/1996 | Medizinstudium Universität Magdeburg                                                              |
| 10/1990- 09/1991 | Zahnmedizinstudium Universität Leipzig                                                            |
| 09/1985- 07/1987 | Erweiterte Oberschule in Halberstadt/ Abitur                                                      |



## Abschlüsse

|         |                                                                 |
|---------|-----------------------------------------------------------------|
| 11/2008 | Schwerpunkt Pneumologie im Gebiet Innere Medizin                |
| 01/2007 | Fachkunde Arzt im Rettungsdienst                                |
| 01/2006 | Fachkunde Notfalldiagnostik/ Röntgendiagnostik Thorax           |
| 02/2004 | Facharzt für Innere Medizin                                     |
| 04/1998 | Approbation als Arzt                                            |
| 10/1996 | Berufserlaubnis als Arzt im Praktikum                           |
| 09/1996 | Hochschulabschluss Grundstudienrichtung Medizin, Prädikat „gut“ |

## Mitgliedschaften

Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und  
Beatmungsmedizin

Magdeburg, den 26.08.2024

---

Alexander Rech

## **IX Anhänge**

**Anhang 1 Tabellen:**

**Anhang 2 Abbildungen**

**Anhang 3 Fragebögen**

## Anhang 1 Tabellen

### Korrelationstabelle

| v1          | v2          | spearman    | spearman.p  | kendall     | kendall.p   |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Gehstrecke  | ABI         | 0,229825754 | 0,001802119 | 0,155948511 | 0,002102587 |
| Gehstrecke  | ABI_path    | 0,133242011 | 0,516407566 | 0,090625443 | 0,521616167 |
| Gehstrecke  | ABI_healthy | 0,133645515 | 0,096256964 | 0,093581582 | 0,089125638 |
| FEV1        | Gehstrecke  | 0,378364831 | 1,39E-07    | 0,265397607 | 1,43E-07    |
| FEV1        | ABI         | 0,236556375 | 0,001304044 | 0,162475305 | 0,001354714 |
| Eosinophile | ABI         | 0,076753019 | 0,452546565 | 0,045875971 | 0,508844281 |
| -           |             |             |             |             |             |
| CRP         | ABI         | 0,123351079 | 0,097121196 | -0,08120179 | 0,109259672 |
| -           |             |             |             |             |             |
| Fibrinogen  | ABI         | 0,154957346 | 0,037796941 | 0,107018075 | 0,037669916 |

### p-Werte, Zusammenhang der Schwere der Exazerbation zu ABI t-Test

|             | 0           | 1           | 2           | 3           |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1           | 0,099569445 | 3,03E-05    | 0,000972455 |             |
| 0,099569445 |             | 1           | 0,000352274 | 0,005583762 |
| 3,03E-05    | 0,000352274 |             | 1           | 0,949748815 |
| 0,000972455 | 0,005583762 | 0,949748815 |             | 1           |

### p-Werte, Zusammenhang der Schwere der Exazerbation zu ABI Wilcoxon- Test

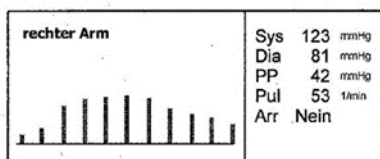
|   | 0          | 1           | 2           | 3           |
|---|------------|-------------|-------------|-------------|
| 0 | 1          | 0,02041123  | 1,22E-06    | 0,000883209 |
| 1 | 0,02041123 | 1           | 6,75E-05    | 0,001960683 |
| 2 | 1,22E-06   | 6,75E-05    | 1           | 0,324107219 |
| 3 | 0,00088321 | 0,001960683 | 0,324107219 | 1           |

## Anhang 2 Abbildungen

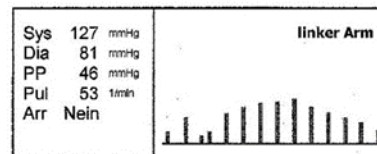


Messung des Knöchel-Arm-Index (ABI) vom 12.01.2022 - 11:14

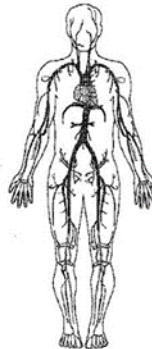
Patientenname  
 Patienten-Nr.  
 Geburtstag  
 Versicherten-Nr.  
 Größe 181,0 cm  
 Gewicht 95,0 kg  
 BMI 29,0  
 Geschlecht Männlich



