Aus dem Klinikum Lüdenscheid
Zentrum für Innere Medizin
2. Medizinische Klinik für Pneumologie
und Internistische Intensivmedizin - Infektiologie - Schlafmedizin

Akute Exazerbation der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD) : Retrospektiver Vergleich zweier Patientenpopulationen mit bakterieller und nicht bakterieller Ätiologie und Analyse des Erregerspektrums in Abhängigkeit vom Erkrankungsschweregrad nach GOLD-Klassifikation

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von Kathrin Anke Schöllhorn
aus Landsberg/Lech

Mainz, 2003

Tag der Promotion: 25. Mai 2004

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis
1 Einleitung ... 9
1.1. COPD ... 9
1.1.1. Definition und Klinik ... 9
1.1.2. Klassifikation nach WHO/GOLD (Staging) ... 12
1.1.3. Epidemiologie ... 12
1.1.3.1. Prävalenz ... 13
1.1.3.2. Mortalität und Morbidität ... 14
1.1.3.3. Risikofaktor Rauchen ... 14
1.1.3.4. Wirtschaftliche Folgen ... 15
1.1.4. Ätiologie ... 16
1.1.4.1. Umweltfaktoren ... 16
1.1.4.2. Wirtsfaktoren ... 21
1.1.5. Pathophysiologie ... 22
1.1.5.1. „Small airways disease“ ... 23
1.1.5.2. Emphysem (Proteasen-Antiproteasen Dysbalance) ... 24
1.1.5.3. Direkte oxidative Schädigung ... 24
1.1.5.4. Inflammation ... 25
1.2. Akute Exazerbation der COPD (AECOPD) ... 30
1.2.1. Definition und Klinik ... 30
1.2.2. Klassifikation ... 31
1.2.3. Epidemiologie ... 31
1.2.4. Ätiologie ... 32
1.2.4.1. Infektiöse Ursachen der AECOPD ... 32
1.2.4.2. Nicht infektiöse Ursachen der AECOPD ... 40
1.2.5. Therapie und Management ... 41
1.2.5.1. Pharmakologische Therapie ... 41
1.2.5.2. Nicht pharmakologische Therapie ... 50
1.2.6. Prognosefaktoren ... 55
2 Ziel der Untersuchung ... 57

3 Methoden 59
3.1. Studiendesign 59
3.2. Patienten 62
3.3. Klassifizierung der Patienten gemäß Schweregradeinteilung der COPD 64
3.4. Patientenkollektive 65
3.5. Kriterien für die Validität der mikrobiologischen Befunde 65
3.6. Kategorisierung der pathogenen Bakterienbefunde 66
3.7. Statistische Analysen 67

4 Ergebnisse 70
4.1. Patientendemographische, funktionelle und laboranalytische Daten 70
4.1.1. Alter 72
4.1.2. Geschlecht 73
4.1.3. Body-Mass-Index 74
4.1.4. Nikotinkonsum 74
4.1.5. Krankheitsgeschichte und Exazerbationen 75
4.1.6. Komorbidität 75
4.1.7. Medikamentöse Dauertherapie der COPD 76
4.1.8. Liegezeit 76
4.1.9. Lungenfunktionsbefunde 76
4.1.10. Arterielle Blutgaswerte 78
4.1.11. C-reaktives Protein 78
4.1.12. Bakterienkultur 79
4.2. Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung 80
4.2.1. Häufigkeiten bakterieller Isolate 80
4.2.1.1. Isolierte Mikroorganismen 81
4.2.1.2. Kulturergebnisse nach antibiotischer Vorbehandlung 82
4.2.1.2. Pathogene Bakterienspezies 83
4.2.2. Häufigkeiten pathogener Bakterien in Abhängigkeit vom COPD-Schweregrad 83
4.2.2.1. Bakteriengruppen 85
4.2.2.2. Mischinfektionen 87
4.3. Vergleich zweier Patientenkollektive (Patienten mit pathogener Bakterienkultur versus Patienten mit nicht pathogener Bakterienkultur) 90
4.3.1. Patientenbezogene Daten 90

4.3.1.1. Geschlecht 90
4.3.1.2. Alter 91
4.3.1.3. Body-Mass-Index 92
4.3.1.4. Aktuelle Nebenerkrankungen 94
4.3.2. Risikofaktor Rauchen 95
4.3.2.1. Raucheranamnese 95
4.3.2.2. Packyears 95
4.3.3. Daten zur COPD-Krankheitsgeschichte 96
4.3.3.1. Schweregrad der COPD nach GOLD-Klassifikation 96
4.3.3.2. Erkrankungsdauer 98
4.3.3.3. Exazerbationsfrequenz 98
4.3.4. Diagnostische Daten 100
4.3.4.1. Lungenfunktionsbefunde 100
4.3.4.2. C-reaktives Protein 102
4.3.4.3. Blutgasanalyse: Sauerstoffpartialdruck und Kohlendioxidpartialdruck 109
4.3.4.4. Liegezeit 116

5 Diskussion 119
5.1. Klassifikationen 119
5.2. Variablen in Abhängigkeit vom COPD-Schweregrad 120
5.2.1. Body-Mass-Index 121
5.2.2. Alter 122
5.2.3. Erkrankungsdauer 122
5.2.4. Packyears 123
5.2.5. Geschlecht 123
5.2.6. Komorbidität 124
5.2.7. Exazerbationsfrequenz 125
5.3. Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen 126
5.3.1. Grundlegende Probleme von Studien zur infektiösen Genese der AECOPD 126
5.3.1.1. Heterogenität des Krankheitsbildes und der Patientenkollektive 126
5.3.1.2. Probengewinnung und Validität der mikrobiologischen Analyse 127
5.3.2. Häufigkeiten bakterieller Isolate 130
5.3.2.1. Pathogene Bakterien 130
5.3.2.2. Nicht pathogene Bakterien 138

5.4. Vergleich der Patientenkollektive mit pathogener versus nicht pathogener Bakterienkultur 139
5.4.1. COPD-Schweregrad 140
5.4.2. Erkrankungsdauer und Exazerbationsfrequenz 142
5.4.3. Body-Mass-Index 143
5.4.4. Alter 144
5.4.5. Nikotinkonsum 145
5.4.6. C-reaktives Protein 147
5.4.7. Arterielle Blutgase 151
5.5. Klinische Differenzierungsmerkmale einer Infektexazerbation 153

6 Zusammenfassung 155

7 Literaturverzeichnis 157

8 Tabellenverzeichnis 186

9 Abbildungsverzeichnis 188

Abkürzungsverzeichnis

ACT:	Alpha-1-Chymotrypsin
AECB:	acute exacerbation of chronic bronchitis
AECOPD:	acute exacerbation of chronic pulmonary disease
ASM:	American Society of Microbiology
ATS:	American Thoracic Society
BAL:	broncho-alveoläre Lavage
BGA:	Blutgasanalyse
BMI:	Body-Mass-Index
BTS:	British Thoracic Society
CFTR:	cystic fibrosis transmembrane regulator
Cfu:	colony forming units
COLD:	chronic obstructive lung disease
COPD:	chronic obstructive pulmonary disease
CRP:	C-reaktives Protein
DALYs:	disability adjusted life years
EGF:	epidermal growth factor
EDV:	elektronische Datenverarbeitung
ERS:	European Respiratory Society
FEV1:	forced exspiratory volume in one second
FVC:	forced vital capacity
GNEB:	Gram-negative enteric bacteria
GOLD:	Global Initiative for COLD
HRCT:	high-resolution computed tomography
IgA:	Immunglobulin A
IgG:	Immunglobulin G
IL-1:	Interleukin-1
LOS:	Lipo-Oligosaccharide
LTB4:	Leukotrien B4

LTOT:	long term oxygen therapy
MRSA:	multiresistenter *Staphylococcus aureus*
MPO:	Myeloperoxidase
mEPHX:	microsomal epoxide hydrolasis
NAC:	N-Acetyl-Cystein
NE:	Neutrophilen-Elastase
NHLBI:	National Heart Lung and Blood Institute
NIV:	non-invasive ventilation
OMPs:	outer membrane proteins
ORSA:	Oxazillin-resistenter *Staphylococcus aureus*
PaCO2:	arterieller Kohlendioxid-Partialdruck
PaO2:	arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PSB:	protected specimen brush
RS-Virus:	respiratory syncytial virus
SLPI:	sekretorischer Leukozytenprotease-Inhibitor
TNF:	Tumornekrosefaktor
WHO:	World Health Organization

1 Einleitung

1.1. COPD

1.1.1. Definition und Klinik

Die chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (englisch: chronic obstructive pulmonary disease = COPD) ist ein Krankheitszustand, der durch eine nicht oder nur teilweise reversible Atemflussbehinderung gekennzeichnet ist. Diese Atemflussbehinderung ist langsam chronisch fortschreitend und begleitet von einer inadäquaten entzündlichen Immunantwort der Lungen auf auslösende Reize wie schädigende Partikel oder Gase [225]. Die eingeschränkte Atemflussrate findet sich bei Patienten mit chronischer Bronchitis und/oder Emphysem [279]. Folglich handelt es sich bei der COPD um ein komplexes Symptomgebilde, das verschiedene krankhafte Konditionen subsumiert.

Die chronische Bronchitis ist eine klinische Diagnose und lässt sich definieren als vermehrte Sekretproduktion der Bronchien mit produktivem Husten über mindestens drei Monate eines Jahres in zwei aufeinanderfolgenden Jahren [7, 8, 179]. Der Husten ist nicht unbedingt mit einer Atemwegsobstruktion verbunden. Er resultiert vorwiegend aus vermehrter Schleimproduktion [265].

Das Emphysem kann nur nach anatomisch-histopathologischen Kriterien charakterisiert werden. Es handelt sich um eine irreversible Erweiterung der Atemwege distal der terminalen Bronchiolen mit Zerstörung von Alveolarsepten und Lungenparenchym. Durch die strukturelle Schädigung ist die übliche Architektur des Acinus aufgehoben [7, 8].

Andere spezifische Erkrankungen, die das Merkmal der eingeschränkten Atemflussrate teilen, wie Zystische Fibrose, Bronchiektasie, Tuberkulose und Bronchiolitis obliterans, sind aus der

Begriffsverwendung COPD ausgeschlossen [8, 63, 225].
Jeder Patient mit chronischem Husten, Sputumproduktion oder Luftnot sowie einer vorausgehenden Exposition gegenüber Risikofaktoren sollte für die Diagnosestellung einer COPD in Betracht kommen. Allerdings entwickelt nicht jeder Patient mit den genannten klinischen Symptomen eine COPD, obgleich ein produktiver Husten Jahre im Voraus die Entwicklung einer Atemwegsobstruktion vorauszeichnen kann. Andere, nicht obligate klinische Zeichen sind Kurzatmigkeit und eine verlängerte Ausatemphase [225].
Der persistierende Verlust an Lungenfunktion geht einher mit einer abnehmenden körperlichen Belastbarkeit des Patienten und einer langfristigen Einbuße an Lebensqualität [272].
In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung erleiden die Patienten immer häufiger akute Episoden mit einer vorübergehenden Verschlechterung respiratorischer Symptome. Diese akuten Exazerbationen (AECOPD) sind verbunden mit einer Zunahme der Morbidität und Mortalität [47]. Begleitend findet man Störungen der lokalen und systemischen Abwehrmechanismen [265, 307, 308, 312]. Die Erkrankung gipfelt in einem Verlust der Atemreserven mit ausgeprägter Luftnot bis hin zum Atemversagen. Durch die gestörte Gasaustauschfunktion der Lunge kommt es zu einem Abfall des Sauerstoffpartialdrucks im Blut und später zusätzlich zu einem Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks [225].
Die wichtigste kardiopulmonale Komplikation im Endstadium der COPD ist die pulmonale Hypertension, ein Hochdruck in der Lungenstrohmbahn. Die pulmonale Hypertonie bildet die Grundlage für die Entwicklung eines Cor pulmonale, das schließlich in ein Rechtsherzversagen mündet und mit einer schlechten Prognose der COPD verbunden ist [182].

Bestätigt wird die Diagnose durch die Spirometrie, ein standardisiertes Verfahren zur Messung der Lungenfunktion [225]. Ein Verlust an Lungenfunktion wird angezeigt durch ein Abweichen der absoluten Einsekundenkapazität FEV1 (in Litern) und relativen Einsekundenkapazität FEV1 (in % der Vitalkapazität), welche im sogenannten Tiffeneau-Manöver das maximale Volumen anzeigt, welches ein Patient innerhalb der ersten Sekunde willkürlich ausatmen kann.
Eine Obstruktion, also eine Verengung der Atemwege mit erhöhten Ausatemwiderständen und entsprechend verlangsamter Entleerung der Lungen, findet im sogenannten Tiffeneauwert (exspiratorische Einsekundenkapazität im Verhältnis zur Vitalkapazität FEV1/ VC) ihren

Ausdruck. Als Maß für die Atemflussbehinderung bei der COPD sollte aber definitionsgemäß die relative Einsekundenkapazität in Prozent vom altersentsprechenden Soll (FEV1 in % vom Soll) verwendet werden, da bei einer vorliegenden Lungenüberblähung die Vitalkapazität konsekutiv abnimmt und somit der eigentliche Tiffeneauwert (FEV1/VC) das Ausmaß der Obstruktion unterschätzt [179].
Die Spirometrie kann nicht zwischen akuter und chronischer Obstruktion differenzieren, ebenso wenig entwicklungsbedingte von erworbenen Anormalitäten abgrenzen, noch ein Emphysem von einer Obstruktion der kleinen Atemwege unterscheiden. Dennoch erscheint es angebracht, die relative Einsekundenkapazität (FEV1) als diagnosebestimmenden Parameter heranzuziehen, da er sowohl mit dem Schweregrad der Emphysemerkrankung als auch der Atemwegsobstruktion der kleinen Bronchien korreliert [111].

Die Reversibilität der Atemflussstörung wird überprüft, indem die FEV1 10 Minuten nach Inhalation eines kurzwirksamen Bronchospasmolytikums gemessen wird. Grenzwerte für das Vorliegen einer nicht voll reversiblen Atemflussbehinderung sind laut GOLD -Kommittee der WHO eine postbronchodilatatorische FEV1< 80 % vom Soll in Kombination mit einer FEV1/ FVC Ratio (Verhältnis der Einsekundenkapazität zur forcierten Vitalkapazität) < 70 % [225].

Hier findet sich ein wesentlicher Unterschied zum Asthma bronchiale, der wohl wichtigsten Differentialdiagnose der COPD. Die COPD unterscheidet sich vom Asthma bronchiale durch eine fehlende oder mangelnde Reversibilität und Variabilität der Atemflusseinschränkung sowie durch einen chronisch progredienten Verlauf mit konsekutiver Verschlechterung der Lungenfunktion [179].
Laut jüngster Erkenntnisse geht man von einer nicht unbeträchtlichen Überlappung der Symptome beider Krankheitsbilder aus („overlap“), was darin begründet liegt, dass bei der COPD neben der fixierten Atemwegsobstruktion auch variable Komponenten der Funktionseinbuße zu beobachten sind [308]. Die ATS (American Thoracic Society) betont, daß es unmöglich sei, ein Asthma bronchiale mit nicht komplett rückläufiger Atemwegsobstruktion von einer partiell reversiblen COPD mit vorhandener Hyperreagibilität der Atemwege zu unterscheiden [8].
Allerdings beruht die Atemflussbehinderung bei der COPD nicht in erster Linie auf einem Bronchospasmus, also der plötzlichen Konstriktion der glatten Muskulatur in der Bronchialwand, sondern auf einem reduzierten Kaliber und einer verringerten Anzahl der kleinen Bronchien sowie einem im Ausmaß variablen Kollaps der peripheren Atemwege mit

gefangener Luft („air trapping“) durch den Verlust an elastischen Rückstellkräften. Diese Zusammenhänge werden häufig mit dem Begriff „small airways disease“ zusammengefasst [262, 264, 308, 310].

1.1.2. Klassifikation nach WHO/GOLD (Staging)

Idealerweise würde eine Schweregradeinteilung der COPD folgende konstituierende Grössen beeinhalten: das subjektive Empfinden der Atemnot, die Beeinträchtigung des Atemflusses und die Störung des Gasaustauschs [8]. Diese Faktoren sind in ihrer Ausprägung nicht unbedingt additiv, sie interagieren jedoch. Bislang existiert kein Verfahren, welches die Beziehung dieser Faktoren untereinander quantitativ bestimmen könnte.
Alle bisherigen Stagingsysteme orientieren sich in erster Linie an der Ausprägung der Lungenfunktionsstörung (gemessen anhand der FEV1), da die Abnahme dieses Parameters am besten mit den Mortalitäts- und Morbiditätsraten korreliert [8].

Die aktuellste Schweregradeinteilung der COPD durch das GOLD-Kommittee der WHO aus dem Jahre 2001 ist in der Tabelle 2 (siehe Methodenteil) übersichtlich veranschaulicht. Das Haupteinteilungskriterium ist auch hier die relative Einsekundenkapazität in Prozent vom Soll. Klinische Zeichen wie Husten, Luftnot und Auswurf gehen optional in die Stadieneinteilung mit ein. In höheren Schweregraden finden auch Blutgaswerte und klinische Zeichen der respiratorischen Insuffizienz Berücksichtigung.

1.1.3. Epidemiologie

Die COPD ist die häufigste chronische Erkrankung des Respirationssystems. Die konzentrierte Beschäftigung mit diesem Krankheitsbild, die unterschiedliche Fachgesellschaften und Gesundheitsorganisationen international seit etwa einem Jahrzehnt an den Tag legen, macht klar, welche Bedeutung dieser Erkrankung hinsichtlich der enormen sozioökonomischen Belastung und der steigenden Prävalenz- und Mortalitätsraten zukommen muß. COPD ist die einzige Todesursache, die weiterhin an Inzidenz zunimmt [330]. Ursachen dafür liegen einerseits in der Abnahme anderer Todesursachen, insbesondere der Herz- und

Kreislauferkrankungen in den Industriestaaten und der Infektionskrankheiten in den Entwicklungsländern. Erkrankungen des Respirationssystems verzeichnen mittlerweile eine 16-fach höhere Mortalitätsrate als die koronare Herzkrankheit. Andererseits ist weiterhin eine Zunahme des Zigarettenkonsums und der Umweltbelastung in den Indusrieländern zu beobachten [359].

1.1.3.1. Prävalenz

Epidemiologische Studien, die das Vorkommen respiratorischer Symptome untersuchen, zeigen, daß die COPD auf Platz 5 der bedeutsamsten globalen Gesundheitsprobleme rangiert [315]. Prävalenz und Morbidität werden jedoch grundsätzlich unterschätzt. Zum einen wird die Erkrankung üblicherweise erst diagnostiziert, wenn sie symptomatisch und damit bereits fortgeschritten ist. Oftmals wird die Diagnose COPD gar nicht erkannt [359]. Zum anderen beziehen sich vorhandene Prävalenzdaten auf alle Altersstufen, womit die betroffenen Hauptaltersgruppen oberhalb des 50. Lebensjahres unterbewertet sind [179]. Jenseits der fünften Lebensdekade sind etwa 10 % aller Männer und 5 % aller Frauen an chronischer Bronchitis erkrankt. Seit den 70 er Jahren ist zu beobachten, dass sich das Auftreten einer klinisch relevanten COPD in höhere Altersstufen verschiebt. Der Erkrankungsgipfel liegt im siebenten Lebensjahrzehnt [225].
Die Global Burden of Disease Study unter der Führung der WHO und der World Bank [208, 209] bezifferte die weltweite Prävalenz der COPD 1990 auf 9,34/1000 beim männlichen Geschlecht und 7,33/1000 bei den Frauen. Seither nimmt die Häufigkeit des Auftretens kontinuierlich zu. Im Jahr 2000 waren 52 Millionen Menschen weltweit an COPD erkrankt, davon 16,4 Millionen in den USA [357]. Die Prävalenzdaten in fünf europäischen Ländern lauten für 2001 wie folgt: 3,0 Millionen COPD-Kranke in Groß-Britannien, 2,7 Millionen in Deutschland, 2,6 Millionen in Italien, ebenso viele in Frankreich und 1,5 Millionen in Spanien [359].
Die WHO sagt für 2020 voraus, dass die COPD in ihrer Häufigkeit weltweit von Rang 12 auf Rang 5 ansteigen wird [225].

1.1.3.2. Mortalität und Morbidität

Die COPD ist eine der führenden Todesursachen und Ursachen für geminderte Lebensqualität weltweit. Die Weltbank schätzt, daß die COPD inzwischen für mehr als 29 Millionen DALYs (englisch: disability-adjusted life years= Summe aus verlorenenen Jahren aufgrund von frühzeitigem Tod und Lebensjahren mit Behinderung) bezogen auf die Gesamtbevölkerung verantwortlich ist. COPD rangierte 1990 auf Platz zwölf der Ursachen für verlorene DALYs weltweit und wird bereits 2020 auf Platz fünf hinter koronarer Herzkrankheit, Depression, Verkehrsunfällen und zerebrovaskulären Erkrankungen vorgerückt sein [208, 209].
Im Jahr 2000 starben weltweit 2,74 Millionen Menschen an einer COPD [315, 364]. Damit ist sie die vierthäufigste Todesursache [364] und wird bereits 2020 auf Platz drei vorgerückt sein [178].Die COPD ist die einzige Erkrankung, die in der Todesursachenstatistik weiter an Bedeutung zunimmt, wobei die krankheitsspezifischen Todesfolgen zahlenmäßig sogar unterschätzt werden [21]. Die altersangepasste Mortalitätsrate scheint sich unter den Männern zu stabilisieren. Bei den Frauen ist eine stetige Zunahme zu verzeichnen, was vermutlich den steigenden Zigarettenkonsum der weiblichen Bevölkerung wiederspiegelt [189, 329].
Unabhängig vom Rauchverhalten besteht eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen sozioökonomischem Status und Morbiditäts- sowie Mortalitätsraten [286], wobei diese Beziehung verschiedene Faktoren, die mit einem niedrigeren Lebensstandard verbunden sind, reflektieren kann. Dazu zählen beispielsweise Umweltbelastung oder Mangelernährung [244].
Neben dem Alter ist die FEV1 der beste Prädiktor für Mortalität [275].

1.1.3.3. Risikofaktor Rauchen

Weltweit geben Raucher für Zigaretten mehr als 300 Billionen US-Dollar pro Jahr aus [359].
Die WHO schätzt, dass 75 % der COPD- und Emphysemerkrankungen bei Patienten im Alter zwischen 35 und 69 Jahren dem Tabakkonsum zuzuschreiben sind [225].
Insbesondere Zentral- und Osteuropa sind Gebiete, die mit steigenden Morbiditäts- und Mortalitätsraten rechnen müssen. Dort ist ein Raucheranteil von bis zu 50 % bei den Männern und 30 % bei den Frauen zu beobachten. Die genannten Regionen sind für etwa 25 % aller raucherbezogenen Todesfälle pro Jahr verantwortlich. Allein in Russland werden 280.000 Todesfälle pro Jahr durch Rauchen verursacht, wobei 2/3 aller russischen Männer und 1/3 aller russischen Frauen rauchen [359]. Die Prävalenz der COPD korreliert mit der Höhe des

Zigarettenkonsums in verschiedenen Ländern [361].
Jüngste Studien fanden bei Frauen eine größere Empfindlichkeit gegenüber den schädigenden Einflüssen des Zigarettenrauchs als bei Männern, was im Hinblick auf den international steigenden Zigarettenkonsum in der weiblichen Bevölkerung auch künftig an Bedeutung gewinnen wird [356].

1.1.3.4. Wirtschaftliche Folgen

Die finanziellen Folgen der medizinischen Versorgung von COPD-Patienten stellen eine substantielle ökonomische Belastung nicht nur für Versicherungssysteme, sondern ganze Gesellschaften dar. Die Kosten werden weltweit auf 1.522 US-Dollar pro Kopf pro Jahr geschätzt. Das ist im Vergleich zum Asthma die dreifache Summe [359].
In den USA schlugen die wirtschaftlichen Folgen der COPD zwischen 1995 und 1999 mit insgesamt 30,4 Billionen US-Dollar zu Buche [362], pro Kopf werden die jährlichen Kosten auf 4119 US-Dollar beziffert, wobei der Hauptanteil der finanziellen Belastungen mit 2891 US-Dollar pro Patient auf die Behandlung im Krankenhaus entfallen [55]. Der COPD-Erkrankung werden in den Vereinigten Staaten pro Jahr etwa 500.000 Hospitalisationen zugeschrieben [285].
1996/97 beliefen sich die Gesamtkosten für COPD in Großbritannien auf 817,5 Millionen Englische Pfund, wobei allein für die Behandlung hospitalisierter Patienten ein Summe von 285,3 Millionen Pfund ermittelt werden konnte [120].
Für 1992 wurden in Großbritannien die Kosten für den Verbrauch von Antibiotika zur Behandlung von Infektionen des unteren Atemtraktes auf 47,2 Billionen Pfund beziffert [18]. Darüberhinaus wurde die Volkswirtschaft mit 25 Millionen verlorenen Arbeitstagen pro Jahr belastet [19].
Man erwartet, daß die finanziellen Belastungen, die COPD und Asthma bronchiale gemeinsam verursachen, sich in der nahen Zukunft um 60 Prozent steigern werden [23].
Die international angelegte Kostenanalysestudie des Confronting COPD Survey (2003) macht auf die Bedeutung der Prophylaxe von Exazerbationen und die Symptombehebung bei COPD-Patienten zur Kosteneinsparung aufmerksam [57].

1.1.4. Ätiologie

Für die Enstehung der COPD sind einerseits Umweltfaktoren verantwortlich, andererseits prädisponieren dem Patienten innewohnende Eigenschaften zu dieser Erkrankung. Umwelt- und Wirtsfaktoren interagieren häufig oder sind Teil eines multifaktoriellen Geschehens [8].

1.1.4.1. Umweltfaktoren

1.1.4.1.1. Rauchen

Der Hauptrisikofaktor Zigarettenrauchen ist für 80 bis 90 % aller COPD- Fälle verantwortlich [330], wobei eine direkte Dosiswirkungsbeziehung zwischen dem Ausmaß des Zigarettenkonsums und dem Verlust an Lungenfunktion (gemessen an der jährlichen Einbuße an absoluter Einsekundenkapazität FEV1 in Litern) besteht [48].
Raucher haben eine höhere Prävalenz respiratorischer Symptome, höhere jährliche Verlustraten an FEV1 und höhere Todesraten bei COPD-Erkrankung [225]. Bei Pfeifen- und Zigarrenrauchern findet man ebenfalls höhere Morbiditäts- und Mortalitätsraten , jedoch nicht so ausgeprägt wie bei Zigarettenrauchern [330]. Passivrauchen kann vermutlich aufgrund einer gesteigerten Belastung der Lunge mit inhalierten Partikeln und Gasen ebenfalls zur Entstehung einer COPD beitragen [174]. Bei Kindern, deren Eltern rauchen, konnte eine höhere Prävalenz an respiratorischen Symptomen und ein meßbares Defizit an Lungenfunktion nachgewiesen werden. Dies mag zu einer reduzierten maximal erreichbaren Lungenfunktion im Erwachsenenalter führen, sowie möglicherweise eine Hyperreagibilität der Atemwege hervorrufen [8]. Rauchen während einer Schwangerschaft beeinträchtigt das fetale Lungenwachstum und steigert somit das Risiko für die spätere Entwicklung einer COPD, zumal das Immunsystem des Kindes primär geschwächt wird [205].
Entscheidender Parameter neben der täglich gerauchten Anzahl an Zigaretten und der Dauer des Nikotinkonsums ist das Einstiegsalter zu Beginn des Zigarettenabusus [8]. Bei Vorliegen einer chronischen Bronchitis bedeutet fortgesetztes Rauchen einen raschen Funktionsverlust der Lunge und ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Entsprechend kann eine Nikotinkarenz über zwei Jahre hinaus den jährlichen Abfall der Einsekundenkapazität FEV1 abfangen und damit das kontinuierliche Fortschreiten der Erkrankung aufhalten. Dies gilt einschränkend für Raucher, die eine noch gute Lungenfunktion als Ausgangsbedingung

aufweisen [12, 50, 301].
Dennoch entwickeln nur etwa 15 Prozent der Raucher eine chronische Bronchitis, ein noch geringerer Prozentsatz eine klinisch relevante COPD [302, 276]. Dies führt zu dem Schluß, dass andere Faktoren vorhanden sein müssen, die ein Individuum zu einem „empfindlichen“ Raucher mit einer zwei-bis fünffach beschleunigten Einbuße an Lungenfunktion (bei einer normalen, altersangepassten Verlustrate von 15-30 ml FEV1 jährlich) werden lassen [112].

1.1.4.1.2. Berufliche Belastung durch Stäube und Chemikalien

Bei ausreichend hoher Intensität und Dauer der Exposition gegenüber Stäuben, Dämpfen und anderen Irritantien besteht ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer COPD, welches durch zusätzlichen Zigarettenkonsum noch gesteigert wird [159]. Dabei stehen Schwefeldioxide und andere Schwefelpartikel sowie Cadmium im Vordergrund [21]. In bereits vorgeschädigten Atemwegen wird eine bronchiale Hyperreagibilität durch eine berufliche Belastung mit oben genannten Agenzien begünstigt [225].

1.1.4.1.3. Umweltverschmutzung und Innenraumbelastung

Die Rolle der Luftverschmutzung spielt in entwickelten Staaten im Vergleich zum Tabakkonsum eine untergeordnete Rolle. In Entwicklungsländern ist die Außen- und Innenraumbelastung durch Schmutzpartikel ausgeprägter und vermag eine kritische Schwelle zu überschreiten, oberhalb derer das Risiko für eine COPD-Erkrankung wächst [57]. Insbesondere das Kochen und Heizen mit Öl oder Holz in unbelüfteten Räumen ist durch zahlreiche Studien als Risikofaktor etabliert. Davon sind überwiegend Frauen betroffen [32, 72, 232].

1.1.4.1.4. Bakterielle Infektionen

Bakterien wird eine vielfältige Beteiligung an der Ätiologie, Pathogenese und am klinischen Verlauf der COPD zugeschrieben [207]. Dennoch war die Bedeutung der bakteriellen Infektion als Auslösefaktor der COPD über viele Jahrzehnte Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Vorstellungen aus den 50er und 60er Jahren, die als „Britische Hypothese“ bekannt wurden, schrieben der bakteriellen Infektion neben der Schleimhypersekretion eine dominierende Rolle bei der Enstehung der COPD zu [197, 319].

Studien aus den 70er und 80er Jahren untersuchten unterschiedliche Bakterienkonzentrationen während der stabilen und der akuten Phase der Erkrankung. Sie sahen im Nachweis von Bakterien während einer AECB lediglich ein „Epiphänomen“ einer bereits bestehenden Kolonisierung der Atemwege [89, 197, 213, 319].

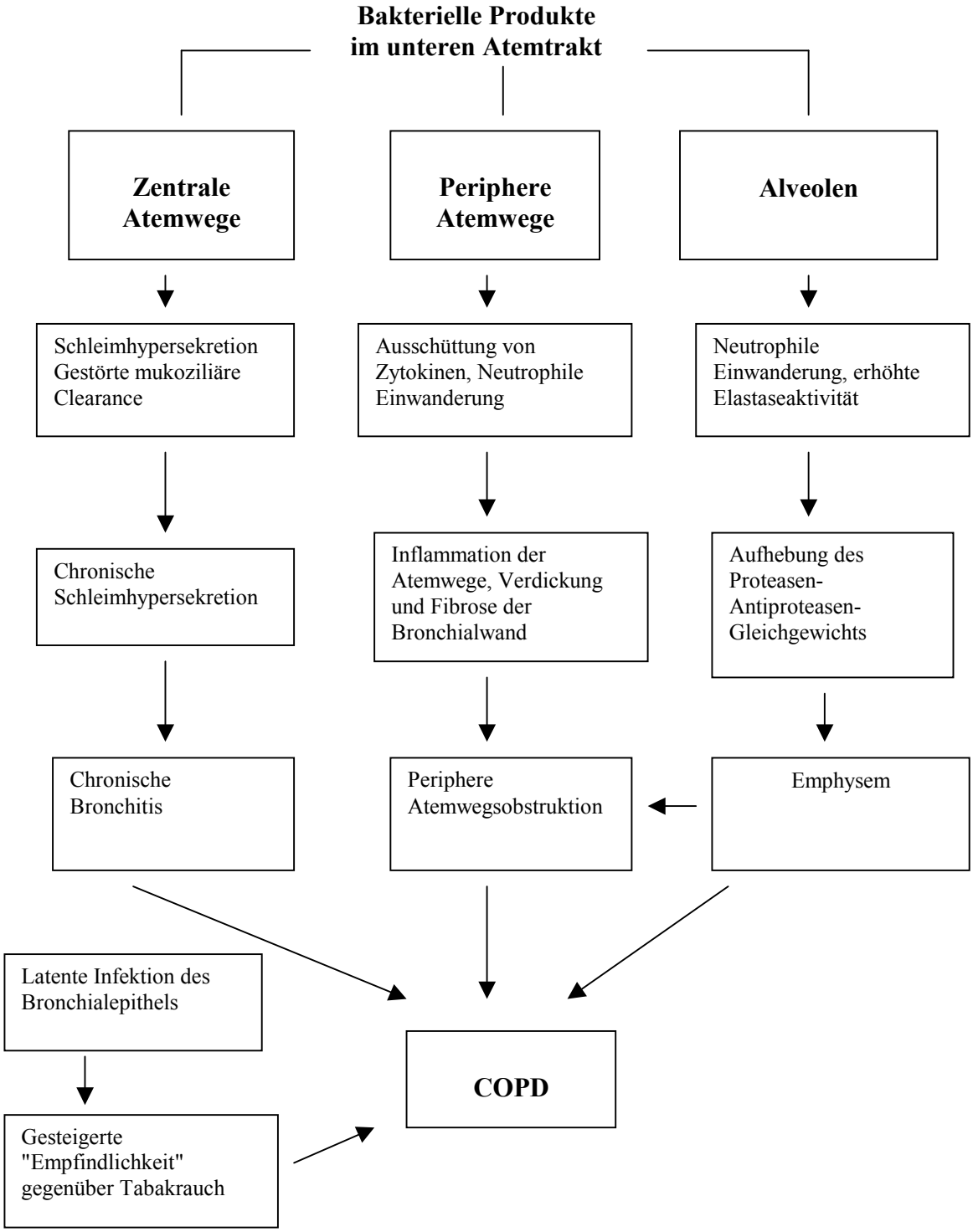
Moderne Untersuchungstechniken bringen heute genauere Erkenntnisse über die Mechanismen der bakteriellen Ätiologie. So ermöglicht die fiberbronchoskopische Lungenspiegelung präzisere Aussagen über die quantitative Beteiligung von Bakterien und neueste molekularbiologische Methoden [113, 278, 279] sowie Messungen der Atemwegsinflammation [162, 297] geben einen detaillierten Einblick in die Funktionsweise von Bakterien.

Zusammenfassend beschreiben Sethi und Murphy (2001) in einem review fünf mögliche Wege, auf denen Bakterien an der Entstehung und am Verlauf der COPD mitwirken [279]:

(1) Kindliche Infektionen des unteren Atemtraktes führen zu einem eingeschränkten Lungenwachstum.
(2) Bakterien verursachen einen Großteil akuter Verschlechterungen der COPD und beeinflussen damit die krankheitsspezifische Morbidität und Mortalität.
(3) Die chronische bakterielle Kolonisation amplifiziert die inflammatorische Antwort und trägt damit zum Fortschreiten der Obstruktion bei („vicious circle “-Hypothese, siehe unten).
(4) Bakterien persistieren im Lungengewebe, verändern die Immunantwort auf schädigende Reize wie Zigarettenrauch oder induzieren eine chronische Entzündung.
(5) Bakterien induzieren eine bronchiale Hyperreagibilität und rufen dadurch eine eosinophile Entzündungsreaktion hervor.

Eine übersichtliche Darstellung der infektiös induzierten Lungenschädigung in der Pathogenese der COPD ist einer Arbeit von Sethi *et al*. (2000 b) [277] entnommen und in der folgenden Abbildung dargestellt.

Abbildung 1: Infektbedingte Lungenschädigung in der Pathologie der COPD, nach Sethi *et al*. [277]



1.1.4.1.5. Kindliche respiratorische Infektionen

Mehrere Studien berichten eine Lungenfunktionseinbuße mit reduzierter FEV1 und teilweise auch reduzierter FVC unter Erwachsenen, die in den ersten 14 Lebensjahren eine Infektion des unteren Atemtraktes durchlitten haben [153, 282, 283]. Dabei war allerdings nicht die obstruktive Komponente vorherrschend, was sich in einer fortbestehenden normalen FEV1/FVC-Ratio äußerte [276].
Bisher ist nicht geklärt, ob die Infektion im Zusammenhang mit anderen Faktoren, welche mit einer COPD assoziiert sind, zu sehen ist, beispielsweise als Folge eines geringen Geburtsgewichts.
Die reduzierte FEV1 war laut Studienergebnissen mit der klinischen Erscheinung kleiner Lungen verbunden, was für eine gestörte postnatale Lungenreifung spricht [20]. Aufgrund dieser Beobachtung ist davon auszugehen, dass die kindliche Infektion in die vulnerable Phase des Lungenwachstums, also in die ersten zwei Lebensjahre fallen muß [276].
Alternativ existiert die Vorstellung, dass ein genetischer Faktor sowohl die kindliche Atemwegsinfektion als auch die FEV1-Abnahme im Erwachsenenalter begünstigt [278].

Hinsichtlich der infektiösen Ätiologie wurde in den oben genannten Studien [153, 282, 283] keine Aussage über eine bestimmte Bakteriologie gemacht. Andere Studien, beispielsweise von Vuori *et al.* (1998), fanden als häufigste Erreger kindlicher Pneumonien *S. pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* [338].
Als virale Verursacher werden hauptsächlich das RS-Virus (respiratory syncytial virus) und das Adenovirus genannt [14].
Beim Adenovirus geht man davon aus, dass es in der Lage ist, bestimmte Wirtsgene zu amplifizieren, welche ebenfalls bei der Zigarettenrauch-induzierten Inflammation der Atemwege eine Rolle spielen. Interessanterweise können Adenoviren in den Atemwegen von COPD-Patienten persistieren und dort eine latente Infektion unterhalten [135].
Das RS-Virus scheint ebenfalls am Entzündungsprozeß beteiligt zu sein. Es wird häufig bei kindlicher Bronchiolitis gefunden und stimuliert T-Helferzellen zu einer inflammatorischen Immunantwort [135].

1.1.4.2. Wirtsfaktoren

1.1.4.2.1. Genetische Faktoren

Es wird vermutet, dass genetische Faktoren das individuelle Risiko eines Rauchers, an einer klinisch signifikanten COPD zu erkranken, modulieren können [225].
Beispielsweise existieren unterschiedliche Prävalenzdaten für Menschen verschiedener ethnischer Abstammung. So entwickeln nur fünf Prozent der asiatischen Raucher gegenüber 15 Prozent der weißen Raucher eine COPD. [21]. Erkenntnisse aus Familienstudien zur „early-onset"-COPD belegen eine klare genetische Prädisposition. Der vererbte Mangel des Proteaseinhibitors Alpha-1-Antitrypsin (PIZZ) mit Alpha-1-Antitrypsinkonzentrationen unter zehn Prozent des Normalwertes führt zur Ausbildung eines frühen panlobulären Emphysems sowie einer Lungenfunktionseinbuße bei jungen Rauchern und Nichtrauchern, obgleich der Konsum von Zigaretten das Risiko deutlich erhöht [289]. Allerdings konnte für andere genetische Varianten dieses Mangels keine klare Korrelation zu einem erhöhten Risiko der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung festgestellt werden [185]. Darüberhinaus leiden weniger als ein Prozent der COPD-Patienten an Alpha-1-Antitrypsinmangel [8].

Es müssen also andere genetische Faktoren eine entscheidendere Rolle spielen. Neuere Untersuchungen gehen davon aus, dass ein genetischer Polymorphismus im Bereich der Proteasen-/ Antiproteasenfunktion für die „Empfindlichkeit" eines Rauchers, eine klinisch relevante COPD mit Atemflußbehinderung zu entwickeln, verantwortlich gemacht werden kann [267].
Andere Studien berichten über einen Zusammenhang zwischen der Entstehung der COPD und einer erhöhten Produktion von Tumornekrosefaktor-alpha, hervorgerufen durch einen Polymorphismus in der Promoterregion des TNF-alpha-Gens. Huang und Mitarbeiter (1997) fanden bestätigend ein zehnfach erhöhtes Erkrankungsrisiko für COPD bei einer taiwanesischen Population mit diesem Gendefekt [140].
Hingegen konnten Higham *et al*.(2000) in einer Untersuchung an einem britischen Patientenkollektiv diese These nicht stützen [129].
Andere Genpolymorphismen, die im Zusammenhang mit der Entstehung der COPD untersucht werden, betreffen den Serinproteaseinhibitor Alpha-1-Chymotrypsin (ACT). Dieser ist Inhibitor des Kathepsin G, einer Protease, die von neutrophilen Granulozyten ausgeschüttet wird [237]. Weiterhin ist das Gen der mikrosomalen Epoxidhydrolase

(mEPHX) von Bedeutung, die im Metabolismus der Epoxide eine Rolle spielt, welche wiederum Bestandteil der im Zigarettenrauch befindlichen schädlichen Oxidantien sind [292]. Der CFTR (englisch: cystic fibrosis transmembrane regulator) ist laut Luisetti *et* Pignatti (1997) ein weiterer Faktor, der mit der Ätiologie der COPD verbunden ist [180]. *MUC 5AC* ist ein Gen, das die Zusammensetzung von Mukus (Schleim) kodiert. Zigarettenrauch fördert die Expression dieses Gens, teilweise vermittelt durch Rezeptoren des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF) [149]. Die Identifizierung anderer Gene, die an der Entstehung der COPD beteiligt sein könnten, steht noch aus [225].

1.1.4.2.2. Atopie und bronchiale Hyperreagibilität

Die Rolle des Asthma bronchiale und der bronchialen Hyperreagibilität im Zusammenhang mit der Entstehung der COPD sind bisher nicht vollständig geklärt. Atopie, erhöhte Serum-IgE-Konzentrationen und eine Bluteosinophilie konnten nicht eindeutig als Risikofaktoren ausgemacht werden [137].
Hingegen zeigten die Autoren der Lung Health Study, dass eine verstärkte Antwort auf eine Metacholinprovokation im Sinne einer bronchialen Hyperreagibilität als Prädiktor einer beschleunigten FEV1-Abnahme über einen Zeitraum von fünf Jahren gewertet werden kann [322]. Die Disposition zur bronchialen Hyperreagibilität, also einer überschießenden Verengung der Bronchien auf einen verabreichten Stimulus, ist vererblich. Die unspezifische bronchiale Hyperreagibilität kann als weiterer möglicher, vom Raucherstatus unabhängiger Risikofaktor der COPD gelten [219].

1.1.5. Pathophysiologie

Die chronisch obstruktive Atemwegserkrankung ist in aller Regel eine Kombination dreier sich überschneidender pathologischer Verhältnisse [149]:

(1) chronische Bronchitis mit vermehrter Schleimproduktion
(2) chronische Bronchiolitis ("small airways disease")
(3) Emphysem,

wobei der relative Anteil von Emphysem oder obstruktiver Bronchitis innerhalb eines Individuums variiert [21]. Die Heterogenität des Krankheitsbildes COPD bringt es mit sich, dass an ihrer Entstehung verschiedene Mechanismen ursächlich beteiligt sind.

Der gesamte Tracheobronchialbaum ist schädigenden Einflüssen ausgesetzt. Betroffene Strukturen sind einerseits die Atemwege, wobei bezüglich der pathophysiologischen Vorgänge zwischen zentralen, knorpelhaltigen Bronchien (Durchmesser > 2 mm) und peripheren, membranösen Bronchien (Durchmesser < 2 mm) zu unterscheiden ist. Zum anderen sind Lungengefäße und das Lungenparenchym selbst betroffen. Alle Strukturen werden direkt oder indirekt geschädigt oder zerstört und sind darüber hinaus durch eine chronische Entzündung gekennzeichnet [225].

1.1.5.1. „Small airways disease“

Das pathologische Korrelat der chronischen Bronchitis ist neben der Entzündung der Schleimhaut eine Hypertrophie der Schleimdrüsen in den zentralen Bronchien. Diese trägt aber nicht maßgeblich zu einer ausgeprägten Atemflussbehinderung bei und die vermehrte Schleimproduktion ist nur schwach mit dem Fortschreiten der Obstruktion assoziiert [111].

Hingegen ist die Entzündung der kleinen, membranösen Bronchien ("small airways") hauptverantwortlich für die Atemflussbehinderung, insbesondere bei leicht-bis mittelgradiger COPD. Dabei führt die begleitende Fibrose zu Narbenbildung mit Bronchusdeformierung und Einengung des Lumens und mündet in eine meist fixierte Atemwegsobstruktion [8, 354].

Zusätzliche Faktoren, die den Atemfluß in den Bronchien limitieren, sind eine Hypertrophie der glatten Muskulatur, die eine Verdickung der Bronchialwand und damit eine Kalibereinengung des Bronchuslumen verursacht [64], sowie eine Metaplasie der Goblet Zellen mit Schleimhypersekretion und Okklusion der Atemwege [264].
Die Oberflächenspannung der kleinsten Bronchien wird durch die Veränderung der Flüssigkeit auf der Epitheloberfläche, die aus den Goblet Zellen stammt, reduziert, was zu einer Bronchusinstabilität führt und damit einen Kollaps der kleinen Atemwege bewirkt [264, 265].

1.1.5.2. Emphysem (Proteasen-Antiproteasen-Dysbalance)

Parallel zu den Vorgängen in der Bronchusperipherie spielt das Emphysem eine wichtige pathogenetische Rolle bei der Atemwegsobstruktion, überwiegend bei fortgeschrittener Erkrankung. Der zugrundeliegende Mechanismus beruht in einem Verlust elastischer Kräfte durch Zerstörung von Lungenparenchym und den Alveolen benachbarter Strukturen mit einer Zunahme der Ausatemwiderstände (Erhöhung der Resistance) in den kleinsten Atemwegen. Das Emphysem führt schliesslich zu einer vermindertern Gasaustauschfläche [296].

Das elastolytische Geschehen beruht auf einem Ungleichgewicht zwischen eiweißspaltenden, die Matrix schädigenden Enzymen und antiproteolytischer Schutzmechanismen („Proteasen-Antiproteasen-Dysbalance"-Hypothese) [275].
Als natürlich vorkommende Inhibitoren im Respirationstrakt spielen dabei Alpha-1-Antitrypsin sowie der sekretorische Leukozytenprotease-Inhibitor (SLPI) die wichtigste Rolle. Ihre protektive Aktivität ist gegenüber der vermehrt durch stimulierte Makrophagen und Monozyten ausgeschütteten proteolytischen Substanzen (Leukozytenprotease, Proteinase 3, Cysteinproteinase, Matrix-Metalloproteasen, Plasminogenaktivatoren) nicht mehr effektiv [265].

Im Endstadium der COPD findet man häufig eine pulmonale Hypertonie, deren Mechanismus nicht hinreichend geklärt ist. Lange Zeit sah man diese Erscheinung als Folge einer durch Sauerstoffmangel bedingten Vasokonstriktion in der Lungenstrohmbahn. Die unzureichende Reversibilität nach Behandlung ließ jedoch Fragen offen [265]. Heute geht man von einer Beteiligung inflammatorischer Mechanismen in den Pulmonalgefäßen mit Reparaturvorgängen und Narbenbildung ("remodeling") aus, die, ähnlich wie in den Bronchiolen, zu einer Kalibereinengung der Gefäße führen können[124, 230].

1.1.5.3. Direkte oxidative Schädigung

Ein dritter pathogenetischer Mechanismus neben der "small airways-disease" und der „Proteasen-Antiproteasen-Dysbalance" ist die direkte oxidative Schädigung des Respirationstraktes, vorwiegend durch Inhaltsstoffe des Zigarettenrauchs [252, 246]. Oxidantien führen zur Zerstörung von elastischen Fasern und hemmen deren Reparationsprozesse [306]. Weiterhin inaktivieren Oxidantien das Alpha-1-Antitrypsin und

den Inhibitor der sekretorischen Leukozytenprotease SLPI und tragen so zur Imbalance des Proteasen-Antiproteasen-Gleichgewichts bei.
Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Belastung durch Oxidantien zur Aktivierung von Epithelzellen und Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine führen kann [222, 361].
Auch eine Zunahme der Sequestration neutrophiler Zellen ins Kapillarsystem der Lunge wurde einer oxidativen Wirkung zugeschrieben [274].
Eine indirekte Bestätigung der Hypothese, daß Oxidantien an der Entstehung der COPD beteiligt seien, erbrachten Britton *et al*. (1995) in einer Studie über antioxidantienhaltige Ernährung, die dem Fortschreiten des FEV1-Verlusts entgegenwirken konnte [41].
Indirekt wirken Oxidantien auf genetischer Ebene fördernd auf die Produktion von TNF-alpha, IL-8 und anderer proinflammatorischer Substanzen [21].
Polymorphismen antioxidativer Gene waren im Vergleich zu gesunden Kollektiven häufiger mit einer COPD-Erkrankung assoziiert [292].

1.1.5.4. Inflammation

1.1.5.4.1. Pathophysiologie der Inflammation

Inflammation ist die entzündliche Antwort auf einen schädigenden Reiz und üblicherweise mit einem unterschiedlich ausgeprägten Funktionsverlust des Gewebes verbunden [149].
Auch im Bereich der Bronchialschleimhaut spielen sich die typischen Prozesse einer Entzündungsreaktion mit gesteigerter Durchblutung des betroffenen Areals, erhöhter Kapillarpermeabilität und vermehrter Transsudation durch die Gefäßwände ab, wodurch ein interstitielles Ödem entsteht. Daneben ist sie gekennzeichnet durch die Einwanderung von Entzündungszellen, überwiegend neutrophiler Granulozyten. Im Mukosagewebe des Respirationstrakts findet man zusätzlich häufig einen Verlust an oberflächlichen Epithelzellen sowie eine vermehrte Schleimsekretion.
Dabei ist die akute Form der Inflammation nur von kurzer Dauer. Diese an sich physiologischen Abwehrmechanismen, die unter normalen Umständen schnell rückläufig sind, persistieren unter dem chronischen Einfluß reizender Substanzen wie Zigarettenrauch oder verschmutzter Partikel aus der Atmosphäre und verwandeln sich dabei in schädigende, andauernde Entzündungsvorgänge der Bronchien und des Lungenparenchyms [130, 133, 262, 265, 266, 308, 311].

Die primär neutrophile Infiltration verändert sich im chronischen Verlauf zu einer durch Lymphozyten, Makrophagen und Monozyten beherrschten Szenerie [266].
Bislang sind die genauen Mechanismen der Induktion und Regulierung der chronischen Inflammation noch nicht hinreichend verstanden. Einen Erklärungsansatz bietet die Hypothese, dass ein fehlerhaft programmierter Zelltod (Apoptosis) oder veränderte Kontrollmechanismen bei der Zytolyse von ätiologischer Bedeutung seien [21]. Den Entzündungsmediatoren TNF-alpha und IL-6 konnte zumindest *in vitro* eine Induktion der Apoptose nachgewiesen werden [3, 123, 309].

1.1.5.4.2. Auslösende Mechanismen der Inflammation

Wie bei vielen chronischen Erkrankungen kann der eigentliche Beginn einer COPD nicht sicher determiniert werden.
Es lassen sich bereits strukturelle und zelluläre Veränderungen in der Lunge von Rauchern mit noch normaler Lungenfunktion feststellen, was bedeutet, dass Zigarettenrauch die Atemwege schädigt, bevor sich eine Atemflussbehinderung manifestiert [265]. Der Übergang in eine klinisch relevante COPD scheint fließend zu sein.
Der Hauptrisikofaktor Zigarettenrauch löst eine Entzündungsreaktion in der Schleimhaut des kompletten Tracheobronchialbaumes aus, wobei strukturelle Veränderungen der peripheren Bronchien im Vordergrund stehen.
Was die Vorgänge auf zellulärer Ebene betrifft, fanden Hogg und Mitarbeiter bereits1968 heraus, dass die distalen Atemwege bei Rauchern eine erhöhte Abwehraktivität aufweisen [136]. Frühe Läsionen in der dortigen Schleimhaut umfassen eine Infiltration mit inflammatorischen Zellen, überwiegend Monozyten und Makrophagen, ohne bereits Zeichen einer relevanten Gewebezerstörung oder Fibrose aufzuweisen. Diesen Zustand betrachtete man als noch reversibel [261, 265].
Neutrophile Granulozyten und Alveolarmakrophagen waren dann die ersten Entzündungszellen, die mit der Pathogenese der COPD, insbesondere des Emphysems, sicher in Verbindung gebracht wurden [64, 65, 143]. Beide Zellarten produzieren proteolytische Enzyme (Neutrophilen-Elastase, Kathepsine, Matrix-Metalloproteinasen) mit der Fähigkeit, Lungenparenchym zu zerstören [65].
Später konnte auch den T-Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten ein schädigendes Potential nachgewiesen werden [22, 78, 170, 264]. Dabei fanden einige Autoren eine

Abhängigkeit zwischen der Intensität des Zigarettenkonsums und dem Anstieg der Zellzahl von CD3+-, CD4+-, und CD8+-Lymphozyten ab einer Schwelle von etwa 25 Packyears [170, 187, 263].

1.1.5.4.3. Inflammatorisches Profil und beteiligte Zellen

Das mangelnde Ansprechen von COPD-Patienten auf die Inhalation von antiinflammatorisch wirksamen Kortikosteroiden wirft neue Fragen bezüglich der Art der chronischen Entzündung auf, insbesondere in Abgrenzung zum Asthma bronchiale, wo gute Erfolge mit inhalativen Steroiden zu verzeichnen sind.
Bisherige Studien machen in diesem Zusammenhang auf das unterschiedliche anteilmäßige Vorkommen inflammatorischer Zellen bei raucherinduzierter COPD im Vergleich zum Asthma bronchiale bei Nichtrauchern aufmerksam.
Bei „empfindlichen“ Rauchern imponieren CD8+-Lymphozyten (zytotoxische T-Lymphozyten), CD68+-Zellen (Monozyten/Makrophagen) und Neutrophile. Dabei ist die Anzahl neutrophiler Zellen positiv korreliert mit höheren Schweregraden der COPD und einer steigenden Funktionseinbuße der Lunge [301, 303]. Allerdings herrscht noch immer keine Klarheit über den Zusammenhang zwischen Inflammationsvorgängen der Atemwege und dem beschleunigten Verlust an FEV1 bei „sensiblen“ Rauchern.
Es ist bekannt, dass CD8+-Lymphozyten verschiedene zytolytische Substanzen und proinflammatorische Zytokine produzieren, darunter IL-4, IL-5 und TNF-alpha. Sie sind in der Lage, Epithelien der Alveolarwände zu zerstören und spielen möglicherweise eine zentrale Rolle im fehlgesteuerten Zelltod (Apoptosis) [176].
In der Funktion der Zytolyse kooperieren T-Lymphozyten mit den Alveolarmakrophagen, welche als frühe Marker bei Bronchiolitis und Alveolitis bei jungen Rauchern nachgewiesen werden konnten [262]. Die Makrophagen scheinen einen kritischen Part bei der Pathogenese der COPD zu übernehmen, da sie in fünf- bis zehnfach erhöhter Konzentration an geschädigtem Epithel lokalisiert sind und die Fähigkeit besitzen, Faktoren wie IL-8 und Leukotrien B4 auszuschütten, die wiederum Neutrophile rekrutieren können [284].
Aktuell erfährt die Matrix-Metalloprotease, die von Makrophagen und Neutrophilen sezerniert wird, große Aufmerksamkeit aufgrund ihres elastolytischen Potentials in der Pathogenese des Emphysems [21, 284].
Bisher bestehen nur unzureichende Kenntnisse darüber, ob die lokale Ausbreitung der

Inflammationsvorgänge und die Quantität beteiligter Zellen durch bislang verwendete Untersuchungstechniken korrekt erfaßt werden. Zu berücksichtigen ist dabei beispielsweise, dass die in neueren Studien häufig angewendete fiberbronchoskopische Untersuchung nur proximale Bronchien erreicht und für die Probengewinnung aus den kleinen Bronchiolen praktisch kein direkter Zugang besteht.

1.1.5.4.4. Wirkungen der Neutrophilen-Elastase

Um den Pathomechanismus der neutrophilen Inflammation bei der COPD besser zu verstehen, soll die Wirkung neutrophiler Zellen auf die Atemwege näher beleuchtet werden. Neutrophile schütten neben anderen Proteasen ein Enzym, die sogenannte Neutrophilen-Elastase (NE) aus, die an der Zerstörung der Alveolarwände beteiligt ist und somit eine zentrale Substanz bei der Emphysempathogenese darstellt.
Im Rahmen der chronischen Bronchitis induziert die NE eine Schleimdrüsenhyperplasie mit Schleimhypersekretion und beeinträchtigt gleichzeitig die Zilien in ihrer mukoziliären Reinigungsfunktion [21, 310]. Zusätzlich weist die Neutrophilen-Elastase einen direkt epithelschädigenden Effekt auf, inaktiviert Immunglobuline und zerstört die Opsonophagozytose-Rezeptoren auf neutrophilen Granulozyten.
Diese Eigenschaften führen zu einer Schwächung der lokalen Wirtsabwehr, wodurch die Ansiedelung von Bakterien im Atemtrakt begünstigt wird [308]. Darüberhinaus beteiligen sich Neutrophile an der Produktion von ICAM-1, einem Adhäsinmolekül, welches neben E-Selektin nachweislich eine Bedeutung bei der bakteriellen Besiedelung und damit an der Entstehung der COPD hat [184].

Die Akkumulation neutrophiler Zellen im Innern des Bronchus basiert möglicherweise auf einer Imbalance zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen. Takahanashi *et al*. (1999) berichten über ein reduziertes Vorkommen des entzündungshemmenden IL-10 bei Rauchern mit COPD [320], wohingegen IL-8, ein Mediator, der die Chemotaxis neutrophiler Zellen fördert, erhöht ist. Dies gilt auch für TNF-alpha, das in der Lage ist, Adhäsinmoleküle zu aktivieren [160]. Die Hochregulation von Adhäsinmolekülen auf submukösen Gefäßen und auf Bronchialepithel spricht dafür, dass neutrophile Granulozyten aus der Blutzirkulation rekrutiert werden und auf ihrem Weg ins Bronchuslumen epitheliales Gewebe durchwandern können [160, 265].