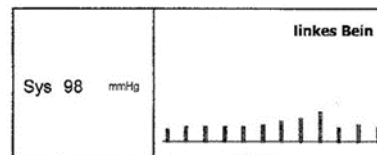
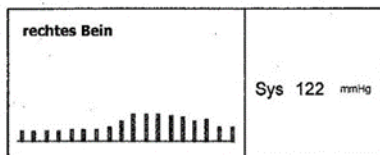
Diff 4 mmHg  
 Diff 0 mmHg



**ABI 0,96**  
 rechts  
**baPWV 15,8 m/s**



**ABI 0,77**  
 links  
**baPWV 15,8 m/s**



Kalkulierte Pulswellengeschwindigkeit cfPWV\_calc: 10,9 m/s  
 Bemerkungen

|                 |          |                                                        |
|-----------------|----------|--------------------------------------------------------|
| ABI-Beurteilung | > 0,90   | Keine Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)  |
|                 | > 0,75   | Leichte Periphere Arterielle Verschlusskrankheit       |
|                 | > 0,50   | Mittelschwere Periphere Arterielle Verschlusskrankheit |
|                 | < 0,50   | Schwere Periphere Arterielle Verschlusskrankheit       |
| cfPWV           | > 10 m/s | Erhöhte Gefäßsteifigkeit                               |
|                 | < 10 m/s | Normale Gefäßsteifigkeit                               |

Praxis Rech  
 Hagenbrücke 1-2  
 38100 Braunschweig  
 Tel.: 0531.1218684

Fax/Mail: 0531.1218733

1/1

## Anhang 3 Fragebögen

CAT

Test

Beispiel: Ich bin sehr glücklich (0) (2) (3) (4) (5) Ich bin sehr traurig

Punkte

|                                                                              |                         |                                                                              |  |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--|
| Ich huste nie.                                                               | (0) (1) (2) (3) (4) (5) | Ich huste ständig.                                                           |  |
| Ich bin überhaupt nicht verschleimt.                                         | (0) (1) (2) (3) (4) (5) | Ich bin völlig verschleimt.                                                  |  |
| Ich spüre keinerlei Engegefühl in der Brust.                                 | (0) (1) (2) (3) (4) (5) | Ich spüre ein sehr starkes Engegefühl in der Brust.                          |  |
| Wenn ich bergauf oder eine Treppe hochgehe, komme ich nicht außer Atem.      | (0) (1) (2) (3) (4) (5) | Wenn ich bergauf oder eine Treppe hochgehe, komme ich außer Atem.            |  |
| Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten nicht eingeschränkt.               | (0) (1) (2) (3) (4) (5) | Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten stark eingeschränkt.               |  |
| Ich habe keine Bedenken, trotz meiner Lungenkrankheit das Haus zu verlassen. | (0) (1) (2) (3) (4) (5) | Ich habe wegen meiner Lungenkrankheit große Bedenken, das Haus zu verlassen. |  |
| Ich schlafe tief und fest.                                                   | (0) (1) (2) (3) (4) (5) | Wegen meiner Lungenkrankheit schlafe ich nicht tief und fest.                |  |
| Ich bin voller Energie.                                                      | (0) (1) (2) (3) (4) (5) | Ich habe überhaupt keine Energie.                                            |  |
| SUMME                                                                        |                         |                                                                              |  |

## MMRC

| <b>Modified Medical Research Council (MMRC-) Dyspnoeskala</b> |                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Score                                                         | Beschreibung                                                                                                                    |
| 1                                                             | nie Atemnot, außer bei starker Anstrengung                                                                                      |
| 2                                                             | Atemnot beim schnellen Gehen oder Bergaufgehen mit leichter Steigung                                                            |
| 3                                                             | geht beim Gehen in der Ebene wegen Atemnot langsamer als Gleichaltrige oder benötigt bei selbst gewählter geschwindigkeit Pause |
| 4                                                             | benötigt eine Pause wegen Atemnot beim Gehen in der Ebene nach ca. 100 m oder nach einigen Minuten                              |
| 5                                                             | zu kurzatmig, um das Haus zu verlassen oder sich an- und ausziehen                                                              |