1.1.5.4.5. Inflammation und Emphysem

Kim *et al*. (1991) untersuchten den Zusammenhang von Inflammation und Emphysem und zeigten bei Rauchern mit verschiedenen Formen des Emphysems unterschiedliche Erscheinungsbilder der Entzündung. Die Autoren konnten beispielsweise bei Patienten mit zentrolobulärem Emphysem eine schwerwiegendere chronische Entzündung nachweisen als bei panlobulären Emphysematikern. Auch die Reparaturmechanismen der Atemwege ("remodeling") fielen je nach Art des Emphysems unterschiedlich aus [164].
Finkelstein und Mitarbeiter (1995) zeigten eine Korrelation zwischen der Anzahl von CD3+-Lymphozyten pro qmm und der Bronchialwanddicke. Bei zentrolobulärem Emphysem war diese ausgeprägter als beim panlobulären Emphysem oder bei Nichtrauchern [97].
Eine variable Anzahl von Eosinophilen (0 – 217 / qmm) fanden Lams *et al*. (1998) in der Mukosa der peripheren Bronchien bei Rauchern im Gegensatz zu Nichtrauchern [170].
Die große Varianz der Zellzahl eosinophiler Granulozyten reflektiert möglicherweise die unterschiedliche „Empfindlichkeit“ von Rauchern, eine COPD zu entwickeln. Dabei mag die unterschiedliche Reaktivität der Atemwege von COPD-Patienten der Schlüsselfaktor eines jeweils individuellen inflammatorischen Profils darstellen [65].

1.2. Akute Exazerbation der COPD (AECOPD)

1.2.1. Definition und Klinik

Der konstante Verlauf einer COPD mit Symptomarmut oder Symptomfreiheit (stabile COPD) kann durch plötzlich eintretende akute Krankheitsschübe (akute Exazerbationen) unterbrochen werden.
Die akute Exazerbation (AECOPD) wird klinisch definiert als vorübergehender Krankheitszustand, der charakterisiert ist durch eine Verschlechterung respiratorischer Symptome mit Zunahme von Husten und Dyspnoe sowie vermehrter Sputummenge und/oder Sputumpurulenz [13, 213, 315].
Als Begleitsymptome können Kurzatmigkeit, ein Engegefühl in der Brust und Fieber auftreten. Oftmals sind die Patienten durch unspezifische klinische Erscheinungen wie Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Tagesmüdigkeit bis hin zu Verwirrtheit und Depression zusätzlich beeinträchtigt [8, 225, 315].
Akute Exazerbationen haben nachweislich eine deutliche Einbuße an Lebensqualität zur Folge [272], die nicht nur auf der Bewältigung der klinischen Symptome basiert. Die Verrichtungen des täglichen Lebens sind erschwert und Patienten fühlen sich aufgrund der Unvorhersehbarkeit akuter Krankheitsschübe in ihren sozialen Kontakten oftmals eingeschränkt. Teilweise leiden Patienten unter Angstzuständen und sind emotional verändert [212].
Akute Schübe sind generell gekennzeichnet durch einen Verlust an Atemreserven mit verstärkter Hypoxämie und Hyperkapnie [13, 256]. Dabei basiert der Anstieg des Kohlendioxids im Blut eher auf Inhomogenitäten der Ventilation und Perfusion, begleitet von einer erhöhten Totraumventilation, als auf einer alveolären Hypoventilation [315].
Funktionell geht die akute Exazerbation der COPD mit einer reduzierten FEV1 und der Verschlechterung anderer obstruktiver Parameter einher. Neuere Erkenntnisse besagen, dass Exazerbationen über lange Zeit betrachtet am Abbau der Lungenfunktion [156] und damit am langfristigen Fortschreiten der Grunderkrankung beteiligt seien.
Laut WHO treten akute Exazerbationen zahlenmäßig häufiger im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf [225], insbesondere ab einer FEV1< 50 % vom Soll, teilweise mit lebensbedrohlichem Ausmaß ab einer FEV1 < 30 % vom Soll [225]. Andere Autoren sprechen von regulär wiederkehrenden Exazerbationen mit durchschnittlich 2,4 bis 3 Episoden pro Jahr [272, 273].

1.2.2. Klassifikation

Der Schweregrad einer akuten Exazerbation wird nach der Klassifikation nach Anthonisen aus dem Jahre 1987 anhand klinischer Zeichen gefasst. Definitionsgemäß gelten die Zunahme der Sputummenge und –purulenz sowie vermehrte Luftnot als Kardinalsymptome [13].
Eine „Typ-1-Exazerbation“ liegt vor, wenn alle drei Symptome vorhanden sind, eine „Typ-2-Exazerbation“, wenn zwei der drei Symptome vorliegen und eine „Typ-3-Exazerbation“, wenn eines der Symptome mit mindestens einem der folgenden klinischen Zeichen vergesellschaftet ist:
(1) Infektion der oberen Luftwege innerhalb der letzten 5 Tage
(2) Fieber ohne andere Ursache
(3) vermehrte Kurzatmigkeit
(4) vermehrter Husten
(5) Zunahme der Atemfrequenz oder der Pulsrate
Die Charakteristika der drei Exazerbationstypen sind unter dem Begriff „Winnipeg Criteria“ bekannt.
Das Spektrum an Schweregraden ist entsprechend weit und je nach Ausmaß der zugrundeliegenden Atemwegsobstruktion und Ausprägung des Emphysems variabel [346].

1.2.3. Epidemiologie

Aktive Raucher weisen eine höhere Frequenz an Exazerbationen auf als Nichtraucher. Nikotinkarenz kann die Exazerbationsrate um etwa ein Drittel minimieren [156]. Akute Exazerbationen gehen einher mit erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten [190].
Eine Studie über Sterblichkeit an 1016 Patienten, die wegen einer AECOPD hospitalisiert waren (davon 50 % intensivpflichtig), zeigte, daß 11 % der Patienten noch im Krankenhaus verstarben, 33 % innerhalb eines halben Jahres und 43 % innerhalb des ersten Jahres. Von den Patienten, die überlebten, wurden 50 % innerhalb eines Zeitraumes von 6 Monaten nach Entlassung erneut stationär aufgenommen [61].
Die Schwere einer Exazerbation einschließlich früher Rückfallquoten wird durch die Anzahl vorausgehender Exazerbationen (> 4/ Jahr), kardiopulmonale Komorbidität und Lebensalter (> 65 Jahre) negativ beeinflusst [18, 81].

1.2.4. Ätiologie

Die Ursachen der akuten Exazerbation sind vielfältig. Bei schweren Krankheitsschüben kann in etwa einem Drittel der Fälle kein Auslöser identifiziert werden [21]. Man unterscheidet üblicherweise infektiöse von nicht infektiösen Ursachen.
In etwa 50-80 % der Fälle soll der akuten Verschlechterung der COPD eine Infektion zugrunde liegen [277, 279].
Dabei gelten im Rahmen der Infektexazerbation in 30-60 % bakterielle Pathogene [70, 83, 202, 276-278, 348, 346] und in etwa einem Drittel der Fälle Viren als auslösende Faktoren [273, 277, 279].

1.2.4.1. Infektiöse Ursachen der AECOPD

1.2.4.1.1. Viren

Akute Exazerbationen treten vorzugsweise in den Wintermonaten auf [204].
Hier besteht vermutlich ein Zusammenhang mit der viralen Genese der AECB.
Hauptverantwortlich ist das Influenza-Virus, das während der kalten Jahreszeit ebenfalls Grippe-Epidemien auslösen kann. Bei einer Untersuchung von Seemungal *et al*. (2001) waren 64 % der akuten Exazerbationen mit einer Erkältung assoziiert, in deren Folge die respiratorischen Symptome einschließlich Dyspnoe gravierender ausfielen als bei anderen Exazerbationen. Die betreffenden Patienten waren auch durch eine höhere Anzahl von Exazerbationen gekennzeichnet. Das Rhinovirus trat mit 58,2 % aller gefundenen Viren am häufigsten auf [273].
Man geht vielfach von einer Interaktion zwischen Viren und Bakterien im Sinne einer bakteriellen Superinfektion aus, da respiratorische Viren wie das Influenza-Virus, aber auch das Parainfluenza-Virus, RS-Virus, Rhino-Virus und Adenovirus häufig in Koinfektion mit Bakterien auftreten [179]. Besonders hinsichtlich des Influenza-Virus gibt es Erkenntnisse darüber, dass das Virus in der Lage ist, die epithelialen Rezeptoren für Bakterien zu verändern. Es übt somit eine Schrittmacherfunktion für die bakteriell bedingte Exazerbation aus [30].
Hervorzuheben sind im Rahmen der viralen Genese neueste Erkenntnisse über die Rolle des Adenovirus. Hogg *et al*. (1999) identifizierten Adenovirus-Antigen EA1 in einem sehr frühen

Krankheitsstadium der COPD. Wahrscheinlich führen kindliche Infektionen mit diesem Virus zu einer latent fortbestehenden Infektion, denn das EA1-Antigen wird kontinuierlich in der Epithelzelle exprimiert. Das Virus verändert und prädisponiert dabei zur künftigen Entstehung einer COPD, insbesondere bei einem zusätzlichen Reiz wie beispielsweise der Exposition gegenüber Zigarettenrauch [135].

1.2.4.1.2. Atypische Bakterien

Bei weiteren 5-10 Prozent der AECOPD spielen atypische Bakterien eine Rolle, wobei in etwa 5 Prozent aller Exazerbationen *Chlamydia pneumoniae* und in 2 bis 3 % *Mycoplasma pneumoniae* nachweisbar sind [277, 336]. Atypische Erreger treten häufig mit bakteriellen Pathogenen gemeinsam in Erscheinung. Möglicherweise bilden sie die Grundlage für das Hochwachsen klassischer Bakterien und induzieren so die eigentliche Exazerbation [179].

1.2.4.1.3. Bakterien

1.2.4.1.3.1. Die Rolle bakterieller Pathogene bei der Infektexazerbation

Bakterien werden in 40 bis 60 Prozent aller Sputumproben bei AECB gefunden [1, 279]. In zahlreichen neueren Studien, die fiberbronchoskopische Untersuchungstechniken anwenden, dominieren als Atemwegspathogene die drei Bakterienspezies *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* und *Streptococcus pneumoniae* [60, 279, 346].
Eine Analyse von 14 klinischen Untersuchungen zur bakteriellen Ätiologie aus den Jahren 1996 bis 2000 ist in einem "state-of-the art"- Artikel von Sethi und Murphy (2001) übersichtlich zusammengefasst und kann dies belegen [279].
Dabei gilt *Haemophilus influenzae* ist als der häufigste auftretende Keim während akuter Exazerbationen [346]. Weniger häufig werden *Haemophilus parainfluenzae* und *Staphylococcus aureus* isoliert. In Abhängigkeit vom Erkrankungsschweregrad findet man bei fortgeschrittener COPD zunehmend *Pseudomonas aeruginosa* und GNEB (Gram-negative enteric bacteria) [83, 90, 141, 279].
Nach jahrzehntelanger Diskussion über die Rolle bakterieller Pathogene bei der Auslösung

akuter Exazerbationen existieren aktuell zahlreiche Studien, die die Beteiligung von Bakterien mit Hilfe moderner Untersuchungstechniken der Zell- und Molekularbiolgie neu evaluieren und zweifelsfrei belegen, dass bakteriellen Pathogenen eine entscheidende ätiologische Bedeutung zukommt, sowohl was die Auslösung der akuten Exazerbation anbelangt als auch die Chronifizierung der Grunderkrankung.
Diese Überzeugung stützt sich einerseits auf die Erkenntnis, dass Bakterien an einem *circulus vitiosus* beteiligt sind, bei dem durch einen infektiösen Stimulus inflammatorische Wirtsabwehrmechanismen in Gang gesetzt werden, die zu Gewebezerstörung führen und eine kontinuierliche Infektion aufrechterhalten können [60, 280, 309, 344, 349]. In diesem Zusammenhang hat man eine Korrelation zwischen Bakterienlast und der Konzentration an Inflammationsmarkern festgestellt [280].
Darüberhinaus konnte nachgewiesen werden, dass eine Infektion mit einem bestimmten Bakterienstamm eine spezifische Immunantwort nach sich zieht. Dies lässt den Schluss zu, dass diese Bakterien als Mitverursacher der AECOPD gelten dürfen [278].
Ein dritter Mechanismus, der die ätiologische Bedeutung der Bakterien belegen kann, liegt in der Beschaffenheit der Bakterienspezies selbst begründet: Sie sind in der Lage, sich an die Bronchialwand anzuheften (Adhäsion) oder ins Gewebe einzuwandern (Invasion). Zusätzlich besitzen sie die Fähigkeit, ihre antigene Oberflächenstruktur zu verändern und sich dem Wirt als „neu“ zu präsentieren. Der Wirt reagiert daraufhin mit einer spezifischen Immunantwort und Inflammation im Sinner einer erneuten Exazerbation [276, 277, 279].
Diese drei hauptsächlichen Mechanismen der bakteriellen Beteiligung an der AECOPD sollen im Folgenden näher erläutert werden.

1.2.4.1.3.2. Bakterien in der „vicious circle“-Hypothese

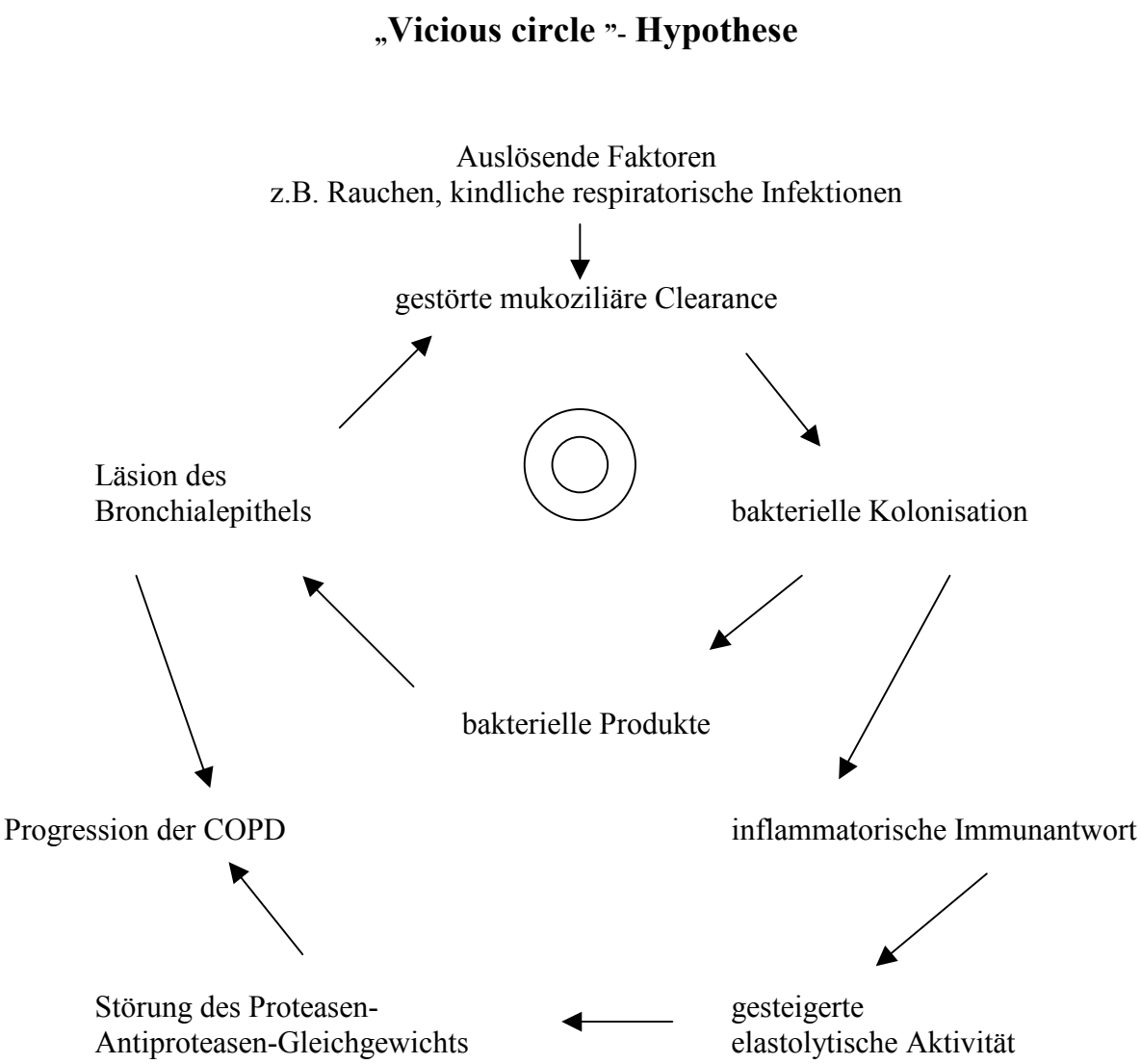
Verletzungen des respiratorischen Epithels, welche auf die schädigenden Einflüsse des Rauchens und anderer Irritantien zurückzuführen sind, favorisieren die Adhäsion von Bakterien an die Bronchialwand und werden so zur Basis einer bakteriellen Kolonisierung des Atemtraktes. Im Gegenzug wird der kolonisierte Atemweg zur Quelle einer pulmonalen Schädigung durch Aufrechterhaltung einer chronischen und fehlregulierten inflammatorischen Immunantwort [207].
Die Entzündung der Atemwege aktiviert zusätzlich elastolytische Substanzen, die das Gleichgewicht zwischen Proteasen und schützenden Antiproteasen zerstört, was schließlich in

eine Progression der zugrundeliegenden COPD mündet.
Durch Ausschüttung von Toxinen und Enzymen, welche die mukoziliäre Reinigungsfunktion behindern, lokal ständige Immunglobuline zerstören und andere Abwehrzellen in ihrer Funktion beeinträchtigen, wird die Persistenz von Bakterien im Atemtrakt erleichtert.
Dabei ist die mukoziliäre Reinigungsfunktion ein zentraler Mechanismus bei der Aufrechterhaltung steriler Atemwege. Er kann durch bestimmte bakterielle Eigenschaften gestört oder aufgehoben werden. Vorwiegend *H. influenzae* und *P. aeruginosa* sind in der Lage, die Schlagfrequenz der Zilien zu reduzieren und so eine Ziliostase oder eine Ziliendyskinesie auszulösen [348].
Bakterien wirken auch indirekt über die Anlockung Neutrophiler und deren Ausschüttung von Elastase auf die Störung der Zilienfunktion ein [9, 128]. Darüberhinaus führen bakterielle Bestandteile zur Aktivierung und Degranulation von neutrophilen Granulozyten, deren schädigendes Potential bereits beschrieben wurde [9, 27]. Durch die inflammatorische Immunantwort, aber auch durch eine direkte Schädigung durch die Neutrophilen-Elastase werden die Wirtsabwehrmechnismen so gestört, dass eine im gesunden Zustand gewährleistete Sterilität der tiefen Atemwege nicht wiederhergestellt werden kann [60]. Der Bronchialtrakt ist dementsprechend chronisch bakteriell besiedelt und auch während der stabilen Phase der COPD sind in etwa 40 Prozent der Fälle Bakterien nachweisbar [1].
Im Unterschied zur stabilen COPD weisen akute Exazerbationen jedoch eine höhere Prävalenz und höhere Bakterienkonzentrationen auf [179, 277, 279]. Dennoch wird vermutet, dass Bakterien sich auch während der stabilen Phase der COPD in einem permanenten Umsatz befinden, extrazelluläre Produkte ausschütten und durch Lyse unter anderem Lipo-Oligosaccharide (LOS) freisetzen. LOS sind nachweislich ein potenter inflammatorischer Stimulus und führen im Tierversuch zur Ausbildung eines Emphysems [314]. Infolgedessen kann man sich die sogenannte Kolonisierung auch als eine auf niedrigem Niveau schwelende Infektion vorstellen, die für die chronisch persistierende Inflammation mitverantwortlich ist [276, 277].
Die entzündliche Antwort führt in den großen Atemwegen vornehmlich zu Schleimhypersekretion und in den kleinen Bronchien zu Bronchiolitis und progressiver Atemwegsobstruktion [281, 297]. Dabei wird eine vermehrte Schleimproduktion zusätzlich auch direkt von Bakterien ausgelöst. *Pseudomonas aeruginosa* und *Haemophilus influenzae* konnte ein sekretorischer Einfluß auf die Schleimdrüsen des Atemtraktes nachgewiesen werden [2].
Die Fähigkeit einiger Bakterien, das Bronchialepithel direkt zu schädigen und sich so

innerhalb des Atemtraktes ein Umfeld zu schaffen, in dem sie persisitieren können, ist eine weitere pathogenetische Komponente der „vicious circle“-Theorie. Hierbei kommt dem nicht-typisierbaren *Haemophilus influenzae* eine herausragende Rolle zu [1, 279].

Die pathogenetischen Zusammenhänge von „vicious circle“-Theorie und bakterieller Kolonisierung sind einer Arbeit von Sethi *et al*. (2000 a) entnommen und in der folgenden Darstellung veranschaulicht [276]:

Abbildung 2: Schematische Darstellung der „vicious circle”-Hypothese und Rolle der bakteriellen Kolonisation bei der Progression der COPD , nach Sethi *et al*. [276]



1.2.4.1.3.3. Bakterien und Inflammation

Bakterien haben nachweislich die Fähigkeit, bronchiale Epithelzellen zu stimulieren und zur Produktion verschiedener Zytokine und anderer proinflammatorischer Substanzen anzuregen. Hier sind insbesondere Interleukin-8 (IL-8), Interleukin-6 (IL-6), Leukotrien B4 (LTB4) und Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha zu erwähnen [162, 309].
Khair *et al.* (1994) zeigten, dass Epithelzellen als Reaktion auf Endotoxin von *Haemophilus influenzae* ihre Zytokinproduktion hochregulierten [162]. Sethi *et al*. (2000) konnten eine Assoziation zwischen Exazerbationen mit *H. influenzae* und erhöhten Sputumkonzentrationen von IL-8, TNF-alpha und der Neutrophilen-Elastase (NE) nachweisen. Die Infektion mit *M. catarrhalis* war mit einem signifikant höheren Nachweis von TNF-alpha und NE im Sputum verbunden [280].
Auch eine hohe Prävalenz Neutrophiler steht in Verbindung mit der bakteriell bedingten Exazerbation und konnte indirekt durch erhöhte Aktivitäten der Myeloperoxidase (MPO) und Neutrophilen-Elastase demonstriert werden [130].
L-8 wird von bronchialen Epithelzellen ausgeschüttet und formt einen Diffusionsgradienten gegenüber dem Intravaskulärraum, wo erneut Leukozyten angelockt und aktiviert werden. Die neutrophile Einwanderung wird zusätzlich unterstützt durch Stimulation endothelständiger Adhäsionsmoleküle, deren Produktion von TNF-alpha mitgesteuert wird [309].
Verschiedene Studien konnten eine positive Korrelation von Bakterienlast und Konzentration verschiedener Inflammationsmarker feststellen. Ab einer Bakterienkonzentration von 10 hoch 6 bis 10 hoch 7 cfu/ml zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der Inflammationsmarker MPO, IL-8, LTB4 und NE im Sputum.
Interessanterweise beeinflussten verschiedene Bakterienspezies die inflammatorische Immunantwort in unterschiedlichem Ausmaß. So war eine durch *Pseudomonas aeruginosa* induzierte Exazerbation mit höheren MPO-Aktivitäten verbunden als bei Nachweis von *Haemophilus influenzae* [130, 131, 133].
Der Anstieg des Eiweißverlusts zwischen Serum und Sputum (Serum/Sputum-Albumin-Ratio) war ebenfalls abhängig von der Bakterienkonzentration [130, 131].
Bhowmik *et al*. (2000) zeigten an 57 Patienten mit mittel-bis schwergradiger COPD, dass ab einer Exazerbationsanzahl von > 3 pro Jahr signifikant höhere Konzentrationen von IL-6 und IL-8 zu finden waren. Dabei war eine hohe IL-8 Konzentration mit einer neutrophilen Belastung des Sputums verbunden. Sie interpretierten die Ergebnisse so, dass Patienten mit häufigeren Exazerbationen höhere Baseline-Level an Zytokinen aufweisen, was wiederum das Risiko folgender Exazerbationen vorhersagen könnte. Eine Aussage über das Ausmaß oder

die Dauer der Lungenfunktionsstörung während der Exazerbation war nicht abzuleiten [36]. Sethi *et al*. (2002) fanden in diesem Zusammenhang heraus, dass die Isolierung bakterieller Pathogene signifikant mit der Häufigkeit von Exazerbationen verbunden war, wobei dies überwiegend für *S. pneumoniae* und *M. catarrhalis* zutraf, nicht aber für gramnegative Enterobakterien und *P. aeruginosa* [278].

Zu beachten ist, dass auch bei viral bedingten Exazerbationen höhere Konzentrationen an Inflammationsmarkern beobachtet wurden. So konnten Seemungal *et al*. (2001) eine Verbindung zwischen respiratorischen Viren und dem Anstieg der Plasmafibrinogenkonzentration sowie der Höhe des IL-6 im Serum nachweisen [273].

1.2.4.1.3.4. Bakterien und ihre virulenten Eigenschaften

Man mag die Kolonisierung des Respirationstraktes als ersten Schritt einer Infektion begreifen. *In vitro*- und *in vivo*-Studien zeigen verschiedene Mechanismus, mit denen bakterielle Pathogene ihren Verbleib im Atemtrakt sichern.
Bakterien treten zunächst in Interaktion mit der Schleimschicht, mit der der Atemtrakt ausgekleidet ist. Dabei bindet Muzin, ein hochmolekulares Glykoprotein, die Bakterien und steuert sie im Normalfall der mukoziliären Reinigung zu. Bei chronischen Bronchitikern mit bereits gestörter Zilienfunktion nutzen Bakterien den Schleim jedoch dazu, die Adhäsion an das Epithel der Bronchialwand vorzubereiten [279]. Insbesondere für den nicht-typisierbaren *Haemophilus influenzae* konnte diese Interaktion auf molekularer Ebene nachgewiesen werden [167].
Darüberhinaus zeigten verschiedene Autoren, daß Bakterien Adhäsionsmoleküle oder Pili produzieren, um an der Epitheloberfläche haften zu können. Teilweise vermögen Bakterien, die Expression dieser Adhäsionsmoleküle in Anpassung an ihre Umgebung zu variieren [279]. So gewährleisten sie selbst ihr Überleben an der Bronchuswand [105, 306].

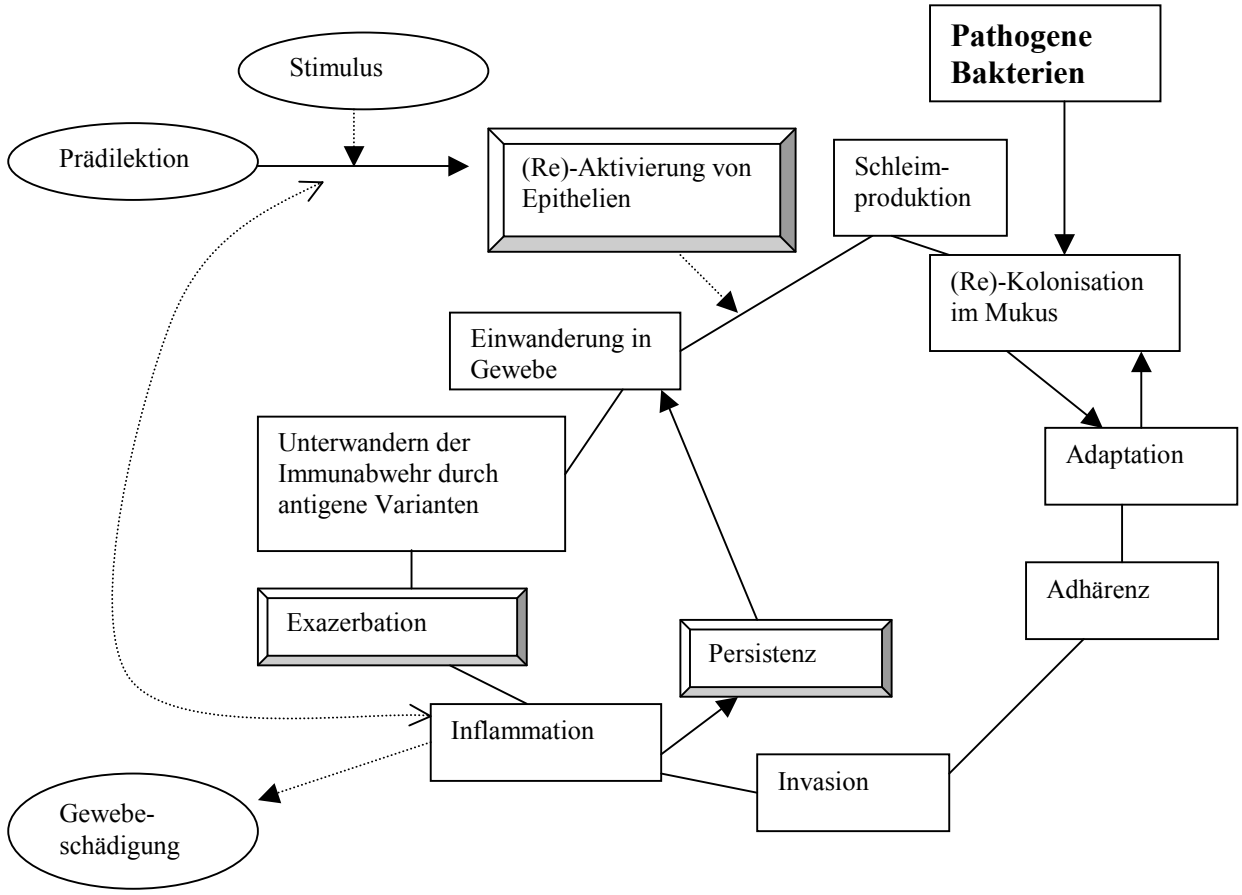
Weiterhin hat man beobachtet, dass Bakterien sowohl in den Intrazellulärraum als auch den Interzellulärraum einwandern, um so verborgen und geschützt vor Zellen der lokalen Wirtsabwehr zu persistieren [1, 278]. Beispielsweise wurde *H. influenzea* aus dem subepithelialen Bindegewebe isoliert [127].
Darüberhinaus ändern sie während ihres Aufenthaltes im Respirationstrakt ihre antigenen

Eigenschaften, was dazu beiträgt, dass Abwehrmechanismen nicht greifen können. *Streptococcus pneumoniae* variiert seine Polysaccharide auf der kapsulären Oberfläche und kann in mehr als 80 antigenen Erscheinungsformen auftreten [1]. Die nicht verkapselten Bakterien *H. influenzae* und *M. catarrhalis* verändern die Komposition ihrer OMPs (englisch: outer membrane proteins) und damit ihre antigene Oberfläche [5].

Darüberhinaus besitzen einige Bakterienarten Enzyme, die die spezifische humorale Immunantwort inaktivieren können, indem sie von IGA-Antikörpern, welche im Atemtrakt vorherrschend sind, F(ab)2- Fragmente absplitten. Solche IGA-Proteasen wurden bei *S. pneumoniae*, *H. influenzae* und *M.catarrhalis* identifiziert. So können einige bakterielle Pathogene bis zu 33 Monate im Wirt überleben und bilden damit die Grundlage einer chronischen Infektion, wobei in den stabilen Phasen zwischen den akuten Exazerbationen am häufigsten *S. pneumoniae* und *H. influenzae* isoliert wurden [5].
Sethi *et al.* (2002) hingegen zeigten für diese beiden Bakterienarten eine Korrelation mit Symptomen der akuten Exazerbation [278].
Man geht davon aus, dass im Rahmen einer Reexazerbation teilweise neue Stämme mit veränderten antigenen Oberflächen für den erneuten Krankheitsschub verantwortlich sind [5, 278]. Eine Assoziation zwischen der Aquisition neuer Bakterienstämme mit dem Auftreten von akuten Exazerbationen konnten Sethi *et al*. (2002) für *H. influenzae, S. pneumoniae* und *M. catarrhalis* demonstrieren [278]. Die bei vorausgehenden Exazerbationen gebildeten Antikörper schützen dabei nicht vor der neuen antigenen Variante derselben Spezies. Dies indiziert, dass die humoralen Abwehrmechanismen überwiegend stammspezifisch sind. Dieser Zusammenhang ist vermutlich der entscheidende Faktor, der die Bakterien zu ihrer selektiven „Verwandlung“ veranlasst [5].
Die Beobachtung, dass die Aquisition eines neuen Stammes nicht immer mit der Verschlechterung respiratorischer Symptome einhergeht, wird durch ein variierendes virulentes Potential erklärt. Man hat beispielsweise an Gewebekulturen feststellen können, dass *H. influenzae* eine unterschiedlich starke Inflammationsantwort provozierte [39].

Die folgende Abbildung erläutert anhand eines Modells nach van Alphen *et al*. (1995) [6], wie eine bakterielle Infektion bei COPD-Patienten in Gang gesetzt wird und mittels welcher Mechanismen sie persistiert.

Abbildung 3: Hypothetisches Modell über den Beginn und die Persistenz einer bakteriellen Infektion bei COPD, nach van Alphen *et al.*(1995) [6]



1.2.4.2. Nicht infektiöse Ursachen der AECOPD

Nicht infektbedingte Exazerbationen beruhen überwiegend auf einer Kompromittierung durch schwere Nebenerkrankungen wie Linksherzinsuffizienz, Lungenembolie oder Pneumothorax. Darüberhinaus können Stoffwechselentgleisungen, gastroösophagealer Reflux oder eine allergische Reaktion eine AECB herbeiführen. Medikamente beziehungsweise die Non-Compliance bei der Medikamenteneinnahme, diätetische Fehler oder Aspiration stellen seltenere Ursachen dar [179]. Die Inhaltion von Irritantien aus der Umwelt kann ebenfalls Basis einer akuten Exazerbation sein [182].
Neben Luftverschmutzung wird die Temperatur als weitere Einflußgröße aus der Umwelt genannt [80].

1.2.5. Therapie und Management

Die Therapie der COPD zielt in erster Linie auf eine Verbesserung der respiratorischen Symptome Husten, Auswurf und Luftnot und die Beeinflussung der funktionellen Parameter Einsekundenkapazität FEV1, Atemwegswiderstand, Residualvolumen und der Blutgase.
Im Rahmen der akuten Exazerbation findet in der Regel eine Therapieeskalation und –intensivierung statt.
Bei der akuter Exazerbation steht neben dem Management der Grunderkrankung die Behandlung einer Infektion oder die Ausschaltung anderer auslösender Noxen im Vordergrund.
Im Folgenden werden die Therapiemaßnahmen im Rahmen der Langzeit- und Akuttherapie dargestellt, wobei die Beschreibung der Basistherapie der stabilen COPD sich auf den Einsatz von Bronchodilatatoren (= bronchuserweiternde Medikamente) beschränkt.

1.2.5.1. Pharmakologische Therapie

1.2.5.1.1. Bronchodilatatoren (ß2-Agonisten, Anticholinergika, Theophyllin)

Obgleich keinerlei plazebo-kontrollierte Studien zur Therapie mit Bronchodilatatoren existieren, besteht kein Zweifel über ihre Wirksamkeit während akuter Exazerbationen. Klassische, kurz-wirksame ß2-Agonisten bilden die Eckpfeiler der Therapie bei Atemnot und werden symptombezogen und bedarfsweise verabreicht. Die langwirksamen ß2-Agonisten werden im Gegensatz dazu aufgrund ihrer etwa zwölfstündig anhaltenden Wirkdauer zweimal täglich als Dauertherapie eingesetzt [179]. Anticholinergika erreichen über ihre vagusblockierende Wirkung eine Hemmung der Kontraktion der glatten Muskulatur und sekretorischer Bronchialdrüsen.
Verschiedene Untersuchungen, die einzelne Medikamente miteinander verglichen, kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl ß2-Agonisten als auch Anticholinergika die Einsekundenkapazität FEV1 innerhalb der ersten 90 Minuten nach Verabreichung um 150-250 ml verbessern konnten [158,248]. Alle genannten Bronchodilatatoren beeinflussen neben spirometrischen Befunden auch den Atemwegswiderstand [115] und steigern dadurch die körperliche Belastbarkeit der Patienten [33]. Patienten geben darüberhinaus einen subjektiven Benefit bezüglich ihrer respiratorischen Symptomatik an [33].
Im Hinblick auf die Anhebung des Sauerstoffpartialdrucks PaO2 wird dem Anticholiergikum

Ipratropiumbromid im Vergleich zu dem ß2-Sympatomimetikum Metaproterenol eine günstigere Wirkung bescheinigt [158]. Die alleinige anticholinergische Therapie via Vernebler ist bezüglich ihrer bronchuserweiternden Wirkung gleichwertig mit der Behandlung durch ß2-Agonisten oder der kombinierten Therapie. Das Nebenwirkungsspektrum der ß2-Agonisten umfasst allerdings ungünstige Effekte auf den Sauerstoffpartialdruck PaO2 und die Herzfrequenz.

Methylxanthine (Theophylline) können nach aktuellem Kenntnisstand nicht für eine Standardtherapie empfohlen werden. Vier randomisierte, plazebo-kontrollierte Studien zeigten einig, dass Methylxanthine keine signifikante Verbesserung der klinischen Symptome oder der FEV1 herbeiführen konnten. Auch bezüglich der Hospitalisationsrate war kein positiver Effekt dokumentiert [152].
Dennoch wird die Anwendung von Theophyllin über einen intravenösen Zugang als „second line“-Behandlung bei Versagen der primären Therapie mit vernebelten Bronchodilatatoren empfohlen [63].

1.2.5.1.2. Glukokortikoide

Der Einsatz systemischer Glukokortikoide ist Eckpfeiler der antientzündlichen Therapie des Asthma bronchiale. Unter der Vorstellung, dass inflammatorische Prozesse einen entscheidenden Bestandteil der Pathogenese der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung darstellen, wurden Glukokortikoide in den Stufenplan für die Langzeittherapie der COPD übernommen [179].
Inzwischen werden bezüglich der gängigen Praxis, Steroide bei COPD-Patienten einzusetzen, Zweifel angemeldet [152]. Neben einem ausgeprägten Nebenwirkungsspektrum sieht man Therapiemängel in Zusammenhang mit der fehlenden Suppression der für die COPD typischen neutrophilen Inflammation [67, 161].
Darüberhinaus wurde gezeigt, daß Glukokortikoide das Überleben von neutrophilen Granulozyten begünstigen [196], was einer antiinflammatorischen Therpiezielsetzung direkt entgegengesetzt ist.
Das unterschiedliche Ansprechen von Asthmatikern und COPD-Patienten auf Steroide spiegelt einmal mehr die verschiedenen pathogenetischen Mechnismen auf zellulärer Ebene wieder. Bei Asthmatikern findet man überwiegend eine eosinophile Entzündungsreaktion,

welche unter der Therapie mit Steroiden rückläufig ist. Bei etwa 10 Prozent der COPD-Patienten, die objektivierbar von einer systemischen Steroidbehandlung profitieren, geht man davon aus, dass sie an einem konkomittanten Asthma bronchiale leiden [21].
Diese Beobachtungen könnten die Basis von Untersuchungsergebnissen sein, die in jüngerer Zeit die Langzeittherapie mit hoch dosierten inhalativen Steroiden für obsolet erklären. Selbst bei noch guter Ausgangsfunktion konnte die Therapie auch über lange Sicht eine Progression der Grunderkrankung nicht aufhalten [46, 264, 334].

Anders liegen die Resultate einiger neuerer Untersuchungen zum Einsatz systemischer Steroide bei akuter Exazerbation. Sie kamen trotz sehr unterschiedlicher Dosierungsschemata zu dem Schluß, dass Kortikoide die Erholung der Einsekundenkapazität FEV1 beschleunigen und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes um durchschnittlich 2 Tage senken können [71, 216, 324]. Bei der lokalen Anwendung mit inhalativen Glukokortikoiden zeigte die Therapie einen geringen positiven Effekt auf den Schweregrad der akuten Exazerbation [221].

1.2.5.1.3. Antioxidantien

Oxidantien stellen wie oben beschrieben vermutlich einen der pathogenetischen Faktoren der COPD dar. Diese Vorstellung basiert auf der Beobachtung, dass Oxidantien im Zigarettenrauch den Proteaseinhibitor Alpha-1-Antitrypsin inaktivieren können.
Durch die oxidative Belastung werden Epithelzellen in der Bronchialwand zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine angeregt. Diese Mechanismen sollen durch Antioxidantien blockiert werden. Bisherige Studien mit dem Wirkstoff NAC (N-Acetylcystein) konnten jedoch keinen klaren Benefit demonstrieren [41].
Neue Therapieansätze ergeben sich aus der Erkenntnis, dass ein genetischer Polymorphismus des kodierenden antioxidativen Gens mit der COPD-Erkrankung assoziiert ist [292].

1.2.5.1.4. Antibiotische Therapie

Die allgemein übliche klinische Definition der akuten Exazerbation impliziert ein ganzes Spektrum möglicher Ursachen. Generell kann jedes Agens, welches eine Atemwegsinflammation, ein Schleimhautödem oder eine Konstriktion der glatten Muskulatur

hervorruft, als möglicher Auslösefaktor einer Exazerbation gelten [10].
Hierin liegt der Schlüssel für die jahrelang sehr kontrovers geführte Diskussion über den Nutzen einer antibiotischen Therapie bei der AECOPD und die widersprüchlichen Ergebnisse pharmakologischer Studien zu diesem Thema.

Obgleich insgesamt ein statistisch signifikanter, wenn auch kleiner Benefit für den Einsatz von Antibiotika bei akuter Exazerbation dokumentiert ist [1, 266], können Antibiotika nicht für jede diagnostizierte Exazerbation indiziert sein. Die Folgen einer nicht adäquaten Auswahl derjenigen Patienten, die von einer Chemotherapie profitieren, sind bereits spürbar. Einerseits gibt es hohe Rückfallquoten wegen Therapieversagens [17, 19], andererseits wird von einer deutlichen Zunahme der Resistenzen gegenüber Antibiotika, besonders im europäischen Raum, berichtet [19]. Die zunehmende Resistenzentwicklung verschiedener Bakterienspezies mündet in einen *circulus vitiosus*, da mehr und mehr verschriebene Therapien nicht mehr greifen, was wiederum zu häufigeren Regimewechseln und damit insgesamt zu einem vermehrten Einsatz antibiotischer Medikamenten führt [1].
Es ist also unabdingbar, zum einen die Rolle der Bakterien bei der Enstehung der AECOPD genauer zu verstehen und zum anderen, Differenzierungsmethoden zu etablieren, die bakterielle von nicht bakteriellen Exazerbation unterscheiden können. Hier gibt es erste Ansätze:
Sethi *et al*. (2000) konnten das Enzym Neutrophilen-Elastase (NE) aus Bronchitikersputen als Marker identifizierten, der eine bakterielle gegenüber einer nicht bakteriell bedingten Exazerbation kennzeichnete. Dabei wies die freie Sputumelastase eine Sensitivität von 70,6 % und eine Spezifität von 84,2 % auf und könnte als semiquantitativer Test möglicherweise in der klinischen Praxis Verwendung finden [280].
Eine jüngst zur Publikation eingereichte prospektive Studie an 193 Patienten von Allewelt *et al*. (2003) beschreibt verschiedene Determinanten wie Atemwegsobstruktion, systemische Steroidtherapie und die frühere Behandlung mit Antibiotika als Prädiktoren einer bestimmten bakteriellen Ätiologie der COPD-Exazerbation. Ein einfaches Modell mit den genannten drei Determinanten konnte das Risiko für eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* und GNEB mit einer Spezifität von 96 % und einem negativen prädiktiven Wert von 89 bis 95 % vorhersagen. Die Autoren fanden in einer absoluten FEV1 < 1100 ml und einer relativen FEV1< 37,2 % vom Soll die aussagekräftigsten Diskriminanten einer Infektion mit den „problematischen" Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa* und GNEB gegenüber „klassischen" Erregern bei AECOPD [4].

Andere klinische Zeichen oder patientenbezogene Daten vermochten bisher nicht, die Patienten zu identifizieren, bei denen die Exazerbation durch bakterielle Pathogene ausgelöst wurde [83, 280, 298]. Im Zusammenhang mit dem sinnvollen Einsatz von Antibiotika stellt sich also das Problem der zuverlässigen Bestimmung desjenigen Patientenanteils, der aufgrund einer bakteriell bedingten Exazerbation von Antibiotika profitieren würde.

1.2.5.1.4.1. Auswahl von Patienten für eine antibiotischenTherapie

Dazu wurde bereits 1987 von Anthonisen *et al*. [13] der Versuch unternommen, Patienten bezüglich ihrer Symptome zu kategorisieren und bestimmten Schweregraden der Exazerbation zuzuordnen. In ihrer randomisierten, plazebokonrollierten Doppelblindstudie mit der Anwendung von Cotrimoxazol, Doxyzyclin und Amoxicillin kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass ein statistisch signifikanter Benefit in erster Linie für Patienten mit schwergradiger Exazerbation (Typ-1-Exazerbation) existiere. Darüberhinaus zeigten antibiotisch behandelte Patienten eine raschere Erholung ihres peak-flow, also des exspiratorischen Spitzenflusses (= der maximal erreichbare Atemfluß während einer forcierten Ausatmung) [13]. Dieser Effekt konnte durch eine Studie von Nicotra *et al.*(1982) belegt werden. Die mit einem Tetrazyklin behandelten Bronchitiker zeigten neben einer schnelleren Erholung der peak-flow-Werte auch eine Verbesserung des Sauerstoffpartialdrucks PaO2. Allerdings ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungserfolgen zwischen Plazebo- und Tetrazyklingruppe [214]. Eine andere Studie von Sachs *et al*. (1995) befand die antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Cotrimoxazol ebenfalls als ineffektiv gegenüber Plazebo [259].
Dennoch lässt sich in der Zusammenschau aller bisherigen Studien sagen, dass vorwiegend Patienten mit schweren Exazerbationen und schwergradiger zugrundeliegender COPD von Antibiotika profitieren. Dabei können die Dauer einer Exazerbation verringert und Patienten mit nur geringer Atemreserve vor einer Dekompensation geschützt werden [13, 207].
Für den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika zur Vermeidung von Exazerbationen gibt es bisher keine wissenschaftliche Grundlage [21], obgleich einige ältere Studien für Patienten mit häufigen Exazerbationen (> 4 pro Jahr) einen gewissen Vorteil dokumentierten [69,102, 207, 245]. Ausnahmen bilden COPD-Patienten mit nachgewiesenen Bronchiektasen oder chronischer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa.* Für diese Patientengruppe kann eine prophylaktische zyklische Antibiotikagabe indiziert sein [179].

1.2.5.1.4.2. Leitlinien zur Anwendung von Antibiotika

Die Leitlinien zur Anwendung von Antibiotika sind nicht einheitlich und klar definiert. Unterschiedliche Fachgesellschaften geben unterschiedliche Empfehlungen, wann Antibiotika indiziert seien und haben dabei spezifische Schwerpunkte.
Die American Thoracic Society (ATS) setzt den Nachweis einer Infektion voraus, wobei als Infektionskriterien Fieber, Leukozytose, Anstieg des C-reaktiven Proteins oder Veränderungen im Röntgenbild benannt werden [8]. Diesbezüglich geben andere Autoren zu bedenken, dass Fieber im Rahmen einer Infektexazerbation untypisch sei und häufiger bei Pneumonien auftrete [18]. Eine Leukozytose sei bei COPD-Patienten häufig durch eine Kortisontherapie induziert und entzündungsspezifische Veränderungen im Röntgenbild bei akuter Exazerbation einer COPD nicht die Regel [346].

Die European Respiratory Society (ERS) sieht den Einsatz von Antibiotika bei purulentem Sputum gerechtfertigt und empfiehlt primär eine empirische Standardtherapie. Bei Therapieversagen wird eine Bakterienkultur mit entsprechendem Nachweis bakterieller Spezies und gezielter Therapie nach Austestung verlangt [287]. Sethi *et al* (2000) weisen in ihrer Studie auf die begrenzte Aussagekraft dieses Kriteriums hin, da sie bei lediglich 4 von 81 Patienten ein mukoides, also klares Atemwegssekret gewinnen konnten, jedoch 20 Patienten eine normale Atemwegsflora aufwiesen [280]. Darüberhinaus existieren die bekannten Limitationen bei der Gewinnung und Verarbeitung von Atemwegssekreten. Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus der Erkenntnis, dass auch während der stabilen Phasen der COPD pathogene Bakterien in etwa 25-41 % der Fälle isoliert werden können [202, 308].

Die British Thoracic Society (BTS) richtet sich bei der Indikationsstellung zur antibiotischen Therapie nach der Schweregradeinteilung der akuten Exazerbation nach Anthonisen [13] und sieht einen Benefit überwiegend nur für Patienten mit den drei Kardinalsymptomen Luftnot, vermehrte Sputummenge und –purulenz [63], wobei diese Strategie durch eine kürzlich veröffentlichte Studie von Stockley *et al.* (2000) Bestätigung findet [313]. Die Autoren unterteilen das Krankenkollektiv in akut exazerbierte Patienten mit purulentem und mukoidem Sputum und fanden in der Gruppe mit eitrig verfärbtem Sputum in 84 % positive Bakterienkulturen während der akuten Phase und 38 % in der stabilen Phase der COPD. In der Vergleichsgruppe gab es praktisch keinen Unterschied in der Häufigkeit positiver Kulturergebnisse in beiden Phasen der Erkrankung und insgesamt eine niedrigere Prävalenz bakterieller Nachweise (38% versus 41 %).

Letztlich muß die Auswahl der geeigneten Patienten und des adäquaten Wirkstoffes individuell erfolgen. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand gelten als Kriterien für eine antibiotische Behandlung
(1) der COPD-Schweregrad
(2) der Schweregrad der Exazerbation
(3) das Vorliegen von Infektzeichen,
wobei primär nur mittel- bis schwergradig Erkrankte bei einer akuten Exazerbation vom Typ 1 nach Anthonisen therapiert werden oder Patienten mit fortgeschrittener Grunderkrankung (FEV1 < 1 Liter).
Patienten mit einer milden Ausprägung der COPD sollte eine antibiotische Therapie vorbehalten sein, wenn sie wegen ihrer geringen Atemreserve oder einer schwerwiegenden Begleiterkrankung von einer Dekompensation bedroht sind oder wenn eine klinische Besserung ausbleibt [207].
Purulentes Sputum liefert unabhängig vom COPD-Schweregrad die Indikation zur antibiotischen Behandlung [313].

1.2.5.1.4.3. Auswahl der geeigneten antibiotischen Therapie

Angesichts der relativ hohen Versagensquote der antibiotischen Therapie [2, 17, 345, 346] kommt der Auswahl des richtigen Medikaments große Bedeutung zu. Dabei sollte das Grampräparat einer Sputumprobe die erste Orientierung geben. Bei dortiger Dominanz von neutrophilen Zellen und Vorherrschen eines morphologischen Typs von Bakterien kann eine antibiotische Behandlung in Erwägung gezogen werden. Die quantitative Auswertung einer Sputumkultur wird bei Versagen der empirischen Therapie oder einer hohen jährlichen Exazerbationsrate empfohlen [207].
Entscheidend ist die Berücksichtigung lokaler Resistenzmuster. Dabei ist die Resistenzlage der häufigsten Pathogene *S. pneumoniae* und *H. influenzae* insbesondere in Europa sehr unterschiedlich [117]. Beachtung sollten auch die pharmakokinetischen Eigenschaften der fraglichen Substanzen finden, wobei für die Behandlung der Bronchialschleimhaut deutlich höhere Medikamentenspiegel anzusteuern sind, als die minimalen Hemmkonzentrationen der einzelnen Erreger dies vorgeben [179].
Unter Berücksichtigung der genannten Gesichtspunkte kommen die Wirkstoffe folgender Antibiotikagruppen für eine Therapie in Betracht: Aminopenizilline, Beta-Laktamase-

Inhibitor-geschützte Aminopenizilline, Cephalosporine der Gruppen II und III, Fluorchinolone der Gruppen II, III und IV, Doxycyclin und neuere Makrolide [118, 179].

Eine COPD-Expertengruppe [118] machte 1997 den Versuch, Patienten nach Eigenschaften zu klassifizieren, die sie für die Auswahl bestimmter Antibiotika prädestinierten.
Die Autoren empfahlen bei Patienten mit akuter Tracheobronchitis (Stufe 1) aufgrund der meist viralen Ursache keine Behandlung und bei ausbleibender Besserung den Einsatz von Makroliden oder Tetrazyklinen, um die atypischen Erreger *Chlamydia pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae* abzudecken.
Bei Patienten mit unkomplizierter chronischer Bronchitis, weniger als vier Exazerbationen pro Jahr und einer FEV1> 50 % vom Soll (Stufe 2) sollten Aminopenizilline zum Einsatz kommen, da die häufigsten Erreger *S. pneumoniae*, *H. influenzae* und *M. catarrhalis* im Spektrum enthalten seien. Wegen möglicher Resistenzen werden ß-Laktamase-Inhibitor-geschützte Penizilline empfohlen.
Bei Patienten mit komplizierter chronischer Bronchitis und einer schlechten (FEV1 < 50 % vom Soll) oder einer mäßigen (50% > FEV1 <65 %) Lungenfunktion und gleichzeitig bestehender schwerer Begleiterkrankung und/oder mehr als vier Exazerbationen pro Jahr (Stufe 3) dürfen ebenfalls die drei dominierenden Bakterienspezies angenommen werden, allerdings sollte in jedem Fall ein Beta-Lactam-Aminopenizillin zur Anwendung kommen, da Resistenzen häufig auftreten. Auch Fluorchinolone, Cephalosporine der Gruppe II oder III oder ein neueres Makrolid sind erfolgversprechend. Ein Therapieversagen sollte unbedingt umgangen werden, da die Konsequenzen für Patienten und Gesundheitssysteme ungleich gravierender ausfielen als bei leichtgragig Erkrankten.
Stufe-4-Patienten sind schwer kranke chronische Bronchitiker mit häufigen Exazerbationen und kontinuierlicher Sputumproduktion während des gesamten Jahres. Neben den genannten klassischen Bakterienspezies kommen hier auch Problemkeime als fakultative Auslöser der Bronchitis in Frage. Die Autoren empfehlen die Gabe von Ciprofloxacin.

Neuere Studien bestätigen diese Überlegungen und zeigen, dass das Erregerspektrum sich in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere nachweislich verändert [83, 141, 201]. Mit zunehmendem Schweregrad der COPD treten häufiger gramnegative *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp*. oder *Acinetobacter spp*. als Atemwegspathogene in Erscheinung. Unter dieser Vorstellung sollte bei schwerkranken Patienten im Stadium III nach GOLD [225] eine breitere antibiotische Abdeckung mit vorzüglich pseudomonaswirksamen Cephalosporinen,

Piperacillin/Tazobactam, Carbapenemen oder Fluorchinolonen erfolgen. Häufig empfiehlt sich bei diesem meist hospitalisierten Patientenkollektiv die primäre intravenöse Gabe des Medikaments.

1.2.5.1.5. Neue Therapieansätze

Angesichts der vielen aktuellen Erkenntnisse über den inflammatorischen Charakter der COPD mit proteolytischer Zerstörung von Lungengewebe ergeben sich zahlreiche neue Ansätze für eine pharmakologische Behandlung.
Angriffspunkte für neue Therapien finden sich auf molekularer Ebene im Bereich der Entzündungsmediatoren, die durch Inhibitoren oder Rezeptorantagonisten in ihrer Entzündungsvermittlung gehemmt werden sollen. Studien exisitieren diesbezüglich für LeukotrienB4-Antagonisten und 5`-Lipooxygenase-Inhibitoren [22, 23, 341] sowie Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren [23].
Die proteolytische Schädigung soll einerseits durch den Ersatz körpereigener Antiproteasen wie Alpha-1-Antitrypsin oder SLPI (Sekretorischer Lekozytenprotease-Inhibitor) gestoppt werden [22]. Ein anderer Ansatz liegt in der Entwicklung von Inhibitoren aktiver Proteasen, insbesondere der Neutrophilen-Elastase und von Metalloprotease-Inhibitoren [53]. Auch Kathepsin-Hemmer sind ins Blickfeld neuer Studien geraten [23].
Ein weiteres Therapieziel ist die Unterbindung der chronisch unterhaltenen Entzündung durch antiinflammatorische Medikamente. Hier spielen weniger die Kortikoide eine Rolle, als vielmehr neue Klassen von Entzündungshemmern wie Adhäsionsmolekül-Blocker oder Phosphodiesterase-4-Inhibitoren, denen eine Schlüsselrolle bei der Hemmung wichtiger Zellen wie Makrophagen, neutrophiler Granulozyten und zytotoxischer T-Lymphozyten zugeschrieben wird [325].
Auch Interleukin-10, dem eine innewohnende antiinflammatorische Wirkung bescheinigt wurde, ist in der Erprobung [23].

1.2.5.2. Nicht pharmakologische Therapie

1.2.5.2.1. Sauerstoffgabe

1.2.5.2.1.1. Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT= long term oxygen therapy)

Die Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT= long term oxygen therapy) hat bei Anwendung über mindestens 15 Stunden täglich einen erwiesenen positiven Effekt auf die Mortalitätsrate bei COPD, nicht aber auf die Häufigkeit von Exazerbationen [62, 198, 217]. Neuere Studien zeigen, daß die Reduktion der Mortalitätsrate und eine Verbesserung der Lebensqualität nur bei solchen Patienten signifikant ist, die an einer schwergradigen COPD mit chronischer Hypoxämie (PaO2 < 55 mmHg) leiden [110, 321]. Darüberhinaus konnte für Patienten mit nächtlicher Hypoxämie kein Benefit bezüglich der Überlebensrate demonstriert werden [56].

1.2.5.2.1.2. Supplementäre kontrollierte Sauerstoffgabe

Die kontrollierte Sauerstoffgabe ist ein wichtiger Therapiebestandteil bei hospitalisierten Patienten mit akuter Exazerbation. Ziel ist eine Sauerstoffsättigung SO2 >90 %, ohne eine Steigerung der Hyperkapnie von mehr als 5 mmHg oder das Auftreten einer Azidose [225]. Zur Kontrolle des Therapieerfolges und der möglichen Komplikationen muß die Sauerstoffgabe sich an wiederholten Blutgasanalysen orientieren und gesteuert erfolgen.
Bei hypoxämischen Patienten mit einem Sauerstoffpartialdruck < 60 mmHg vermag die zusätzliche Sauerstoffgabe über eine Nasensonde oder eine Gesichtsmaske nachweislich die Luftnotbeschwerden des Patienten zu mildern [317].
Ist ein Patient von akutem respiatorischen Versagen bedroht, ist die Verabreichung von Sauerstoff insbesondere wegen der Versorgung kritischer Organe wie Herz und Gehirn indiziert. Die hypoxämisch bedingte Vasokonstriktion wird abgeschwächt und oftmals kann bei vorbestehendem Cor pulmonale die Dekompensation eines vorgeschädigten rechten Herzens verhindert werden [73].

1.2.5.2.2. Nicht-invasive Beatmung (NIV= non-invasive ventilation)

Das Risiko, infolge einer akuten Exazerbation der COPD zu versterben, ist eng korreliert mit der Entwicklung einer respiratorischen Azidose und der Notwendigkeit einer maschinellen Atemhilfe [61].
Der Einsatz der NIV bei respiratorischem Versagen hat in zahlreichen Studien durchweg positive Resultate mit Erfolgsquoten zwischen 80 % und 85 % erzielt [225]. Die Wirkmechanismen basieren auf einer Reduzierung des pH-Wertes durch Absenkung des PaCO2. Dabei konnte innerhalb der ersten 4 Stunden eine deutliche Verbesserung der schweren Atemnot erreicht [235] und die Intubationsrate signifikant reduziert werden [42, 165, 193]. Diese Effekte münden schließlich in verkürzte Liegezeiten und bewirken eine Absenkung der Mortalitätsrate [235].

1.2.5.2.3. Invasive Beatmung

Während einer Exazerbation der COPD kann trotz Ausschöpfung aller Therapiemaßmahmen das Fortschreiten der Obstruktion oftmals nicht aufgehalten werden. Sobald eine kritische Schwelle im Ventilations-Perfusionsverhältnis überschritten wird und die Atemarbeit des Patienten sich erschöpft, wird eine maschinelle Beatmung unumgänglich.
Die akute Mortalität bei invasiv beatmeten Patienten mit COPD unterscheidet sich nicht signifikant von der anderer beatmeter Patienten. Sie liegt bei 21-24 % und erhöht sich bei einem Beobachtungszeitraum von 1 Jahr nach Beatmung auf 49 % [38]. Eine diesbezüglich schlechte Prognose weisen Patienten mit einer schweren Grunderkrankung (FEV1 < 30 % vom Soll), mit vorbestehender Langzeitsauerstofftherapie und Komorbidität auf [225]. Eine günstigere Prognose konnte bei Vorliegen einer Infektexazerbation demonstriert werden, da das respiratorische Versagen auf einem zumeist reversiblen Geschehen beruht [66].

1.2.5.2.4. Rehabilitation

Pulmonale Rehabilitation trägt zur Verbesserung des funktionellen Status und folglich zu einer besseren Lebensqualität der COPD-Patienten bei [169, 342]. Sie kann zu einer gesteigerten körperlichen Belastbarkeit führen [8] und die Linderung von Symptomen

unterstützen. [43]. Mehrere nicht-kontrollierte Studien zeigten zusätzlich eine Abnahme der Exazerbationshäufigkeit [37, 100, 303]. Diese Beobachtung konnte durch eine spanische randomisierte und kontrollierte Studie [119] belegt werden, welche die ambulante Rehabiltation von COPD-Patienten über einen Zeitraum von 2 Jahren beobachtete. Idealerweise sollte eine Rehabilitation körperliches Training, Patientenschulung und eine Ernährungsberatung umfassen [225].
Ein zentrales Ziel der Rehabilitation liegt in der Aufklärung der Patienten über das richtige Reagieren auf akute Verschlechterungen. Ein frühes Erkennen und Handeln wirkt sich positiv auf den Therapieverlauf und –ausgang der AECOPD aus [58, 304].

1.2.5.2.5. Ernährung

Ein geringes Körpergewicht COPD-Kranker ist häufig assoziiert mit einem hohen Schweregrad der Grunderkrankung und einer höheren Hositalisationsrate [269, 270]. Dabei ist die genaue Pathophysiologie der Mangelernährung bei COPD nicht eindeutig geklärt.
Bei COPD-Patienten besteht der hauptsächliche Mechanismus im Hyperkatabolismus auf dem Boden einer erschwerten Atemarbeit, eines gesteigerten Sauerstoffverbrauchs in der Ventilation, einer reduzierten Substratausnutzung und vermutlich der gesteigerten Synthese proinflammatorischer Zytokine [91].
Studien konnten zeigen, dass der Verlust an fettfreiem Gewebe, also zum Großteil Muskelgewebe, bei chronischen Bronchitikern und Emphysematikern ausgeprägter ist als bei Gesunden. Auch leiden diese Patienten an einer Funktionseinbuße der Skelettmuskulatur. Dabei ist die Muskelschwäche assoziiert mit dem Verlust an fettfreiem Gewebe der unteren Extremität („wasting“) [85, 86].
Bislang wurde die Krankheitsausprägung orientierend mittels BMI (Body-Mass-Index) erfasst. Inzwischen misst man vorzugsweise bei Patienten mit sogenanntem „wasting“-Syndrom die Stärke der Unterschenkelmuskulatur, insbesondere des Musculus quadriceps [225], um sich ein erstes Bild über den Krankheitszustand zu machen.

Auf der Basis dieser Erkenntnisse wird in der Ernährungsberatung dieser Patienten eine hyperkalorische Kost empfohlen. Darüberhinaus sollen antioxidantienhaltige Nahrungsmittel der oxidativen Schädigung des Respirationstraktes und damit dem fortschreitenden Verlust an FEV1 entgegenwirken [41].

1.2.5.2.6. Aufklärung und Patientenschulung

Obgleich die Patientenschulung selbst keine funktionellen Verbesserungen oder eine höhere Belastbarkeit des Patienten zu erreichen vermag, hat sie dennoch Bedeutung im Hinblick auf eine Optimierung des Therapiemanagements und des Umgangs mit der eigenen chronischen Erkrankung. Sie kann über diese Effekte positiv auf den Gesundheitsstatus Einflußss nehmen [253] und zu einer Verringerung von Krankheits- und Arbeitsfehlzeiten führen [287]. Bei der Aufklärung steht die Information über die Dringlichkeit und die Möglichkeiten der Raucherentwöhnung im Vordergrund [11].

1.2.5.2.7. Prävention

1.2.5.2.7.1. Reduktion von Risikofaktoren

Primär sollten Patienten die Exposition gegenüber Risikofaktoren meiden. Nikotinkarenz als einfachste Methode führt einerseits zu einer Reduktion der Verlustrate an FEV1 und kann dadurch das Fortschreiten der COPD eindämmen [98,156, 268]. Ebenfalls wurde nach der Aufgabe des Rauchens ein Rückgang der Exazerbationsfrequenz beobachtet, insbesondere bei leichtgradig ausgeprägter Grunderkrankung [156].
Unterstützend beim Nikotinentzug wirken nikotinhaltige Ersatzstoffe wie Kaugummis oder Nikotinpflaster [288] und das kürzlich eingeführte noradrenerge Antidepressivum Bupropion. In einer neunwöchigen Therapiestudie konnte Bupropion auch nach einem Jahr noch eine 30-prozentige Erfolgsquote in der Raucherentwöhnung aufweisen [154].

1.2.5.2.7.2. Prävention von Exazerbationen

Da häufige Exazerbationen den Gesundheitszustand von COPD-Patienten nachhaltig beeinträchtigen können und spürbare Auswirkungen auf die Lebensqualität besitzen [156, 271, 272], kommt der Prävention von Exazerbationen eine herausragende Bedeutung zu. Einige medikamentöse Therapiemaßnahmen zeigen einen positiven Einfluß auf die Exazerbationsfrequenz und unterstützen so andere präventive Maßnahmen.
Dazu zählen zunächst inhalative Steroide, die in verschiedenen Studien an Patienten mit

mittel- bis schwergradiger COPD die Exazerbationsfrequenz um etwa 25 % senken konnten [46, 221, 300]. Darüberhinaus zeigten die Ergebnisse der ISOLDE-Studie bei Patienten, die mit inhalativen Steroiden therapiert wurden, eine Verbesserung der Lebensqualität im Zusammenhang mit niedrigeren Exazerbationsraten [221, 300].

Bei der Untersuchung von Bronchodilatatoren konnte für langwirksame ß2-Agonisten und Anticholinergika eine positive Wirkung auf die Exazerbationsfrequenz nachgewiesen werden [103, 186].
Das neu auf dem Markt erschienene Tiotropium, ein lang wirksames Anticholinergikum, senkte die Rate akuter Exazerbationen um etwa ein Viertel [51, 335]. Für langwirksame ß2-Agonisten mag der zugrundeliegende Mechanismus darin liegen, dass die Adhäsion von Bakterien an die Epithelzellen der Bronchialwand erschwert wird [82].
Eine Analyse von 22 Studien zur Therapie mit Mukolytika demonstrierte, dass die Exazerbationsrate um 29 % gemindert werden konnte und darüber hinaus eine größere Anzahl von Patienten exazerbationsfrei blieb [239].
Antioxidantien, insbesondere N-Acetylcystein, so zeigten Stey *et al*. (2000), vermochten die Anzahl exazerbationsfreier Patienten über einen Behandlungszeitraum zwischen 12 und 24 Wochen von 31% auf 49% anzuheben [305].

1.2.5.2.7.3. Prävention bakterieller Infekte (Impfungen)

Für Patienten mit COPD wird eine Impfung gegen Influenza und Pneumokokken empfohlen [179]. Ein Cochrane Review [363] analysierte in der Zusammenschau vier kleinere Studien mit jedoch geringen Fallzahlen (n=29-55) und fünf Studien an älteren Patientenkollektiven (n=27-1838), die unter anderem COPD-Kranke beinhalteten. Insgesamt zeigte sich für beide genannten Impfungen, dass sie sich positiv auf die Reduktion der Exazerbationsrate auswirkten.
Anders als vielfach angenommen, kommt es durch die Impfungen selbst nicht zur Auslösung eines akuten Krankheitsschubes und damit zum Anstieg der Exazerbationsfrequenz.
Man nimmt an, dass die Influenza-Impfung generell für ältere Patienten Vorteile bringt, da sie nachweislich das Auftretenen von Pneumonien, die Hospitalisationsrate und die Anzahl der Todesfälle minimiert [116]. Für die Pneumokokkenimpfung gibt es keine validen Aussagen darüber, dass sie einen COPD-spezifischen Benefit hervorbrächte [152].

1.2.6. Prognosefaktoren

Häufige Exazerbationen (> 3 pro Jahr) haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität und sind mit einer höheren Mortalitätsrate verbunden [272]. Obgleich eine Exazerbation nicht notwendigerweise mit einer anhaltenden Verschlechterung des funktionellen Status und dem Übergang in ein höheres Krankheitsstadium einhergeht, beeinflussen Exazerbationen sowohl kurzfristig als auch langfristig den Gesundheitszustand eines Patienten [63].
Seemungal *et al*. (2000) zeigten, daß 35 Tage nach Beginn einer Exazerbation nur 75 % der Patienten ihre zuvor bestehende maximale exspiratorische Flussrate wieder erreichten. Nach drei Monaten lagen die Basis-Lungenfunktionsparameter bei nur 7,1 % der Patienten im Bereich der Ausgangswerte [271].
Bei älteren Patienten geht man davon aus, dass ihre körperliche Belastbarkeit, gemessen an der Ausführung alltäglicher Aktivitäten, durch eine Exazerbation nachhaltig beeinträchtigt wird. Peach *et* Pathy (1981) konnten nachweisen, dass drei Monate nach Entlassung etwa 30 % der Patienten ihre vorausgehende Mobilität noch nicht zurückgewonnen hatten und 65 % nicht in der Lage waren, ihren Haushalt zu führen [227].
Die Rückfallquote nach einer Exazerbation ist laut verschiedener Studien hoch. Sie beträgt 34 % innerhalb der ersten drei Monate [255] und 70 % innerhalb eines Jahres [104]. Bezüglich der Mortalitätsziffern ziehen Exazerbationen ebenfalls eine schlechte Prognose nach sich.
4 bis 11 % der Patienten versterben im Rahmen einer einzelnen Exazerbation bereits im Krankenhaus [61, 211], nach drei Monaten überleben noch 86 % die akute Exazerbation [255]. Dabei ist eine bestehende Hyperkapnie bei Aufnahme ins Krankenhaus mit einer schlechteren Überlebensrate assoziiert [38, 61]. Etwa 21-24 % der intensivpflichtigen Patienten versterben noch auf der Station, gesehen auf ein Jahr liegt die Sterberate bei 49 %. Bei Patienten, die im Rahmen einer Exazerbation hospitalisiert waren und ein akutes Atemversagen erlitten, verstarben 49 % innerhalb der folgenden zwei Jahre [61].
Bis auf die Nikotinkarenz exisitiert für kein Therapiekonzept der Nachweis eines langfristigen Vorteils bezüglich des Fortschreitens der COPD. Allerdings konnte für die Langzeitsauerstofftherapie eine Verbesserung der Prognose demonstriert werden, wobei insbesondere die Mortalitätsrate von Patienten mit schwergradiger COPD günstig beeinflusst wird [62, 110, 321].
Bezüglich der Grunderkrankung sind ein hohes Alter, eine fortgeschrittene Atemwegsobstruktion (gemessen an der FEV1), eine ausgeprägte Hypoxämie und Zeichen der Hyperkapnie schlechte Prognosefaktoren. Patienten mit einer FEV1 < 0,75 Litern weisen

eine Ein-Jahres-Sterblichkeitsrate von 30 % und eine Zehn-Jahres-Sterblichkeitsrate von 95 % auf. Als günstiger Prognosefaktor gilt eine ausgeprägte Reversibilität der Atemwegsobstruktion [8].

2 Ziel der Untersuchung

Die Atemwege gesunder Menschen sind steril. Hingegen lassen sich während der stabilen Phase einer COPD bei etwa 80 % aller Patienten Bakterien aus dem Atemtrakt isolieren. Die chronische Kolonisierung mit Bakterien wird jedoch häufig klinisch nicht manifest. Die COPD ist eine komplexe chronische Erkrankung mit akuten Schüben, welche durch eine Verschlechterung respiratorischer Symptome charakterisiert sind und zu einer Beeinträchtigung des Atemflusses führen.

Die Bedeutung bakterieller Infektionen bei der Auslösung solcher akuter Exazerbationen der COPD ist trotz zahlreicher aktueller Studien nicht vollständig erfasst. Fortschritte in den Untersuchungstechniken auf zellulärer und molekularer Ebene sowie zuverlässigere Methoden der Sekretgewinnung haben im letzten Jahrzehnt zu Ergebnissen geführt, die an einer Beteiligung von Bakterien an den pathogenen Mechanismen einer AECOPD keinen Zweifel mehr lassen. Mehrere bronchoskopische Studien konnten inzwischen zeigen, daß bei etwa 50 % aller Patienten, die eine akute Exazerbation erleiden, Bakterien in den tiefen Atemwegen nachweisbar waren. Ob der Nachweis verschiedener bakterieller Pathogene zugleich impliziert, dass diese Agenzien ursächlich für den akuten Krankheitsschub verantwortlich gemacht werden können, bleibt vielfach offen.

Darüber hinaus existieren außerhalb der bakteriellen Genese verschiedene andere Faktoren, die eine AECOPD auslösen können. Ein Drittel ist vermutlich durch virale Infektionen bedingt , etwa 5-10 % durch atypische Bakterien und alle übrigen basieren auf nicht-infektiösen Ursachen wie beispielsweise allergischen Reaktionen oder Stoffwechselstörungen. Es ist bislang nicht möglich, anhand klinischer Zeichen und Verläufe der Exazerbation eine infektiöse von einer nicht-infektiösen Ursache zu unterscheiden. Dies birgt erhebliche Schwierigkeiten bei der Etablierung standardisierter Kriterien zur Auswahl von Patienten, die von einer antibiotischen Therapie profitieren könnten.

Die vorliegende Studie untersucht retrospektiv Daten eines COPD-Patientenkollektivs mit moderatem bis schwergradigem Krankheitsstadium im Hinblick auf die Pathogenese akuter Exazerbationen.

Anhand vorliegender mikrobiologischer Befunde soll zunächst beleuchtet werden, welches bakterielle Erregerspektrum innerhalb des Gesamtkollektivs zu beobachten ist und welche

Befallmuster in Abhängigkeit vom Schweregrad der Grunderkrankung auftreten. Darüber hinaus soll herausgearbeitet werden, inwiefern sich die Patienten mit einem positiven mikrobiologischen Befund (pathogene Mikroorganismen) von den Patienten ohne Nachweis pathogener Erreger (apathogene Mikroorganismen oder kein Nachweis von Mikroorganismen) unterscheiden.
Die Unterscheidung soll deskriptiv erfolgen im Hinblick auf Patientendemographie, Lungenfunktionsbefunde, blutgasanalytische Befunde, Entzündungsparameter sowie Daten zum Krankheitsverlauf unter stationärer Behandlung.
Mit Hilfe dieser Unterscheidungskriterien sollen Rückschlüsse gezogen werden auf mögliche Voraussetzungen oder Begleitumstände einer bakteriellen Infektexazerbation im Vergleich zu nicht bakteriell ausgelösten Exazerbationen. Dies geschieht einerseits mit der Zielsetzung, Faktoren zu beschreiben, die das Risiko für eine bakterielle AECOPD erhöhen oder als Prädiktoren für das Vorliegen einer bakteriellen Infektion dienen könnten. Zusätzlich soll beleuchtet werden, ob die Patienten ohne pathogene Mikrobiologie bestimmte Charakteristika aufweisen, die sie gegenüber dem Vergleichskollektiv auszeichnen. Dies könnte einerseits einen Einblick in die pathogenetischen Zusammenhänge akuter Exazerbationen gewährleisten, andererseits einen prognostischen Ausblick bezüglich des klinischen Verlaufs beider Populationen zulassen. Anders als in zahlreichen prospektiven Studien, die solche Unterscheidungsmerkmale auf dem Boden diffiziler Untersuchungsmethoden zum Beispiel im Zusammenhang mit Inflammationsprozessen auf zellulärer Ebene zu etablieren versuchen, sollen in der vorliegenden Arbeit die in der klinischen Routine praktizierbaren diagnostischen Möglichkeiten Grundlage für eine Charakterisierung bilden. Es geht dabei in erster Linie um den Gewinn zusätzlicher Informationen zur Erstellung von Leitlinien für eine empirisch begründete antibiotische Therapie.
Zusätzlich soll anhand der vorliegenden Daten eine Evaluierung der neuen COPD-Stadieneinteilung nach GOLD (Global Initiative for COPD) vom März 2001 versucht werden. Sind Patienten innerhalb einer Erkrankungsstufe homogen bezüglich der gefundenen Charakteristika und lässt sich eine Übereinstimmung bezüglich ihrer Krankheitsausprägung feststellen? Dazu werden vier Patientenpopulationen (Schweregrade I, IIA, IIB, III) hinsichtlich der oben genannten Variablen miteinander verglichen.
Eine rasche Orientierung über den klinischen Zustand eines Patienten durch Zuordnung zu einer Kategorie kann dabei ebenfalls Hilfestellung bei der Auswahl derjenigen Patienten geben, für die besondere therapeutische Maßnahmen einschließlich der antibiotischen Behandlung vorgesehen sind.

3 Methoden

3.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung aus Krankenblättern von Patienten mit der Diagnose einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Alle Patienten wurden in der Medizinischen Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin des Klinikums Lüdenscheid stationär aufgenommen und behandelt. Die Erhebung erfasst Hospitalisationszeiträume zwischen Anfang 1996 und Mitte 2002 (davon etwa 95 % zwischen 1999 und 2002). Für die Recherche geeigneter Patienten wurde primär der Lungenfunktionsbefund herangezogen, da die Sicherung der Diagnose COPD über die Prüfung lungenfunktionsanalytischer Kriterien (siehe unten) erfolgte. In einem zweiten Schritt wurden diese Patienten daraufhin untersucht, ob zu Beginn des stationären Aufenthaltes eine mikrobiologische Untersuchung von Atemwegssekreten vorgenommen wurde und ein verwertbarer Kulturbefund vorlag. Für jeden Patienten wurde ein Erfassungsbogen angelegt, wobei zu beachten ist, dass bei insgesamt 7 Patienten je 2 verschiedene stationäre Aufenthalte und bei 2 Patienten jeweils 4 Aufenthalte als einzelne Fälle gewertet wurden. Dies ist insofern zu rechtfertigen, als dass die einzelnen stationären Aufenthalte jeweils eigene und voneinander unterschiedliche Lungenfunktionsparameter und mikrobiologische Befunde hervorbrachten. Insgesamt 88 Patienten bilden demnach 101 behandelte Fälle. In der Folge wird von einer Gesamtpopulation mit n = 101 Patienten die Rede sein.

Folgende Daten wurden erhoben:

1) Patientenbezogene demographische Daten

- Geschlecht
- Alter [Jahre]

- BMI (Body-Mass-Index) = Körpergewicht [kg] / Körpergröße zum Quadrat [qm]
- Status als aktueller Raucher/ Exraucher/ Nichtraucher
- Packyears (=Anzahl der gerauchten Zigarettenpackungen (à 20 Zigaretten) pro Tag mal Anzahl der Jahre)
- gegenwärtige schwerwiegende Nebenerkrankungen (hierzu siehe auch Ausschlusskriterien)
  Das Bestehen eines Cor pulmonale als Folgeerscheinung einer chronischen Rechtsherzbelastung im Rahmen der pulmonalen Hypertonie bei COPD wurde als gesonderte Variable untersucht. Die Patienten mit Cor pulmonale sind aber neben den kardiovaskulären Nebenerkrankungen in die Analyse der aktuellen Komorbidität eingegangen.

2) Daten zur Krankheitsgeschichte der COPD

- Erkrankungsdauer (Jahre seit Stellung der Erstdiagnose)
- Anzahl der Exazerbationen in den vergangenen 12 Monaten (teilweise anhand anamnestischer Angaben aus der Patientenakte, teilweise anhand vorliegender Lungenfunktionsbefunde der vorausgehenden 12 Monate)
- Schweregrad der COPD laut Klassifikation nach WHO/GOLD = Global Initiative for COLD [140]. Die Einteilung in die Schweregrade I, IIA, IIB und III wurde anhand der vorliegenden Lungenfunktionsparameter, Blutgasanalysen und dem Kriterium Cor pulmonale mit dokumentierten klinischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz vorgenommen.

3) Funktionelle Parameter und klinische Chemie

- Spirometrisch erfasste relative Einsekundenkapazität FEV 1 in % vom altersabhängigen Soll und absolute Einsekundenkapazität FEV 1 in Litern
- das Verhältnis aus relativer Einsekundenkapazität und forcierter Vitalkapazität (FEV1/FVC Ratio)
- Blutgasanalyse zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und vor Entlassung: Partialdrucke von Sauerstoff PaO2 [mmHg] und Kohlendioxid PaCO2 [mmHg] aus

arterialisiertem Blut des Ohrläppchens nach standardisiertem. Wurde unmittelbar vor Entlassung keine Messung durchgeführt, geht der zuletzt dokumentierte Wert in die Erhebung ein. BGA-Werte, die unter Gabe von O2 über eine Maske oder eine Nasensonde oder kurze Zeit nach Gabe von O2 gemessen wurden, finden in der Auswertung keine Berücksichtigung.

- Entzündungsparameter: C-reaktives Protein [mg/dl] zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und vor Entlassung.
  Auf das weiße Blutbild, insbesondere die Leukozytenzahl, wurde in diesem Zusammenhang wegen mangelnder Aussagekraft, insbesondere unter Glukokortikoidtherapie, verzichtet.

4) Mikrobiologische Befunde

- Mikroskopiebefund des Grampräparates
- Bakterienkultur des Atemwegssekrets

5) Daten zur Pharmakotherapie

a) Langzeittherapie (im exazerbationsfreien Intervall):

- ß2-Agonisten/Anticholinergika inhalativ ja/nein
- retardiertes Theophyllin oral [mg/Tag]
- Glukokortikoidtherapie inhalativ ja/nein
- Glukokortikoidtherapie sytemisch [mg/Tag])

b) Antibiotische Therapie:

- Antibiotische Vorbehandlung (verabreichtes Antibiotikum durch den einweisenden Arzt in den Tagen vor der stationären Aufnahme anhand anamnestischer Angaben) orale Dosis [mg] und Therapiedauer [Tage]
- Antibiotisches Regime während der Hospitalisation systemisch (per os/intravenös) mit Dosisangabe [mg] und Dauer [Tage], dabei initiale empirische Therapie sowie Regimeänderungen

3.2. Patienten

Bei den untersuchten Patienten dieser Studie handelt es sich um ein heterogenes, unselektiertes Kollektiv mit den in Tabelle 1 dargestellten Ein-und Ausschlusskriterien. Alle Patienten hatten die in der Entlassung dokumentierte Diagnose „COPD“ (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ICD –Klassifikation 8 und 9: Code-Nummern 490-493) und wurden in die Studie eingeschlossen, wenn die Diagnosestellung mit den geforderten Lungenfunktionsparametern und den Kriterein des GOLD-Kommittees laut NHLBI/WHO-Workshop von 2001 [225] übereinstimmte. Funktionell weisen demnach alle Patienten eine Atemwegsobstruktion auf, die im Bronchospasmolysetest nicht vollständig reversibel ist. Zur Beurteilung wird die postbronchodilatatorische FEV1 in % vom altersabhängigen Soll herangezogen. Der Nachweis einer FEV1<80% vom Soll in Kombination mit einer FEV1/FVC Ratio<70% bestätigt eine nicht voll reversible Atemflussbehinderung.
Es wird die Lungenfunktion beurteilt, in welcher der Patient die höchste erreichbare FEV1 % vom Soll erzielt. In aller Regel ist das die Lungenfunktion, die im stabilen Zustand einer COPD gemessen wird. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die Lungenfunktion zum Zeitpunkt der Entlassung nach Abklingen der akuten Symptomatik herangezogen. Die Messungen erfolgten allesamt in der Lungenfunktionsabteilung des Klinikums unter standardisierten Bedingungen.

Die Patienten wurden entweder aufgrund einer Einweisung des behandelnden Arztes stationär aufgenommnen oder die Aufnahme erfolgte notfallmäßig über die Ambulanz des Klinikums. Die Hospitalisation erfolgte aufgrund einer akuten Verschlechterung der respiratorischen Symtome. Es handelte sich in allen Fällen um akute Exazerbationen einer bestehenden COPD. Dabei wurde auf eine Klassifikation der AECB nach Schweregrad [13] verzichtet. Patienten mit akuter Verschlechterung ihrer Symptomatik wegen anderer, nicht exazerbationsbedingter Gründe, wie zum Beispiel einer neu aufgetretenen Pneumonie bei bestehender COPD, wurden nicht berücksichtigt.

Tabelle 1: Einschluss-und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
Entlassungsdiagnose COPD	Pulmonale Ausschlußdiagnosen: Asthma bronchiale, Cystische Fibrose, Bronchiektasie (soweit ohne HR-CT beurteilbar), Lungentuberculose, Pneumonie , Bronchial-Carcinom, Z.n. Lungenteilresektion oder andere die FEV1 einschränkende Operationen
	Nicht pulmonale Ausschlußdiagnosen: Neoplasie, Apoplexie, schwere Immundefizienz, andere Infektionen, welche ein erhöhtes CRP verursachen oder eine antibiotische Therapie erfordert hätten (z.B. Sinusitis, Harnwegsinfekt)
Postbronchodilatatorische FEV1 < 80 % vom Soll, FEV1/FVC Ratio < 70 %	Vollreversibilität im Bronchospasmolysetest
Akute Exazerbation der COPD	
Vorhandensein eines verwertbaren mikrobiologischen Befundes (Kultur Sputum, Bronchialsekret, BAL) mit Keimzahl > 10 hoch 5 cfu/ml	
Mikroskopie des Grampräparates mit < 10 Epithelzellen und > 25 Leukozyten pro Gesichtsfeld bei 100-facher Vergrößerung	
Radiologischer Befund normal oder COPD-typisch (z.B. Überblähung der Lunge, Emphysemaspekt)	Radiologisch nachweisbares neu aufgetretenes oder persistierendes Infiltrat, auch alveoläres oder interstitielles Infiltrat

3.3. Klassifizierung der Patienten gemäß Schweregradeinteilung der COPD nach GOLD

Die Stadieneinteilung anhand der Schweregrade basiert auf den Leitlinien des WHO/NHLBI-Workshops vom März 2001. Sie wurden durch die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) unter Vorsitz von Romain A. Pauwels [225] in Übereinkunft mit dem Exekutivkomitee der American Thoracic Society festgelegt. Die Charakterisitika der einzelnen Schweregrade sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Klassifikation der COPD nach GOLD (Global Initiative for COLD)

Schweregrad COPD	Charakteristika
Grad 0: Risiko einer COPD	Normale Spirometrie Chronische Symptome (Husten, Sputumproduktion)
Grad I: "mild" COPD (leichtgradig)	FEV1/FVC < 70 % FEV1≥ 80 % vom Soll mit/ohne chronische Symptome
Grad II A: "moderate" COPD **Grad II B**: "moderate" COPD (mittelgradig)	FEV1/FVC < 70 % 50% ≤ FEV1 < 80 % vom Soll 30% ≤ FEV1 < 50% vom Soll mit/ohne chronische Symtome (Husten, Sputumproduktion, Dyspnoe)
Grad III: "severe" COPD (schwergradig)	FEV1/FVC < 70 % FEV1 < 30 % vom Soll oder respiratorisches Versagen (PaO2< 60 mmHg mit/ohne PaCO2 > 50 mmHg) oder klinische Zeichen des Rechtsherzversagens

3.4. Patientenkollektive

Für die Untersuchung der patientenbezogenen, funktionellen und klinischen Variablen in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere werden die Patienten nach der GOLD-Stadieneinteilung klassifiziert und vier Patientenpopulationen gemäß der Schweregrade I (leichtgradig/mild), II A und II B (mittelgradig/moderate) und III (schwergradig/severe) gebildet.
Bei der Untersuchung in Abhängigkeit von der bakteriellen Ätiologie der akuten Exazerbation wurden zwei Patientenpopulationen miteinander verglichen.
Eine Population beinhaltet Patienten mit potentiell pathogenen Mikroorganismen in der Bakterienkultur. Bei diesem Kollektiv ist von einer akuten Exazerbation der COPD auf dem Boden einer bakteriellen Infektion auszugehen.
Das Vergleichkollektiv besteht aus Patienten mit nicht pathogener Mikrobiologie. Hier wurden in der Bakterienkultur Keime der normalen Standortflora isoliert.
Als „normal“ sei in Analogie zu einer kürzlich veröffentlichten prospektiven, longitudinalen Studie von Sethi *et al*. (2000) die Abwesenheit folgender Bakterienspezies definiert: *Haemophilus spp., Moraxella catarrhalis, S. pneumoniae, S. aureus, Pseudomonas spp.*(hier zusätzlich auch *Acinetobacter spp*.) und gramnegativer Enterobakterien (GNEB= englisch: Gram-negative enteric bacteria) [280].
Patienten "ohne Nachweis" von Erregern in der Bakterienkultur wurden mit der Population, welche nicht pathogene Erreger im Kulturbefund aufwiesen, zu einer gemeinsamen Population „nicht pathogen“ zusammengefasst. Bei diesem Kollektiv darf man eine virale oder nicht-infektiöse Genese der akuten Verschlechterung der COPD annehmen.

3.5. Kriterien für die Validität der mikrobiologischen Befunde

Alle bakteriologischen Analysen erfolgten im Labor des Klinikums Lüdenscheid.
Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Bedingungen für eine sorgfältige Materialgewinnung und -verarbeitung nach den geltenden Standards [28, 146, 147, 340, 353] eingehalten wurden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich jedoch retrospektiv mit bereits vorliegenden mikrobiologischen Befunden, so dass zur Überprüfung der Aussagekraft eines Kulturbefundes nur die Möglichkeit bestand, bestimmte Gültigkeitsmaßstäbe anzulegen. Hierzu wurden die Leitlinien der American Society of Microbiology zugrunde gelegt [146].
Die Mikroskopie des Grampräparates sowie die quantitative Analyse der Kulturen waren Bedingungen für die Verwertung eines mikrobiologischen Befundes. Nur Präparate mit < 10 Plattenepithelien und > 25 polymorphkernigen Leukozyten pro Gesichtsfeld bei hundertfacher Vergrößerung im Mikroskop gingen in die Untersuchung ein.
Bezüglich der Quantifizierung der Keimzahlen wurden bei Angabe der koloniebildenden Einheiten pro ml [cfu/ml] für Sputumproben und Bronchialsekrete eine Mindestanzahl von 10 hoch 5 cfu/ml, für die BAL 10 hoch 3 cfu/ml vorausgesetzt. Bei semiquantitativen Angaben waren „massenhafte“ Keimzahlen Mindestanforderung.
In neun Fällen stellte sich anhand der Aktenlage eine antibiotische Vorbehandlung durch den niedergelassenen Arzt heraus. In diesen Fällen sollte davon ausgegangen werden, dass zwischen der Abnahme des Sputums oder des Bronchialsekretes eine mindestens 48 Stunden lange Karenzphase ohne antibiotische Medikation eingehalten wurde. Dies ist Standard, kann jedoch anhand der Akten nicht sicher nachvollzogen werden. Eine antibiotische Vorbehandlung war kein Ausschlusskriterium *per se*.

In der vorliegenden Studie wurden Bakterienkulturen von 67 Sputumproben ausgewertet, darüber hinaus von 27 Bronchialsekreten, einer BAL (bronchalveoläre Lavage) und sechs Trachealsekreten. Die hohe Zahl der Sputumproben hängt mit der Tatsache zusammen, daß die Gewinnung von Sputum als einziges nichtinvasives Verfahren zur Sekretgewinnung aus den tiefen Atemwegen die im klinischen Alltag routinemäßig praktizierte Methode darstellt.

3.6. Kategorisierung der pathogenen Bakterienbefunde

Zur Untersuchung der Abhängigkeitsverhältnisse zwischen Erregerspektrum und COPD-Schweregraden wurden die pathogenen Bakterienspezies in drei Gruppen kategorisiert. Dabei folgt die Einteilung in Erregergruppen den Vorschlägen von Eller *et al*. (1998) [83].

- **Gruppe 1** :

Grampositive Kokken *(Staphylokokkus aureus, Staphylokokkus pyogenes* der Gruppe A nach Lancefield, *Staphylokokkus pneumoniae*)

- **Gruppe 2** :

"Klassische“ gramnegative Bakterien bei COPD (*Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis*)

- **Gruppe 3** :

Pseudomonas spp., *Acinetobacter spp.*und gramnegative Enterobacteriaceae (GNEB) (*Escherichia coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp*.)

3.7. Statistische Analysen

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden deskriptive Verfahren verwendet.

Im Zusammenhang mit der Untersuchung des C-reaktiven Proteins (CRP) wurden Kennwerte bestimmt, welche die Qualität eines diagnostischen Verfahrens, hier die Bestimmung des CRP-Wertes aus dem Serum, beschreiben helfen. Bei diesen Kennwerten handelt es sich um die Sensitivität, die Spezifität, sowie den postiven und negativen Vorhersagewert eines Testverfahrens.
Aufgrund eines diagnostischen Tests, der positiv (T^+) oder negativ (T^-) ausfallen kann, wird auf die Existenz einer Krankheit (K^+) geschlossen , respektive angenommen, die Krankheit liege nicht vor (K^-).
Die genannten Kenngrößen implizieren bedingte Wahrscheinlichkeiten, die die Brauchbarkeit eines diagnostischen Tests zur Erkennung einer Krankheit oder eines vorliegenden Befundes charakterisieren. Im vorliegenden Falle handelt es sich dabei um die Infektexazerbation der COPD beziehungsweise das Vorliegen eines Kulturbefundes mit pathogenen Bakterien.

Alle genannten Größen sind deskriptive Maßzahlen und beschreiben Zusammenhänge für Häufigkeitsdaten.

Sie lassen sich mit Hilfe einer Kreuztabelle (Vierfeldertafel) berechnen.
Auf die Ermittlung des Chi-Quadrat-Tests der zugehörigen Vierfeldertafel wurde verzichtet.

Tabelle 3: Vierfeldertafel zur Bestimmung von Sensitivität, Spezifität und positvem/negativem Vorhersagewert

Befund	Test		Summe
	Positiv (T^+)	Negativ (T^-)	
Vorhanden (K^+)	a	b (falsch neg. Test)	a+b (Kranke)
Fehlend (K^-)	c (falsch pos. Test)	d	c+d (Gesunde)
Summe	a+c (Testpositive)	b+d (Testnegative)	n

Die Kenngrößen aus der Vierfeldertafel berechnen sich wie folgt:

Sensitivität: beschreibt den Anteil positiver Testergebnisse unter den Kranken
$P(T^+ \mid K^+) = a / (a+b)$

Spezifität: beschreibt den Anteil negativer Testergebnisse unter den Gesunden
$P(T^- \mid K^-) = d / (c+d)$

Vorhersagewert eines positiven Tests:

beschreibt den Anteil der Kranken unter den Personen mit positiven Testergebnis, $P(K^- \mid T^-)$) d / (b+d)

Vorhersagewert eines negativen Tests:

beschreibt den Anteil der Gesunden unter den Personen mit negativem Testergebnis, $P(K^+ \mid T^+) = a / (a+c)$

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 101 stationäre Aufenthalte von 88 Patienten mit diagnostizierter COPD in die Studie eingeschlossen. Zur besseren Übersicht wird im Folgenden von einer Gesamtzahl n = 101 Patienten die Rede sein. Die Hospitalisationsdauer variierte zwischen 3 und 65 Tagen, durchschnittlich waren die Patienten 18,5 Tage (Median 15 Tage) stationär.
Das Gesamtkollektiv wurde gemäß der WHO/GOLD-Klassifikation (Global Initiative for COPD) verschiedenen Erkrankungsstadien zugeordnet (I=leichtgradig/mild, IIA bzw. IIB=mittelgradig/moderate, III=schwergradig/severe).
Bei dieser Kategorisierung hatten zwei der 101 Patienten eine FEV1 $\geq$ 80 % vom altersentsprechenden Soll und zeigten Erkrankungsstadium I , 31 Patienten (30,7 %) wiesen Schweregrad II A mit einer FEV1 $\geq$ 50 % vom Soll auf, 32 Patienten (31,7 %) Schweregrad II B mit einer FEV1 $\geq$ 30 % vom Soll und 36 Patienten (35,6 %) zeigten eine fortgeschrittene COPD im Stadium III mit einer FEV1 < 30 % vom Soll oder klinischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz oder respiratorischen Versagens. Rechnet man die Patienten mit mittelgradiger bis schwergradiger COPD (FEV1 < 50 % vom Soll) zusammen, so ist diese Patientengruppe am stärksten vertreten (67,3 %).

4.1. Patientendemographische, funktionelle und laboranalytische Daten

Die Ergebnisse bezüglich der wichtigsten untersuchten Merkmale finden sich im Überblick in Tabelle 4. Neben den Resultaten für das Gesamtkollektiv sind zum Vergleich die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere aufgelistet. Bei den Patienten mit einem milden Erkrankungsschweregrad (n=2 Patienten) wurde auf die Berechnung statistischer Kenngrößen oder Häufigkeiten verzichtet. Beide Patienten wurden in ihren Merkmalen einzeln dargestellt.

Tabelle 4: Merkmale der Patienten in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere

** In Tabelle 4 sind bei stetigen Variablen der Mittelwert und in Klammern der (Median) angegeben*

Merkmale	Gesamt-kollektiv n =101	Erkrankungsschweregrade COPD laut WHO/GOLD				
		FEV1/FVC < 70 %				
		FEV1≥80 % Grad I (mild) n = 2		50%≤FEV1<80% Grad II A (moderate) n = 31	30%≤FEV1<50% Grad II B (moderate) n = 32	FEV1<30% Grad III (severe) n = 36
Alter [Jahre]	66,2 (67)*	54	76	68 (70)	66,5 (68,5)	64,4 (65,5)
Geschlecht m:w	73 : 28	m	w	19 : 12	19 : 13	34 : 2
BMI [kg/qm]	25,7 (25,7)	-	24,1	28,2 (26,6)	25,5 (24,7)	23,6 (23,2)
Raucherstatus						
Keine Angabe [%]	11,8	-	-	12,9	15,6	8,3
Aktuelle Raucher[%]	47,2	1	-	44,4	55,6	42,4
Exraucher [%]	30,3	-	-	33,3	22.2	36,4
Nichtraucher [%]	22,5	-	1	22,2	22,2	21,2
Packyears	36,3 (30)	50	-	30,2 (25)	40,3 (28)	38,4 (35)
Dauer COPD [Jahre]	9 (7)	9	22	9,7 (7,5)	7,8 (6)	9 (9)
Zahl Exazerbationen/ 12 Monate	2,8 (2)	-	2	2,2 (2)	2,5 (2)	3,4 (3)
Komorbidität						
-Keine [%]	17,8	1	-	22,6	25	5,6
-Kardiovaskulär [%]	74,3	-	1	71	75	77,8
-Sonstige [%]	7,9	-	-	6,5	-	16,7
Inhalative Steroide [%]	88,1	1	1	80,6	87,5	94,4
Orale Steroide [%]	52,5	1	1	35,5	53,1	66,7
Dosis Steroide /Tag per os [mg]	13,6	2,5	20	12,7	11,6	15,3
Theophyllin [%]	57,4	1	-	45,2	50	75
Dosis Theophyllin/ Tag per os [mg]	411 (375)	300	-	441 (375)	392 (375)	440 (375)
Liegedauer [Tage]	18,5 (15)	9	10	14,9 (14)	22,0 (17)	19,1 (17,5)
FEV 1 [l]	1,25 (1,16)	2,52	1,23	1,57 (1,64)	1,14 (1,15)	1,04 (0,96)
FEV1%vom Soll	44,8 (45,8)	84,2	86,2	57,6 (57,8)	41,4 (40,1)	34,6 (32)
FEV1/FVC Ratio	67,6 (66)	-	71,3	79,6 (81,55)	58,5 (57,2)	62,6 (59,2)
CRP a [mg/dl]	9,6 (6,0)	33,5	4	6,1 (3,1)	12,1 (9,1)	9,8 (6,7)
PaO2 bei Aufnahme [mmHg]	61,3 (60)	50	64	64,5 (65)	62,9 (62,5)	57,7 (55)
PaCO2 bei Aufnahme [mmHg]	40,8 (40)	41	38	39,5 (39)	39,4 (39,5)	43,0 (42)
Pathogene Bakterienkultur [%]	63	1	-	12	24	26
nicht-pathogene Bakterienkultur [%]	38	-	1	19	8	10

Betrachtet man sich die Ergebnisse in den moderaten bis schwergradigen COPD-Stadien (IIA, IIB, III), so korrelieren die meisten Merkmale in ihrer Ausprägung nachvollziehbar mit dem Erkrankungsschweregrad. Dasselbe gilt für die Häufigkeitsverteilung der Patienten auf bestimmte Variablen.

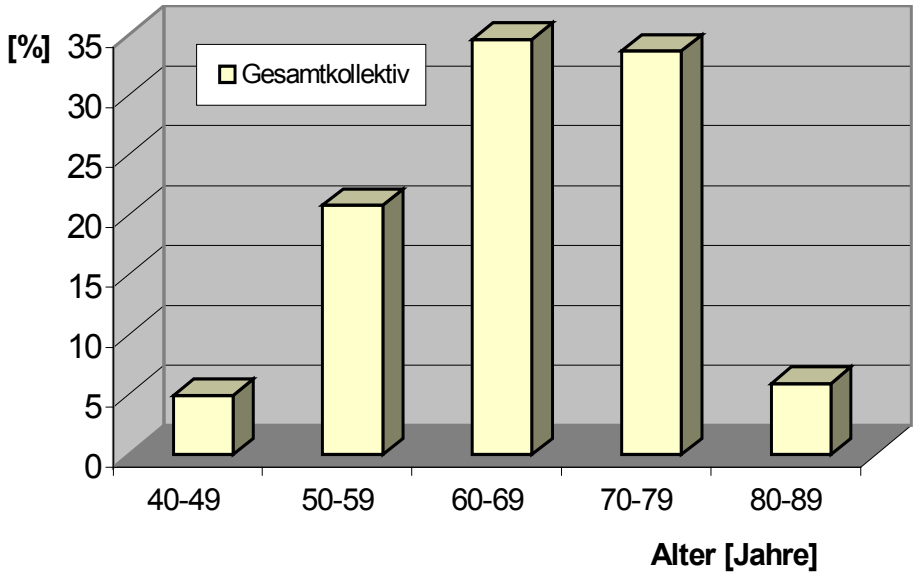
4.1.1. Alter

Das Durchschnittsalter aller Patienten liegt bei 66,2 (67) Jahren. Die Patienten werden mit steigendem Erkrankungsgrad jünger (siehe Tabelle). Die Verteilung der Patienten auf verschiedene Alterstufen ist in folgender Tabelle dargelegt.

Tabelle 5: Altersverteilung der Gesamtpopulation

Altersgruppen	Gesamtkollektiv	
	Anzahl n	**Anteil %**
43-49 Jahre	5	**5**
50-59 Jahre	21	**20,8**
60-69 Jahre	35	**34,7**
70-79 Jahre	34	**33,7**
80-85 Jahre	6	**5,9**
Gültig	101	**100**

Abbildung 4: Altersverteilung der Gesamtpopulation



68,2 % aller Patienten und damit deutlich mehr als die Hälfte sind zwischen 60 und 80 Jahre alt, wobei kein deutlicher Spitzenwert für eines dieser Lebensjahrzehnte auszumachen ist. Der Patientenanteil im sechsten und siebenten Dezennium (34,6 % und 33,6 %) ist nahezu identisch. Fünf Patienten sind unter 50 Jahre alt, der jüngste Patient ist 43 Jahre alt.

4.1.2. Geschlecht

Im Hinblick auf die Geschlechterverteilung sind von insgesamt 101 Patienten 73 männlich und 28 weiblich, der Männer- und Frauenanteil ist bei den moderaten Stadien ähnlich verteilt (in etwa 60 % Männer : 40% Frauen), im Erkrankungsstadium III überwiegt anteilmäßig deutlich das männliche Geschlecht (34: 2 bzw. 94,4% Männer).

4.1.3. Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (BMI) als Faktor, der indirekt die Körperfettmasse als Verhältnis aus Körpergröße zu Gewicht beschreibt, nimmt mit zunehmender Erkrankungsschwere ab. Bezogen auf das Gesamtkollektiv liegt er im Schnitt bei 25,7 kg/qm und reduziert sich von im Mittel 28,2 kg/qm im Stadium IIA auf 25,5 kg/qm im Stadium IIB bis auf 23,6 kg/qm im Endstadium.

4.1.4. Nikotinkonsum

Hinsichtlich des Hauptrisikofaktors Rauchen sind folgende Ergebnisse zu beobachten: Bezogen auf die Gesamtpopulation gaben bei 12 Patienten ohne Angabe 42/ 89 Kranken (47,2 %) an, aktuell zu rauchen, 47/ 89 Patienten (52,8 %) waren aktuelle Nichtraucher zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Um ein klareres Bild über das tatsächliche, also auch zurückliegende, Rauchverhalten zu schaffen, wurden die Exraucher gesondert herausgestellt. Als Exraucher werden nur Patienten geführt, die mindestens 2 Jahre nikotinfrei waren. Es ergeben sich folgende Resultate: Neben 20/ 89 (22,5 %) reinen Nichtrauchern finden sich 27/ 89 (30,3 %) Exraucher mit einer Nikotinkarenz zwischen 2 und 45 Jahren (durchschnittlich 13,6 Jahre). 42/ 89 (47,2 %) Patienten können als aktuelle Raucher gelten. Zusammengenommen ist die Gruppe der Raucher und Exraucher also mit mehr als drei Vierteln (77,5 %) vertreten.
Die Patienten mit einer Raucheranamnese (aktuelle Raucher und Exraucher) sind anteilmäßig nahezu gleich verteilt auf alle drei Erkrankungsschweregrade, wenn man die Patienten ohne Angabe von der jeweiligen Bezugsgröße abzieht. Folgende Ergebnisse lassen sich festhalten: Für 21/ 27 (77,8 %) Patienten in Stadium II A und entsprechend gleiche Anteile in II B ist eine Raucheranamnese dokumentiert. Im fortgeschrittenen Stadium III sind 26/ 33 Patienten (78,8 %) Raucher oder Exraucher.

Das Ausmaß des Nikotinkonsums abgeleitet aus den Angaben der Packyears (Anzahl Zigarettenpäckchen x Anzahl der Jahre) steigert sich abhängig vom Schweregrad. In der Gesamtpopulation rauchten die Patienten 30 Packyears (Median), im Stadium IIA 25 Packyears, dann zunehmend im Stadium IIB 28 Packyears und im Stadium III 35 Packyears (Medianwerte).

4.1.5. Krankheitsgeschichte und Exazerbationen

Die Dauer der Grunderkrankung COPD beziehungsweise die Jahre seit Stellung der Erstdiagnose korreliert nicht mit dem COPD-Stadium. Alle 101 Patienten sind nach eigenen Angaben im Mittel 9 (7) Jahre krank, ein eindeutig längeres Bestehen der Erkrankung bei höheren Krankheitsstadien ist nicht auszumachen.
Die Anzahl der Exazerbationen bezogen auf die vorausgehenden 12 Monate zeigt einen Zusammenhang mit der zunehmenden Verschlechterung der zugrundeliegenden COPD. Bezogen auf das Gesamtkollektiv sind zwischen 1 und 6 Exazerbationen beziehungsweise im Mittel 2,8 Exazerbationen in den zurückliegenden 12 Monaten dokumentiert, die durchschnittliche Anzahl nimmt mit fortschreitender Erkrankung zu. Durchschnittlich hatten die Patienten im Stadium IIA 2,2 Exazerbationen, im Stadium II B 2,5 Exazerbationen und im Stadium IIB 3,4 Exazerbationen bezogen auf ein Jahr.

4.1.6. Komorbidität

Die Komorbiditätsrate liegt insgesamt bei über 80 % aller Patienten. Dabei überwiegen eindeutig die Herzkreislauferkrankungen (arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, andere schwererwiegende Herzrhythmusstörungen), die bei 75/ 101 Patienten (74,3%) dokumentiert waren. 8/ 101 Patienten (7,9%) weisen andere Begleiterkrankungen (z.B Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, cave: keine Ausschlussdiagnosen) auf. Der Anteil an Patienten mit kardiovaskulären Nebenerkrankungen steigert sich in Abhängigkeit von der Schwere der Grunderkrankung. So findet man im Stadium IIA 22/ 31 Patienten (71%), im Stadium IIB 24/ 32 Patienten (75%) und bei schwergradiger COPD 28 /36 (77,8 %) Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. In diese Gruppe sind die Patienten mit einem Cor pulmonale inbegriffen.

4.1.7. Medikamentöse Dauertherapie der COPD

Hinsichtlich der medikamentösen Therapie im exazerbationsfreien Intervall ist festzuhalten: 89 von 101 Patienten (88,1 %) erhielten inhalative Bronchodilatatoren und Kortikoide, 53 Patienten (52,5 %) gaben eine orale Kortikoidtherapie an mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 13,6 mg (2,5 mg bis 30 mg/ Tag) eines Decortin-H-Präparates. 58 Patienten (57,4 %) berichteten eine regelmäßige Einnahme eines oralen Theophyllinpräparates bei einer durchschnittlichen Tagesdosis von 421,6 mg (200 mg bis 875 mg/ Tag).
Anteilmäßig nahmen mehr Patienten mit schwergradiger COPD orale Kortikoide in höheren Tagesdosen ein als die Vergleichsschweregrade (IIA 35,5%, IIB 53,1 % und III 66,7%). Die mittlere Tagesdosis lag im Krankheitsstadium III bei 15,3 mg. Bezüglich der Theophyllineinnahme ergaben sich entsprechende Ergebnisse: Eine mit dem Erkrankungsgrad steigende Anzahl von Patienten berichtete die Einnahme von Theophyllin (II A 45,2 %, II B 50 % und III 75 % der Patienten) bei allerdings ähnlichen durchschnittlichen Tagesdosen zwischen 390 und 440 mg.

4.1.8. Liegezeit

Die Liegezeit, also die Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen, ändert sich mit dem Krankheitsstadium wie folgt (Medianwerte): 14 Tage im Stadium II A, 17 Tage im Folgestadium und 17,5 Tage im Stadium III. Die Patienten mit fortgeschrittenerer Krankheit liegen also tendenziell länger stationär.

4.1.9. Lungenfunktionsbefunde

Bezüglich der Kriterien, die ein Krankheitsstadium definieren, also des Lungenfunktions-parameters FEV1 in % vom altersentsprechenden Soll, sowie der Ergebnisse der arteriellen Blutgaswerte PaO2 und PaCO2, ist eine Verschlechterung in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere zu beobachten.
Die relative Einsekundenkapazität FEV1 liegt im Mittel bezogen auf das Gesamtkollektiv bei 44,8 % vom Soll (45,8 % vom Soll). Die beiden Patienten mit Stadium I haben

definitionsgemäß eine FEV1 > 80 % vom Soll. Die Patienten mit moderatem Stadium zeigen durchschnittlich eine FEV1 von 57,6% vom Soll (57,8 % vom Soll) für II A und 41,4 % vom Soll (40,1 % vom Soll) für II B, liegen also jeweils etwa 0,8 Prozentpunkte von der Grenzmarke FEV 1 = 50 % vom Soll entfernt. Die Patienten mit schwergradiger COPD im Stadium III liegen mit ihrer relativen FEV1 nicht im definierten Bereich < 30 % vom Soll, sondern im Schnitt bei 34,6 % vom Soll (32 % vom Soll). Dies lässt sich folgendermaßen erklären:

Bei 24/101 Patienten (23,8 %) ist ein Cor pulmonale dokumentiert . Beim Cor pulmonale handelt es sich um eine kardiovaskuläre Komplikation durch chronische Rechtsherzbelastung infolge erhöhter Widerstände der Lungenstrohmbahn durch die chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Sie markiert den Beginn eines Rechtsherzversagens und ist somit im Endstadium einer chronisch obstruktiven Bronchitis anzutreffen. Die Patienten mit einem Cor pulmonale chronicum und klinischen Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz zählen laut Klassifikation nach WHO/GOLD automatisch zum fortgeschrittenen Krankheitstadium III, auch wenn die Lungenfunktion selbst noch nicht so gravierend beeinträchtigt ist, also das erforderliche Minimum der relativen Einsekundenkapazität von weniger als 30 % vom Soll überschritten wird. Nur 4 von 24 Patienten mit Cor pulmonale (16,7 %) zeigen eine FEV 1 <30 % vom Soll. Genau 50 % liegen mit ihrer FEV1 zwischen 30 % und 40 % vom Soll, weitere 8 Patienten sogar ≥ 40 % vom Soll. Bezogen auf die Patientenpopulation des Stadiums III haben demnach 20/38 Kranken (52,6%) eine relative Einsekundenkapazität > 30 % vom Soll, was schließlich in besagtem Mittelwert von 34,6 % vom Soll Ausdruck findet. Tabelle 6 veranschaulicht diese Zusammenhänge nochmals:

Tabelle 6: FEV1% vom Soll bei Patienten mit Cor pulmonale (Stadium III)

FEV 1 in % Soll	Stadium III/Cor pulmonale	
	Anzahl n	Anteil %
<30	4	**16,7**
≥30 < 40	12	**50,0**
≥ 40 <50	4	**16,7**
≥ 50	4	**16,7**
gesamt	24	**100**

Die Absolutwerte der Einsekundenkapazität gemessen in Litern FEV1 [l] verhalten sich entsprechend der relativen Werte, wobei im Rahmen der WHO/GOLD-Klassifikation keine Grenzwerte für einzelne Erkrankungsstadien angegeben sind. Die FEV1 [l] liegt im Gesamtdurchschnitt bei 1,25 Litern und nimmt mit höheren Schweregraden der COPD von maximal 2,52 l (I) über 1,57 Litern (II A) und 1,14 Litern (II B) bis zu 1,04 Litern (III) kontinuierlich ab.
Die FEV1/ FVC- Ratio, also das Verhältnis der relativen Einsekundenkapazität zu forcierter Vitalkapazität, das die Ausprägung der Obstruktion beschreibt, liegt laut GOLD-Klassifikation < 70 %, um der Definition einer COPD zu genügen. Die Ratio erreichte im Mittel 67,6 % (Median 66%) bezogen auf das Gesamtkollektiv.

4.1.10. Arterielle Blutgaswerte

Der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut (PaO2) ist ebenso wie die FEV1 % vom Soll ein Kriterium der Kategorisierung nach der GOLD-Klassifikation. Definitionsgemäß ist ein PaO2 < 60 mmHg (< 8,0 kPa) mit /ohne PaCO2 > 50 mmHg (> 6,7 kPa) Ausdruck eines respiratorischen Versagens, so dass diese Patienten zum Stadium III gezählt werden. In der vorliegenden Untersuchung verschlechtert sich der PaO2 gemessen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme von 65 mmHg im Stadium II A auf 63 mmHg im Stadium II B und schließlich auf 55 mmHg im Endstadium (Medianwerte). Gleichermaßen steigt der Partialdruck des Kohlendioxids (PaCO2) als Ausdruck mangelnder Atemreserven von 39 mmHg im Stadium II A über 39,5 mmHg im Stadium II B auf schließlich 42 mmHg (Medianwerte).

4.1.11. C-reaktives Protein

Hinsichtlich diagnostischer Daten ist neben der Lungenfunktion und der Blutgasanalyse die Untersuchung der Serumkonzentration des Entzündungsparameters C-reaktives Protein (CRP) von Bedeutung. Insgesamt betrachtet haben die Patienten aller Erkrankungsstufen einen über die Norm (bis 0,5 mg/dl) hinaus erhöhten CRP Wert. Im Durchschnitt lag er bei 9,6 mg/dl (Medianwert 6,0 mg/dl). Es zeigt sich keine Abhängigkeit vom Schweregrad der COPD.

4.1.12. Bakterienkultur

Betrachtet man sich die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung der Bakterienkulturen, so hatten 63 Patienten (62,4 %) Befunde mit pathogenen Keimen, hingegen 38 Patienten (37,6%) entweder keinen Nachweis von Erregern oder nicht pathogene Keime in der Kultur. Mikrobiologische Befunde mit pathogenen Bakterien - als Ausdruck einer Infektexazerbation der COPD – finden sich in höheren Krankheitsgraden häufiger: 12/ 63 bei IIA (19,1 %) , 24/ 63 bei Grad II B (38,1 %) und 26/ 63 bei III (41,3 %). Eine genaue Analyse der Ergebnisse mit Darstellung der isolierten Bakterien folgt unter Abschnitt 4.3. des Ergebnisteils.
Bei der Bewertung der mikrobiologischen Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass bei insgesamt 8 Patienten die Verabreichung einer antibiotischen Therapie durch den niedergelassenen Arzt unmittelbar vor Aufnahme ins Krankenhaus als Reaktion auf eine akute Verschlechterung der bekannten COPD dokumentiert war. Vier Patienten haben ein nicht pathogenes Kulturergebnis. Bei den anderen vier Patienten sind trotz Anbehandlung des Infektes mit einem Antibiotikum pathogene Erreger in der Kultur des Atemwegssekrets nachgewiesen worden. Zur besseren Übersicht siehe auch Tabelle 8.

4.2. Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung

Im Folgenden schließen sich die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen an. Zusätzlich wird das Erregerspektrum in Abhängigkeit vom COPD-Erkrankungsschweregrad dargestellt.
In einem weiteren Schritt sollen dann die beiden Patientenpopulationen mit / ohne pathogene Bakterienkultur in einzelnen Variablen miteinander verglichen werden.

4.2.1. Häufigkeiten bakterieller Isolate

Es lagen entsprechend der Patientenzahl 101 kulturelle Befunde zur Auswertung vor.
Die Kulturen wurden aus Sekreten der tiefen Atemwege angesetzt. Dabei ist hervorzuheben , dass nicht alle untersuchten Kulturen von Sputumproben stammen. Die Untersuchung einer Sputumprobe war bei 67 von 101 Fällen (66,3 %) dokumentiert, bei 27 von 101 Kranken (26,7 %) wurde eine Spiegelung der Bronchien zur Gewinnung von Bronchialsekret durchgeführt, bei 6 von 101 Patienten (5,9 %) lag ein Trachealsekret vor, bei einem Patient wurde eine Bronchoalveoläre Lavage (BAL) analysiert.
Bei einigen der 101 Patienten traten zwei oder drei Erreger in Kombination auf. Bei 41 von 63 pathogenen Befunden (65,1 %) wurde in der Kultur nur ein einzelnes Bakterium nachgewiesen. Bei 18 von 63 Patienten (28,6 %) wurden je zwei Pathogene isoliert, bei verbleibenden 4 der 63 Patienten (6,3 %) drei Pathogene.
So lässt sich die Gesamtzahl von 115 Mikroorganismen, die als Bezugsgröße zur Berechnung der Häufigkeiten einzelner Erreger zugrunde liegt, durch das Vorkommen von Mischinfektionen erklären. Polymikrobielle Befunde traten nur bei pathogenen Kulturen zutage. Alle nicht pathogenen Befunde waren Einfachbefunde.

4.2.1.1.Isolierte Mikroorganismen

Tabelle 7 gibt Aufschluß über die Prävalenz aller Mikroorganismen. Die Reihenfolge in der Häufigkeit ihres Auftretens findet sich unter „ Rang“, wobei Rang 1 den am häufigsten gefundenen Keim beziffert.

Tabelle 7: Häufigkeiten der Bakterienspezies bezogen auf die Gesamtheit aller Kulturbefunde

Bakterienspezies	**n**	**%**	**Rang**	**Pathogenität**	**%**
kein Nachweis	12	**-**	-	-	
Staphylococcus epidermidis	2	**1,7**	10	nicht pathogen	**22,6 %**
vergrünende Streptokokken	24	**20,9**	1	nicht pathogen	
Staphylococcus aureus	9	**7,8**	5	pathogen	
Streptococcus pyogenes A	1	**0,6**	11	pathogen	
Streptococcus pneumoniae	17	**14,8**	2	pathogen	
Haemophilus influenzae	11	**9,6**	4	pathogen	
Haemophilus parainfluenzae	14	**12,2**	3	pathogen	
Moraxella catarrhalis	6	**5,2**	7	pathogen	
Escherichia coli	11	**9,6**	4	pathogen	**77,4 %**
Proteus spp.	3	**2,6**	9	pathogen	
Klebsiella spp.	3	**2,6**	9	Pathogen	
Enterobacter spp.	5	**4,3**	8	Pathogen	
Acinetobacter spp.	2	**1,7**	10	Pathogen	
Pseudomonas aeruginosa	7	**6,1**	6	Pathogen	
Gesamt	115	**100**	**-**	-	**100 %**

Betrachtet man die bakteriellen Isolate insgesamt, so lagen bei 22,6 % nicht pathogene Mikroorganismen vor (die Befunde ohne Nachweis von Mikroorganismen sind nicht inbegriffen), bei 77,4 % wurden pathogene Bakterien isoliert.
Bezüglich der Häufigkeiten der einzelnen Bakterienspezies lässt sich sagen, dass die vergrünenden Streptokokken, üblicherweise nicht pathogene Keime der Standortflora, mit einem Anteil von 20,9 % am häufigsten gefunden wurden.

Bei den pathogenen Bakterien ist *Streptococcus pneumoniae* mit einem Anteil von 14,8 % am häufigsten vertreten. Es folgt die *Haemophilus*-Spezies, wobei *Haemophilus parainfluenzae* mit einem Anteil von 12,2 % öfter isoliert werden konnte als *Haemophilus influenzae* mit 9,6 %. *Escherichia coli* liegt gleich auf mit ebenfalls 9,6 %. Es folgt *Staphybcoccus aureus* mit 7,8 %, gefolgt von *Pseudomonas aeruginosa* (6,1 %). *Moraxella catarrhalis* liegt mit 5,2 % aller Mikroorganismen auf Rang sieben hinter *Pseudomonas aeruginosa*.

4.2.1.2. Kulturergebnisse nach antibiotischer Vorbehandlung

Ergänzend sind die Befunde derjenigen Patienten, bei denen unmittelbar vor Aufnahme ins Krankenhaus eine antibiotische Therapie durch den niedergelassenen Arzt erfolgt ist, in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Kulturbefunde bei antibiotischer Vorbehandlung

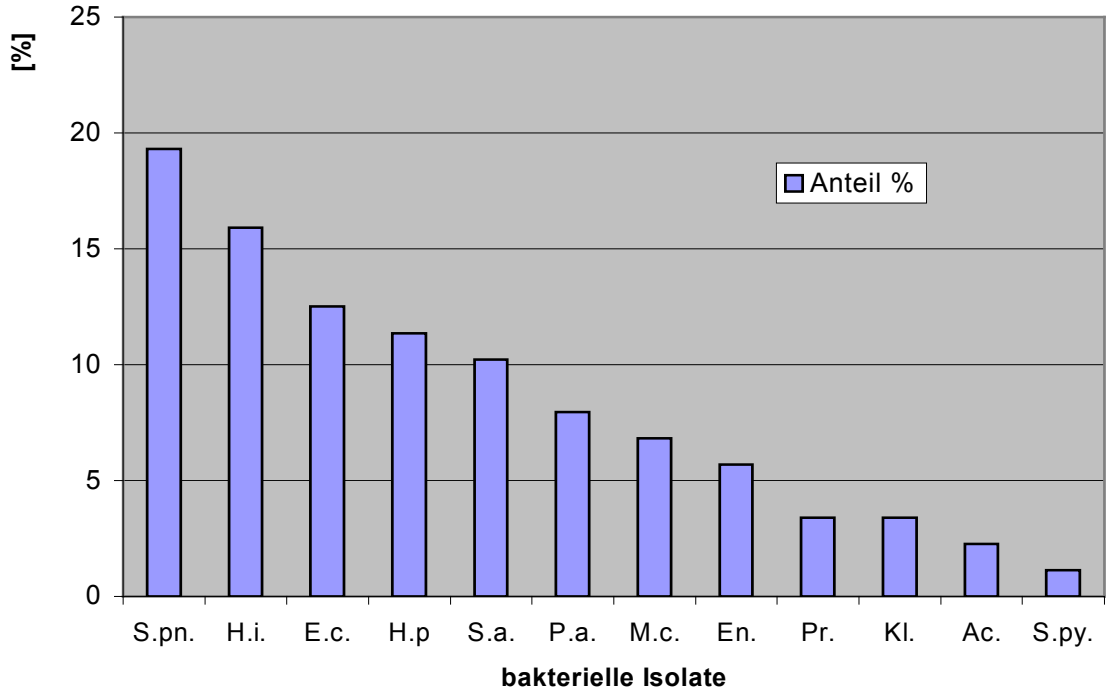
Patient	Antibiotikum (per os)	Dauer	Kulturbefund	Bakterium 1	Bakterium 2
D.E.	Doxycyclin	2 Tage	nicht pathogen		
H.G. F.G.	Rulid Rulid	3 Tage 2 Tage	nicht pathogen nicht pathogen		
R.M.	Klazid	? Tage	pathogen	*H. infl.*	*M.cat.*
P.A. H.W.	Ciprobay Ciprobay	2 Tage 7 Tage	nicht pathogen pathogen	*S. pneum.*	*P.aeruginosa*
S. H. S.W.	Elobact Elobact	1 Tag 15 Tage	pathogen pathogen	*H. infl.* *S.aureus*	*H.infl.*

4 /8 Patienten (50 %) zeigten trotz vorausgehender Behandlung mit antibakteriellen Substanzen pathogene Bakterien in der Kultur des Atemwegssekrets. Dabei ist hervorzuheben, dass wiederum 3 dieser 4 Patienten (75 %) einen kombinierten Befund mit je zwei Pathogenen hatten. Der häufigste in dieser Population isolierte Keim war *Haemophilus influenzae* (3 von 7 Mikroorganismen bzw. 42,9 %).

4.2.1.2. Pathogene Bakterienspezies

Die Ergebnisse der Häufigkeitsverteilung der pathogenen Bakterienisolate ist in der folgenden Graphik veranschaulicht. Als Bezugsgröße wird hier nicht die Gesamtzahl der gefundenen Mikroorganismen herangezogen, sondern man beschränkt sich auf die pathogenen Bakterienspezies bei einer Gesamtzahl von n = 89 (100 %). Es ergibt sich dadurch eine geringfügig andere Reihenfolge in der Häufigkeit des Auftretens als in Tabelle 7 dargestellt.

Abbildung 5: Prävalenz pathogener Bakterienspezies



4.2.2. Häufigkeiten pathogener Bakterien in Abhängigkeit vom COPD-Schweregrad

Zur Darstellung möglicher mikrobieller Muster im Zusammenhang mit der Erkrankungsschwere der zugrundeliegenden COPD beziehen sich folgenden Ergebnisse auf die Gesamtzahl der pathogenen, also krankheitsverursachenden, Erreger. Die Patienten des

COPD-Stadiums I wurden wegen der statistisch zu vernachlässigenden Patientenzahl (n = 2) nicht berücksichtigt. Insofern reduziert sich die Gesamtzahl der Pathogene auf n = 88 Isolate (ein pathogenes Bakterium *Haemophilus influenzae* bei milder COPD wurde von der Gesamtzahl n = 89 abgezogen).
Die anteilmäßige Verteilung der einzelne Bakterienspezies auf die Erkrankungsstadien lässt sich wie folgt darstellen:

Tabelle 9: Häufigkeiten pathogener Bakterien in Abhängigkeit vom COPD Stadium

Pathogene Mikroorganismen	**Schweregrad COPD nach GOLD Klassifikation**						**gesamt**	
	II A		**II B**		**III**			
	Anzahl n	**Anteil %**	**Anzahl n**	**Anteil %**	**Anzahl n**	**Anteil %**	**Anzahl n**	**Anteil %**
Staphylococcus aureus	0	**0**	1	**1,1**	8*	**9,1**	9	**10,2**
Streptococcus pyogenes A	1	**1,1**	0	**0**	0	**0**	1	**1,1**
Streptococcus pneumoniae	1	**1,1**	9	**10,2**	7	**8**	17	**19,3**
Haemophilus influenzeae	4	**4,6**	2	**2,3**	4	**4,6**	10	**11,4**
Haemophilus parainfl.	2	**2,3**	7	**8**	5	**5,7**	14	**15,9**
Moraxella catarrhalis	1	**1,1**	2	**2,3**	3	**3,4**	6	**6,8**
Escherichia coli	2	**2,3**	4	**4,6**	5	**5,7**	11	**12,5**
Proteus spp.	0	**0**	1	**1,1**	2	**2,3**	3	**3,4**
Klebsiella spp.	1	**1,1**	0	**0**	2	**2,3**	3	**3,4**
Enterobacter spp.	1	**1,1**	3	**3,4**	1	**1,1**	5	**5,7**
Acinetobacter spp.	0	**0**	1	**1,1**	1	**1,1**	2	**2,3**
Pseudomonas aeruginosa	1	**1,1**	2	**2,3**	4	**4,6**	7	**8**
Gesamt	**14**	**15,9**	**32**	**36,4**	**42**	**47,7**	**88**	**100**

* davon 1 *ORSA* (Oxazillin-resistenter *Staphylococcus aureus*)

4.2.2.1. Bakteriengruppen

Zur besseren Übersicht über mögliche Abhängigkeitsverhältnisse zwischen Erregerspektrum und COPD-Schweregraden wurden die Pathogene wie bereits erwähnt in drei Erregergruppen aufgeteilt:

- **Gruppe 1 (grampositive Kokken):** *Staphylococcus aureus, Staphylococcus pyogenes der Gruppe A nach Lancefield, Staphylococcus pneumoniae*

- **Gruppe 2 („klassische“ gramnegative Erreger):** *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis*

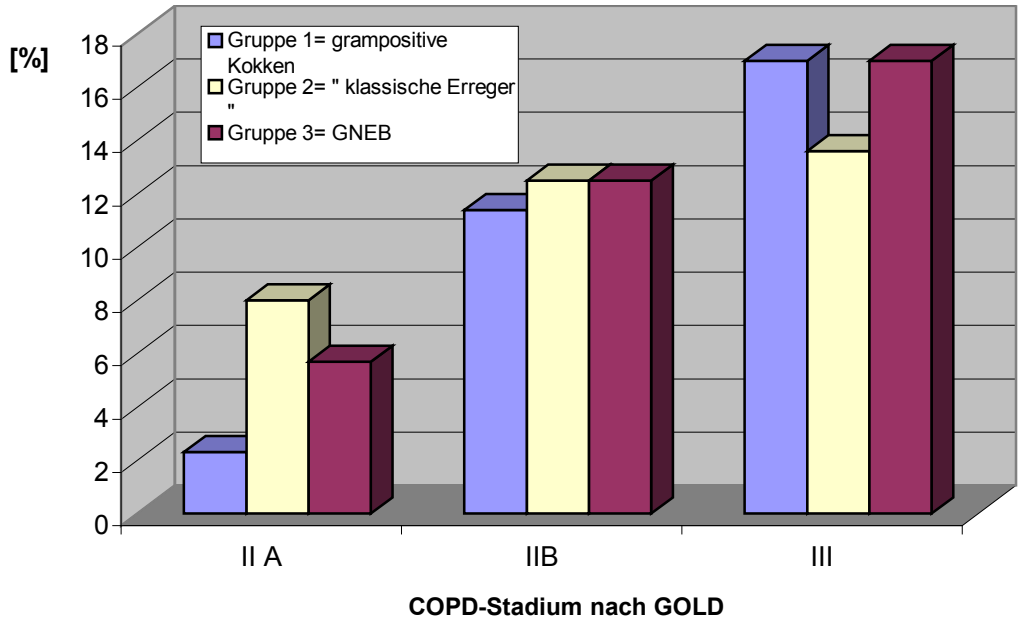
- **Gruppe 3 (gramnegative „Problemkeime“):** GNEB , *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*.

Tabelle 10: Auftreten pathogener Erregergruppen

pathogene Erregergruppen	Schweregrad COPD nach GOLD Klassifikation						gesamt	
	II A		II B		III			
	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %
Gruppe 1= grampositive Kokken	2	**2,3**	10	**11,4**	15	**17**	27	**30,7**
Gruppe 2= "klassische“ gramnegative Erreger	7	**8**	11	**12,5**	12	**13,6**	30	**34,1**
Gruppe 3= GNEB/*Pseudomonas*	5	**5,7**	11	**12,5**	15	**17**	31	**35,2**
Gesamt	14	**16**	32	**36,4**	42	**47,6**	88	**100**

Der Zusammenhang zwischen bakterieller Ätiologie und COPD-Stadium ist zur besseren Anschauung in der Abbildung 6 dargestellt:

Abbildung 6: Bakterielle Isolate in Abhängigkeit vom Erkrankungsschweregrad



Bezogen auf die Gesamterregerzahl der Pathogene n = 88 (100 %) sind die Bakterien in ihrer Zugehörigkeit zu einer Erregergruppe anteilmäßig relativ homogen verteilt (Gruppe 1 mit 30,7 %, Gruppe 2 mit 34,1 %, Gruppe 3 mit 35,2 %), wobei die gramnegativen GNEB und *Pseudomonas/Acinetobacter* insgesamt am häufigsten auftreten.

Für alle drei Erregergruppen gilt: Mit steigender Erkrankungsschwere steigt der Anteil der Erreger insgesamt, d. h. das Risiko eines Befalls mit pathogenen Bakterien scheint mit zunehmendem Schweregrad zu steigen. So finden sich 14 aller 88 Pathogene (15,9 %) in Stadium II A, 32 der 88 Pathogene (36,4 %) in Stadium II B und 42 von 88 Pathogenen (47,7 %) , also fast die Hälfte aller pathogenen Organismen, in Stadium III. Die Gruppe der GNEB/*Pseudomonas/Acinetobacter* weist dabei die größten Unterschiede in der anteilmäßigen Verteilung auf die COPD-Schweregrade auf. Mit 15/31 Isolaten (48,4%) finden sich dort die meisten Erreger im fortgeschrittenen Stadium III, hingegen nur 5/31 Isolaten (16,1 %) im Stadium II A. Es läßt sich also bezüglich der Gruppe 3-Bakterien feststellen, dass sie bevorzugt im fortgeschrittenen Stadium einer COPD vorkommen. Am

deutlichsten ist dies für *Pseudomonas aeruginosa* der Fall, der mit 4 von 7 Isolaten (57,1 %) im Stadium III vertreten ist.

Betrachtet man sich die einzelnen Erkrankungsstadien genauer, so lässt sich festhalten, dass die Gruppe der „klassischen“ Gruppe 2-Bakterien sowohl im Stadium II A (7/14 Isolate bzw. 50 %) als auch in II B am häufigsten vorkommen, allerdings bei Schweregrad II B gleichauf mit den GNEB (jeweils 11/ 32 Isolate bzw. 34,4 %). Innerhalb des COPD-Schweregrades III ist die Gruppe der grampositiven Erreger mit 15 /42 Isolaten (35,7 %) genauso stark vertreten wie die gramnegativen Gruppe -3-Bakterien mit ebenfalls 35,7 %. Von den grampositiven Keimen im Stadium III sind 9/ 15 Bakterienisolaten (60%) *Staphylococcus aureus*- Bakterien, davon wiederum ein oxacillinresistenter Keim (ORSA).

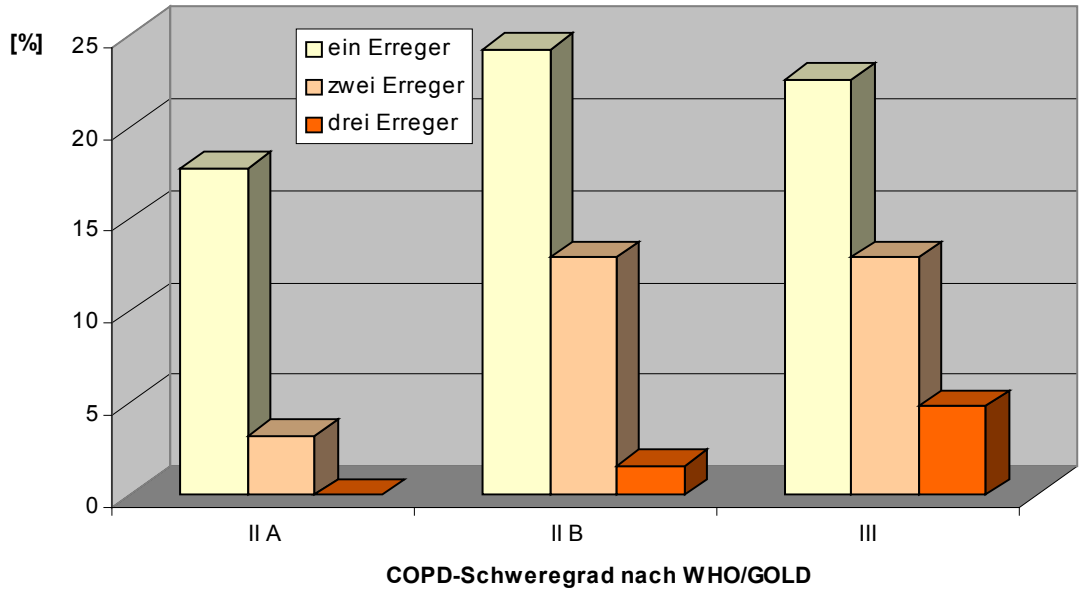
4.2.2.2. Mischinfektionen

Das Auftreten von Mischinfektionen in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium ist in Tabelle 10 und Abbildung 7 dargestellt. Desweiteren lässt sich in Tabelle 11 ablesen, welche Erregergruppen gleichzeitig miteinander in einem Befund vorkommen.

Tabelle 11: Häufigkeit von Mischinfektionen in Abhängigkeit vom COPD-Stadium

Kombinationen bakterieller Isolate	Schweregrad COPD nach GOLD Klassifikation						gesamt ohne Schweregrad I	
	II A		II B		III			
	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %
Einfach	11	**17,7**	15	**24,2**	14	**22,6**	40	**64,5**
Zweifach	2	**3,3**	8	**12,9**	8	**12,9**	18	**29**
Dreifach	0	**0**	1	**1,6**	3	**4,8**	4	**6,5**
Gesamt	**13**	**21**	**24**	**38,7**	**25**	**40,3**	**62**	**100**

Abbildung 7: Mischinfektionen in Abhängigkeit vom COPD-Stadium



Insgesamt betrachtet sind Einzelbefunde mit 40/ 64 Befunden (64,5 %) am häufigsten zu finden. Die Mischinfektionen liegen anteilmäßig bei 18/ 62 Zweifachkombinationen (29 %) und 4/ 62 Dreifachkombinationen (6,5 %) und kommen deutlich häufiger in höheren Erkrankungsstadien vor. So findet man 8 von 18 (44,4 %) Zweifachkombinationen im Stadium II B und ebenso viele in Stadium III, hingegen nur 2 von 18 (11,1 %) im Stadium II A. Bei den Dreifachkombinationen sind 3 von 4 Befunden (75 %) bei Patienten im Stadium III dokumentiert.

Tabelle 12: Kombinationen von Erregergruppen

Kombinationen von Erregergruppen	Schweregrad COPD nach GOLD Klassifikation						Gesamt ohne Schweregrad I	
	II A		II B		III			
	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %
Gruppe 1	1	**1,6**	8	**12,9**	5	**8,1**	14	**22,6**
Gruppe 2	6	**9,7**	3	**4,8**	4	**6,5**	13	**21**
Gruppe 3	4	**6,5**	4	**6,5**	5	**8**	13	**21**
1+2	1	**1,6**	2	**3,2**	4	**6,5**	7	**11,3**
1+3	0	**0**	1	**1,6**	2	**3,2**	3	**4,8**
2+2	0	**0**	1	**1,6**	0	**0**	1	**1,6**
2+3	1	**1,6**	2	**3,2**	0	**0**	3	**4,8**
3+3	0	**0**	2	**3,2**	2	**3,3**	4	**6,5**
1+2+2	0	**0**	1	**1,6**	1	**1,6**	2	**3,2**
1+2+3	0	**0**	0	**0**	1	**1,6**	1	**1,6**
3+3+3	0	**0**	0	**0**	1	**1,6**	1	**1,6**
Gesamt	**13**	**21**	**24**	**38,9**	**25**	**40,3**	**62**	**100**

64,5 % aller Erreger treten als solitäre Erreger auf, dabei finden sich am häufigsten grampositive Erreger mit 14 von 40 (22,6 %) Einzelerregern. 29 % aller Erreger treten in Zweierkombination auf, verbleibende 6,4 % in Dreierkombination. Kombinationen mit drei Bakterien (Gruppe 1, 2 und 3 bzw. alle aus Gruppe 3) waren ausschließlich im Krankheitsstadium III auszumachen. Es zeichnet sich ein Zusammenhang zwischen gravierenden Infektionen mit mehreren Pathogenen und der Erkrankungsschwere der zugrundeliegenden COPD ab.

4.3. Vergleich zweier Patientenkollektive (Patienten mit pathogener Bakterienkultur versus Patienten mit nicht pathogener Bakterienkultur)

Im Folgenden werden die zu untersuchenden Variablen in Abhängigkeit von der bakteriellen Ätiologie der akuten Exazerbation dargestellt. Hierzu werden zwei Patientenkollektive (Patienten mit pathogenen Bakterien versus Patienten mit nicht pathogenen Bakterien in der Kultur) gebildet und hinsichtlich Patientendemographie, Risikofaktoren, Krankheitsgeschichte, diagnostischen Untersuchungsergebnissen, klinischen Daten und Krankheitsverlauf miteinander verglichen.

4.3.1. Patientenbezogene Daten

Zu Beginn werden die patientendemographischen Ergebnisse zu Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index und Begleiterkrankungen deskriptiv dargestellt.

4.3.1.1. Geschlecht

Tabelle 13: Verteilung auf die Geschlechter

Geschlecht	pathogen		nicht pathogen		Gesamtkollektiv	
	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %
Männlich	49	**77,8**	24	**63,2**	73	**72,3**
Weiblich	14	**22,2**	14	**36,8**	28	**27,7**
Gesamt	63	**100**	38	**100**	101	**100**

In der Population mit pathogenem Befund sind 77,8 % der Patienten männlichen Geschlechts gegenüber 63,2 % in der nicht pathogenen Gruppe. Hier liegt im Gegensatz dazu der

Frauenanteil mit 36,8 % höher als in der pathogenen Population mit 22,2 % Frauen. Insgesamt dominieren wie in der Gesamtpopulation in beiden Gruppen klar die Männer.

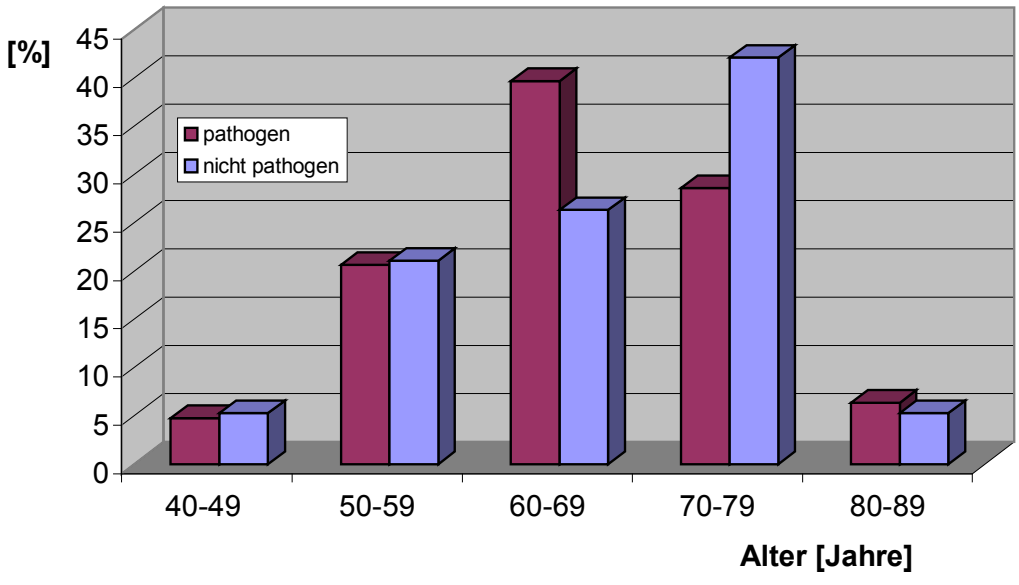
4.3.1.2. Alter

Hinsichtlich des Durchschnittsalters (pathogen 66 Jahre, nicht pathogen 66,5 Jahre) finden sich praktisch keine Unterschiede in den Populationen. Die Verteilung auf Altersstufen ist in der Abbildung 8 dargestellt.

Tabelle 14: Altersverteilung des Gesamtkollektivs

Altersgruppen	pathogen		nicht pathogen		Gesamtkollektiv	
	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %
43-49 Jahre	3	**4,8**	2	**5,3**	5	**5**
50-59 Jahre	13	**20,6**	8	**21**	21	**20,8**
60-69 Jahre	25	**39,7**	10	**26,3**	35	**34,6**
70-79 Jahre	18	**28,6**	16	**42,1**	34	**33,7**
80-85 Jahre	4	**6,3**	2	**5,3**	6	**5,9**
Gültig	63	**100**	38	**100**	101	**100**

Abbildung 8: Altersverteilung in beiden Kollektiven (pathogen/nicht-pathogen)



Die pathogene Gruppe weist einen Erkrankungshöhepunkt im sechsten und die Vergleichspopulation im siebenten Dezennium auf. In beiden Gruppen liegen knapp über 68 % aller Patienten in der Altersgruppe zwischen 61 und 80 Jahren. 4 Patienten sind in der pathogenen Gruppe älter als 80 Jahre gegenüber 2 Patienten in der Vergleichsgruppe.

4.3.1.3. Body-Mass-Index (BMI)

Zur Einschätzung des Ernährungszustandes der Patienten wird der Body-Mass-Index (BMI) herangezogen und in den wichtigsten statistischen Kenngrößen dargestellt:

Tabelle 15: Statistische Kenngrößen des BMI

BMI	pathogen	nicht pathogen	Gesamtkollektiv
ohne Angabe	14	5	19
Anzahl	49	33	82
Mittelwert	24,9	26,8	25,7
Standardabweichung	4,9	5,61	5,3
Minimum	16	16,4	16
Median	25	26,2	25,7
Maximum	40	41	41

Die pathogene Population hat im Durchschnitt einen niedrigeren BMI als die Vergleichsgruppe (Mittelwerte 24,9 kg/qm gegenüber 26,8 kg/qm) bei fast identischen Minima von 16 bzw. 16,4 kg/qm und Maxima von 40 bzw 41 kg/qm.

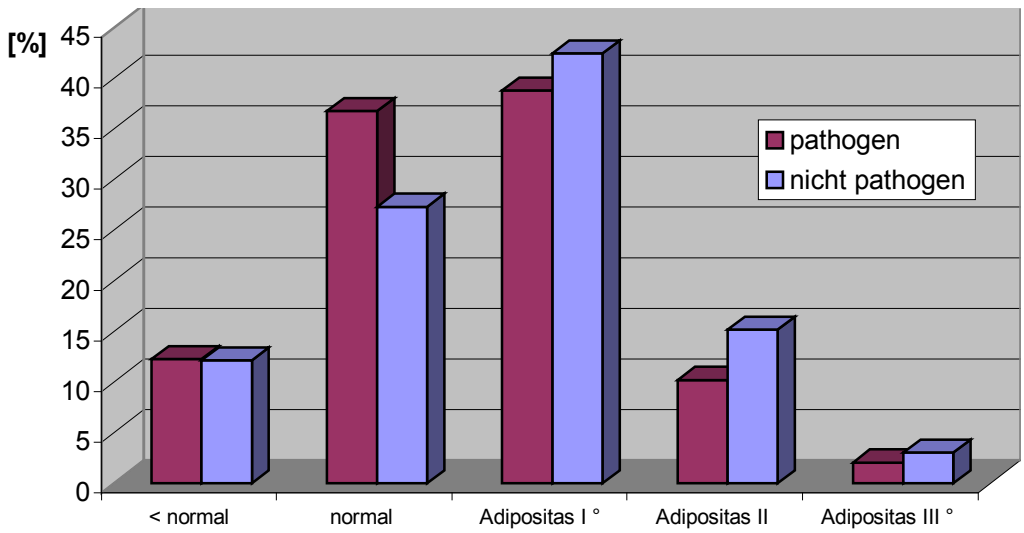
Beurteilt man beide Gruppen zusätzlich bezüglich der Gewichtsklassifikation nach WHO, ergibt sich folgende Verteilung:

Tabelle 16: WHO- Gewichtsklassifikation mittels BMI

BMI	pathogen		nicht pathogen		Gesamtkollektiv	
	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %
ohne Angabe	14	-	**5**	-	19	-
< normal (< 20)	6	**12,2**	**4**	**12,1**	10	**12,2**
normal (20 - 24,9)	18	**36,7**	**9**	**27,3**	27	**33**
Adipositas I ° (25 - 29,9)	19	**38,8**	**14**	**42,4**	33	**40,2**
Adipositas II ° (30 - 30,9)	5	**10,2**	**5**	**15,2**	10	**12,2**
Adipositas III ° (≥ 40)	1	**2,1**	**1**	**3**	2	**2,4**
gesamt	49	**100**	**33**	**100**	82	**100**

Die Populationen unterscheiden sich bezüglich ihrer Gewichtsverteilung nur leicht voneinander. Die pathogene Gruppe hat einen jeweils höheren Patientenanteil bei den Unter- und Normalgewichtigen, wohingegen die Patienten mit nicht bakterieller Ätiologie ab der Gewichtsklasse Adipositas Grad 1 (BMI > 25 kg/qm) jeweils etwas häufiger vertreten sind. Insgesamt vorherrschend ist bei beiden Kollektiven die Gruppe der Patienten mit erstgradiger Adipositas (25 – 29,9 kg/qm).
Die folgende Graphik veranschaulicht die prozentuale Verteilung der Patientenkollektive auf die einzelnen Gewichtsstufen laut WHO-Gewichtsklassifikation.

Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Patientenkollektive auf Gewichtsklassen



4.3.1.4. Aktuelle Nebenerkrankungen

Tabelle 17: Komorbidität im Vergleich

schwerwiegende Begleiterkrankung	pathogen		nicht pathogen		Gesamtkollektiv	
	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %
Keine	11	**17,5**	7	**18,4**	18	**17,8**
Kardiovaskulär	31	**49,2**	20	**52,6**	51	**50,5**
Cor pulmonale	15	**23,8**	9	**23,7**	24	**23,8**
Sonstige	6	**9,5**	2	**5,3**	8	**7,9**
Gesamt	63	**100**	38	**100**	101	**100**

Insgesamt zeigt sich ein hohe Komorbiditätsrate von knapp über 80 % in beiden Kollektiven. Weniger als 20 % der Patienten beider Kollektive sind ohne Nebenerkrankung.
9,5 % haben sonstige Diagnosen außerhalb der Herzkreislauferkrankungen gegenüber 5,3 % der Vergleichsgruppe. Mehr Patienten mit Infektexazerbation (49,2 %) erleiden kardiovaskuläre Nebenerkrankungen gegenüber 44,7 % der Patienten ohne bakterielle Genese. Schließt man das Krankheitsbild Cor pulmonale in diese Anteile mit ein, so treten die Herzkreislauferkrankungen insgesamt gesehen bei 73 % der pathogenen Gruppe und 76,3 % der nicht pathogenen Gruppe auf und betreffen damit in beiden Kollektiven etwa drei Viertel der Patienten.
Das singuläre Auftreten eines Cor pulmonale als Folgeerkrankung einer COPD war praktisch identisch auf beide Populationen verteilt.
Betrachtet man die mikrobiologischen Ergebnisse der Patienten mit Cor pulmonale, so läßt sich feststellen, dass 15/ 24 Patienten (62,5 %) einen pathogenen Befund in der Bakterienkultur hatten, wohingegen die restlichen 9 der 24 Patienten (37,5 %) eine nicht pathogene Kultur zeigten.

4.3.2. Risikofaktor Rauchen

4.3.2.1. Raucheranamnese

Es wurden aktuelle Raucher, Nichtraucher sowie Exraucher mit einer Karenz von mehr als zwei Jahren kategorisiert. Die Resultate finden sich in folgender Tabelle:

Tabelle 18: Raucheranamnese

Raucheranamnese	pathogen		nicht pathogen		Gesamtkollektiv	
	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %
ohne Angabe	7	-	5	-	12	-
Raucher	23	**41,1**	19	**57,6**	42	**47,2**
Exraucher	19	**33,9**	8	**24,2**	27	**30,3**
Nichtraucher	14	**25**	6	**18,2**	20	**22,5**
Gesamt	56	**100**	33	**100**	89	**100**

In der pathogenen Population finden sich deutlich weniger aktuelle Nichtraucher als in der Vergeichspopulation (41,1 % vs. 57,6 %). Exraucher sind mit einem Anteil von 33,9 % häufiger anzutreffen als in der Population mit nicht pathogener Mikrobiologie (24,4 %). Weniger als ein Viertel der Patienten sind Nichtraucher.

4.3.2.2. Packyears

Im Sinne einer genaueren Quantifizierung des Nikotinkonsums der Raucher und Exraucher wurden die Packyears (Anzahl Zigarettenpäckchen x Anzahl der Jahre) der Patienten untersucht. Tabelle 19 zeigt die wichtigsten Kenngrößen.

Tabelle 19: Kenngrößen der Packyears der Exraucher und Raucher

Packyears Raucher/Exraucher	pathogen	nicht pathogen	Raucher/Exraucher
ohne Angabe	5	3	8
Anzahl	37	24	61
Mittelwert	36,5	35,9	36,3
Standardabweichung	30,6	21,3	27,1
Minimum	3	6	3
Median	26	30	30
Maximum	150	74	150

Die durchschnittliche Anzahl gerauchter Zigaretten liegt bei beiden Patientengruppen bei etwa 36 Packyears. Auffällig ist die Diskrepanz bezüglich der Medianwerte (26 Packyears gegenüber 30 Packyears). Dies erklärt sich durch einen Ausreißerwert in der pathogenen Population, wo für einen Patienten 150 Packyears dokumentiert waren.

4.3.3. Daten zur COPD-Krankheitsgeschichte

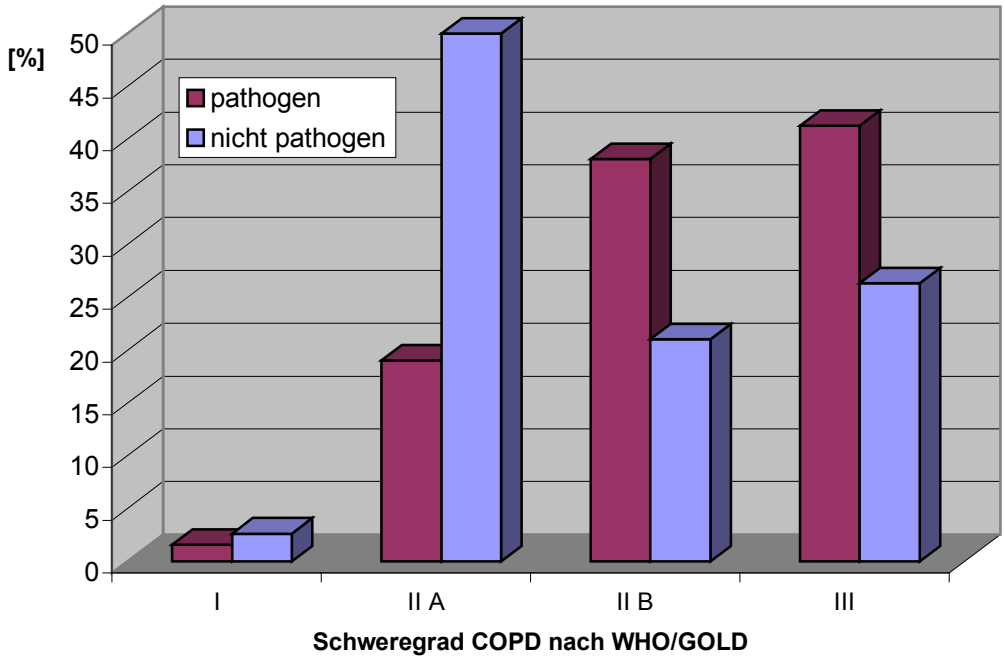
4.3.3.1. Schweregrad der COPD nach GOLD-Klassifikation

Tabelle 20: Schweregrad der COPD

Schweregrad COPD nach GOLD	pathogen		nicht pathogen		Gesamtkollektiv	
	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %
I	1	**1,6**	1	**2,6**	2	**2**
II A	12	**19**	19	**50**	31	**30,7**
II B	24	**38,1**	8	**21,1**	32	**31,7**
III	26	**41,3**	10	**26,3**	36	**35,6**
Gesamt	63	**100**	38	**100**	101	**100**

Die Verteilung der Patienten auf die Erkrankungsschweregrade mild (I), moderat (II A und II B) und schwergradig (III) ist in Abbildung 10 dargestellt.

Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Patientenkollektive in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere



Betrachtet man das pathogene Kollektiv, so ist deutlich zu erkennen, dass die Patientenzahl mit steigendem Schweregrad der COPD zunimmt. 12 von 63 Patienten (19,05 %) haben eine moderate COPD Stadium II A, doppelt so viele (38,1%) befinden sich bereits im Stadium II B und insgesamt 26 von 63 Patienten (41,3 %) weisen eine fortgeschrittene Erkrankung im Stadium III auf.

Hingegen ist im Vergleichskollektiv die Verteilung so, dass genau die Hälfte der 38 Patienten einen niedrigen Erkrankungsschweregrad aufweisen, dann folgen im Stadium II B 21,1 % der Patienten und im Stadium III ein etwas höherer Anteil von 26,3 %. Der Hauptanteil der nicht pathogenen Gruppe (52,6 %) befindet sich in leichtgradigen Erkrankungsstadien (I und II A), in der pathogenen Gruppe sind 79,3 % aller Patienten mittel- bis schwergradig erkrankt (II B und III).

4.3.3.2. Erkrankungsdauer

Tabelle 21: Erkrankungsdauer der COPD in Jahren

Erkrankungsdauer COPD	pathogen	nicht pathogen	Gesamtkollektiv
ohne Angabe	19	8	27
Anzahl	44	30	74
Mittelwert	8,5	12,6	9
Standardabweichung	4,5	14,4	6,3
Minimum	3	2	0
Median	7	6	7
Maximum	20	30	30

Die Stellung der Diagnose COPD liegt bei Patienten mit Infektexazerbation zwischen 3 und 20 Jahren zurück, im Mittel leiden diese Patienten bereits 8,5 Jahre an ihrer Grunderkrankung. Patienten der Vergleichspopulation haben im Schnitt eine längere Erkrankungsdauer von 12,6 Jahren. Die Medianwerte (7 versus 6 Jahre) geben ein genaueres, gegenüber Ausreißern unanfälligeres Bild und zeigen, dass sich beide Kollektive bezüglich der Erkrankungsdauer nicht unterscheiden.

4.3.3.3. Exazerbationsfrequenz

Aufgezeichnet wurde die Anzahl der Exazerbationen bezogen auf die zurückliegenden 12 Monate vor der aktuellen stationären Aufnahme. Diese Anzahl liegt für die Gesamtpopulation zwischen 1 und maximal 6 Exazerbationen.
Tabellen 22 und 23 und die Abbildung 11 verdeutlichen die Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens akuter Verschlechterungen der bestehenden COPD in beiden Kollektiven.

Tabelle 22: Statistische Kenngrößen derAnzahl an Exazerbationen

Anzahl Exazerbationen /12 Monate	pathogen	nicht pathogen	Gesamtkollektiv
ohne Angabe	19	18	37
Anzahl	44	20	64
Mittelwert	3	2,4	2,8
Standardabweichung	1,5	1,4	1,5
Minimum	1	1	1
Median	3	2	2
Maximum	6	5	6

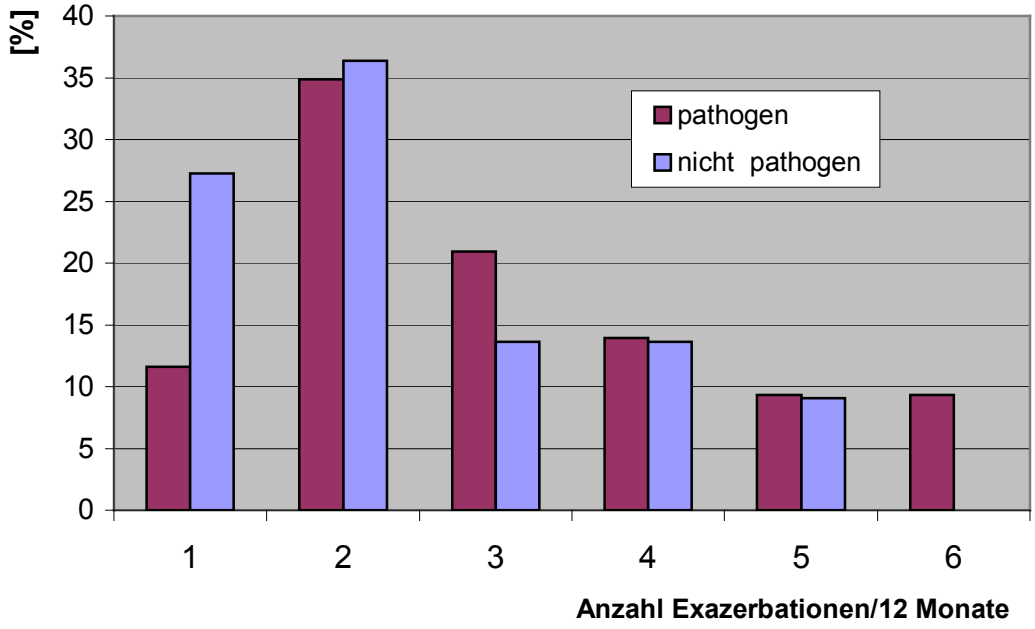
Die Patienten mit pathogener Mikrobiologie haben häufiger akute Exazerbationen als die Patienten mit nicht pathogenen Befunden. Sie weisen im Mittel 3 im Vergleich zu 2,4 Exazerbationen des Vergleichskollektivs (Medianwerte 3 versus 2 Exazerbationen) auf. Hier sind maximal 5 Exazerbationen im zurückliegenden Zeitraum zu beobachten, bei der pathogenen Gruppe maximal 6 Exazerbationen.

In Tabelle 23 und der dazugehörigen Graphik sind die prozentualen Anteile der Patienten bezogen auf die Anzahl der AECOPD in 12 Monaten veranschaulicht.

Tabelle 23: Verteilung der Patientenkollektive auf die Exazerbationsanzahl

Anzahl Exazerbationen / 12 Monate	Pathogen		nicht pathogen		Gesamtkollektiv	
	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %
ohne Angabe	20	**-**	16	**-**	36	**-**
1	5	**11,6**	6	**27,3**	11	**16,9**
2	15	**34,9**	8	**36,4**	23	**35,4**
3	9	**20,9**	3	**13,6**	12	**18,5**
4	6	**14**	3	**13,6**	9	**13,9**
5	4	**9,3**	2	**9,1**	6	**9,2**
6	4	**9,3**	0	**0**	4	**6,1**
gesamt	43	**100**	22	**100**	65	**100**

Abbildung 11: Exazerbationsfrequenz beider Patientenpopulationen



4.3.4. Diagnostische Daten

4.3.4.1. Lungenfunktionsbefunde

4.3.4.1.1. Relative Einsekundenkapazität FEV1 % vom Soll

In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten Kenngrößen der relativen Einsekundenkapazität FEV1 % vom Soll aufgeführt.

Tabelle 24: Relative Einsekundenkapazität FEV1 in % vom Soll

FEV 1 % vom Soll	pathogen	nicht pathogen	Gesamtkollektiv
ohne Angabe	0	0	0
Anzahl	63	38	101
Mittelwert	42,3	49	44,8
Standardabweichung	13,6	13,5	13,9
Minimum	18,4	23,5	18,4
Median	39,4	51,3	45,8
Maximum	84,2	86,2	86,2

Die Patienten mit positivem Nachweis pathogener Bakterien zeigen eine deutlichere Einbuße an Lungenfunktion. Die FEV1 liegt im Schnitt bei 42,3 % vom Soll im Vergleich zu 49 % vom Soll beim Vergleichskollektiv, die Medianwerte differieren noch deutlicher (39,4 % vom Soll gegenüber 51,3 % vom Soll). Der minimal erzielte relative FEV1-Wert in der Gruppe mit Infektexazerbation ist entsprechend niedriger ausgeprägt als der Minimalwert der Vergleichsgruppe mit (18,4 % vom Soll versus 23,5 % vom Soll).

4.3.4.1.2. Absolute Einsekundenkapazität FEV1 % vom Soll

Parallel dazu ergeben sich ähnliche Verhältnisse im Hinblick auf die Absolutwerte der Einsekundenkapazität. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Wie bei den Relativzahlen, die die Prozente vom altersentsprechenden und größen- sowie geschlechtsabhängigen Normalwert angeben, erzielen die Patienten der Gruppe mit nicht bakterieller AECB bessere Einsekundenkapazitäten (1,2 versus 1,4 Liter). Das bedeutet, daß die Atemflußbehinderung dieser Patienten nicht so ausgeprägt ist wie in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 25: Absolute Einsekundenkapazität FEV 1 [l]

FEV 1 [l]	pathogen	nicht pathogen	Gesamtkollektiv
ohne Angabe	4	2	6
Anzahl	59	36	95
Mittelwert	1,2	1,4	1,3
Standardabweichung	0,4	0,4	0,4
Minimum	0,6	0,7	0,6
Median	1,1	1,3	1,2
Maximum	2,5	2,3	2,5

4.3.4.2. C-reaktives Protein (CRP)

4.3.4.2.1. Satistische Kenngrößen des C-reaktiven Proteins

Das CRP wird an zwei unterschiedlichen Abnahmezeitpunkten dokumentiert. Zunächst sollen die Ergebnisse zum Zeitpunkt der Aufnahme, also zum Zeitpunkt der floriden Entzündung, dargestellt werden.

Tabelle 26: Statistische Kenngrößen des C-reaktiven Proteins bei Aufnahme

CRP bei Aufnahme	pathogen	nicht pathogen	Gesamtkollektiv
ohne Angabe	9	6	15
Anzahl	54	32	86
Mittelwert	11,5	6,3	9,6
Standardabweichung	11,1	6,7	10
Minimum	0	0	0
Median	8	3,1	6
Maximum	41,1	29	41,1

Die pathogenen Bakterienkulturen sind mit höheren Entzündungsparametern korreliert. Sie zeigen im Mittel eine CRP-Serumkonzentration von 11,5 mg/dl (Median 8 mg/dl) im Vergleich zu 6,3 mg/dl (Median 3,1 mg/dl) bei Patienten mit nicht pathogenen Keimen. Auch der maximal erreichte Entzündungswert von 41,1 mg/dl übersteigt deutlich den Maximalwert von 29 mg/dl der Vergleichsgruppe.

Vor der Entlassung, also nach erfolgter Therapie, wurden folgende CRP-Werte analysiert:

Tabelle 27: Statistische Kenngrößen des C-reaktiven Proteins vor Entlassung

CRP bei Entlassung	pathogen	nicht pathogen	Gesamtkollektiv
ohne Angabe	15	8	23
Anzahl	48	30	78
Mittelwert	2,1	2,1	2,1
Standardabweichung	2,6	2,9	2,7
Minimum	0	0	0
Median	1,2	0,7	1,2
Maximum	12,6	8,7	12,6

Die Entzündungswerte sind in beiden Populationen deutlich rückläufig und unterscheiden sich praktisch nicht mehr.

4.3.4.2.2. Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewert des initialen C-reaktiven Proteins (bei Aufnahme)

Um die Effektivität und damit die Qualität eines diagnostischen Tests beurteilen zu können, bestimmt man die Spezifität, Sensitivität und den positiven sowie negativen Vorhersagewert (Prädiktiver Wert +/-) des Tests.

Im vorliegenden Fall soll die Qualität der CRP-Bestimmung im Zusammenhang mit der Infektexazerbation der COPD geprüft werden. Dazu wurde eine Kreuztabelle (Vier-Felder-Tafel, siehe Tabellen 28 und 29) angelegt, die die entsprechenden Daten für das Testergebnis (hier: CRP bei genanntem Schwellenwert auffällig/unauffällig) und den Befund bzw. das Vorliegen einer Krankheit (hier Infektexazerbation ja/nein) beeinhaltet.
Spezifität, Sensitivität und Vorhersagewert sind dabei bedingte Wahrscheinlichkeiten, welche die Qualität eines diagnostischen Verfahrens zur Erkennung eines Befundes charakterisieren. Sie sind folgendermaßen definiert:

- Spezifität: P (T-/K) = der Anteil negativer Testergebnisse (CRP unauffällig $\leq$ 0,5 mg/dl) unter den "Gesunden" (keine Infektexazerbation)
- Sensitivität: P (T+/K+) = der Anteil positiver Testergebnisse (CRP auffällig > 0,5 mg/dl) unter den "Kranken" (Infektexazerbation)
- Vorhersagewert eines negativen Tests P (K-/T-) = der Anteil der "Gesunden" (keine Infektexazerbation) unter den Personen mit negativem Test (CRP unauffällig)
- Vorhersagewert eines positiven Tests P (K+/T+) = der Anteil der "Kranken" (Infektexazerbation) unter den Personen mit positivem Test (auffälliges CRP)

Tabelle 28: Vierfeldertafel für CRP-Grenzwert > 0,5 mg/dl

Befund	CRP > 0,5 mg/dl		Summe
	positiv (T+)	negativ (T-)	
Infektexazerb. (K+)	a = 50	b = 4	a+b= 54
kein Infekt (K-)	c = 27	d = 5	c+d = 32
Summe	a+c = 77	b+d = 9	n = 86

Es ergeben sich folgende Aussagen über die Effizienz der CRP-Bestimmung bei einem üblicherweise im Labor verwendeten Schwellenwert von CRP > 0,5 mg/dl:
Die Spezifität von 15,6 % besagt, dass bei gut 15 % der Patienten, die keine bakteriellen Pathogene im Kulturbefund zeigen, auch der CRP-Wert unterschwellig ist.
Die Sensitivität von 92,6 % vermittelt, dass fast 93 % der Infektexazerbierten auch ein auffälliges CRP aufweisen.

Das CRP hatte einen positiven Vorhersagewert von 64,9 %, der zum Ausdruck bringt, dass von allen Patienten mit auffälligem CRP-Wert bei einem Anteil von 64,9 % auch eine Infektexazerbation vorliegt.
Entsprechend beschreibt der negative Vorhersagewert von 55,6 % den Patientenanteil ohne infektiöse Genese der Exazerbation unter allen Patienten mit unauffälligem CRP.

Wegen der sehr geringen Spezifität und des mäßigen negativen prädiktiven Wertes bei einem Schwellenwert von > 0,5 mg/dl, wurden die Wahrscheinlichkeiten für einen CRP-Wert > 5 mg/dl berechnet und damit die Aussagekraft der CRP-Konzentrationsbesimmmung im Rahmen einer Infektexazerbation bei einem zehnfach höheren Cutoff überprüft.

Tabelle 29: Vierfeldertafel für CRP-Grenzwert > 5 mg/dl

Befund	CRP > 5 mg/dl		Summe
	positiv	negativ	
Infektexazerb. (K+)	a = 34	b = 20	a+b= 54
kein Infekt (K-)	c = 13	d = 19	c+d = 32
Summe	a+c = 47	b+d = 39	n = 86

Bei diesem Schwellenwert liegt die Spezifität bei 59,4 %, die Sensitivität bei 63 %. Der positive Vorhersagewert des CRP war mit 72,3 % höher als bei dem oben verwendeten niedrigeren Cutoff. Es haben also knapp drei Viertel aller Patienten mit positivem Testergebniss (CRP > 5 mg/dl) eine pathologische Bakterienkultur und damit eine Infektexazerbation. Der negative Vorhersagewert liegt bei 48,7 %. Weniger als die Hälfte aller Patienten mit unauffälligem CRP zeigen zugleich eine nicht pathogene Bakterienkultur.

4.3.4.2.3. C-reaktives Protein als Verlaufsparameter

Um ein genaueres Bild über den Verlauf der Exazerbation in beiden Populationen zu erhalten, werden die CRP-Werte beider Populationen bei Aufnahme und vor Entlassung miteinander verglichen. Dazu wird eine Graduierung des CRP-Wertes in sechs Stufen, wie unten

dargestellt, vorgenommen. Die Häufigkeitsverteilung der Patienten beider Populationen auf die verschiedenen CRP-Kategorien zu beiden Abnahmezeitpunkten ist den Tabellen 30 und 31 zu entnehmen.

Tabelle 30: CRP-Kategorien zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

CRP bei Aufnahme	pathogen		nicht pathogen		Gesamtkollektiv	
	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %
ohne Angabe	9	-	6	-	16	-
normal (< 0,5 mg/dl)	5	**9,3**	**4**	**12,5**	8	**9,4**
0,5 – 2,9 mg/dl	12	**22,2**	**10**	**31,25**	22	**25,9**
3,0 – 9,9 mg/dl	13	**24,1**	**10**	**31,25**	23	**27,1**
10,0 - 19,9 mg/dl	12	**22,2**	**7**	**21,9**	19	**22,3**
20,0 - 29,9 mg/dl	8	**14,8**	**1**	**3,1**	9	**10,6**
≥ 30,0 mg/dl	4	**7,4**	**0**	**0**	4	**4,7**
gültig	54	**100**	**32**	**100**	85	**100**

Tabelle 31: CRP-Kategorien zum Zeitpunkt der Entlassung

CRP vor Entlassung	pathogen		nicht pathogen		Gesamtkollektiv	
	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %
ohne Angabe	15	-	9	-	24	-
normal (< 0,5 mg/dl)	12	**25**	**12**	**41,4**	24	**31,2**
0,5 - 2,9 mg/dl	26	**54,2**	**10**	**34,5**	36	**46,7**
3,0 - 9,9 mg/dl	9	**18,7**	**7**	**24,1**	16	**20,8**
10,0 - 19,9 mg/dl	1	**2,1**	-	-	1	**1,3**
20,0 - 29,9 mg/dl	-	-	-	-	-	-
≥ 30,0 mg/dl	-	-	-	-	-	-
gültig	48	**100**	**29**	**100**	77	**100**

Das CRP verhält sich in beiden Kollektiven unter Therapie rückläufig. In der Gruppe mit Infektexazerbation haben zu Beginn 31 % der Patienten eine normale bis nahezu normale CRP-Konzentration, vor Entlassung sind es knapp 80 %.
Hohe CRP-Konzentrationen > 10 mg/dl lassen sich nach Therapie bei nur noch 2% der Patienten messen.
Zur besseren Anschauung ist der Verlauf des systemischen Entzündungsparameters CRP für die jeweiligen Patientenkollektive (pathogene Bakterienkultur/ nicht pathogene Bakterienkultur) graphisch veranschaulicht:

Abbildung 12: CRP-Verlauf (Aufnahme bis Entlassung) im Kollektiv mit pathogenen Bakterien

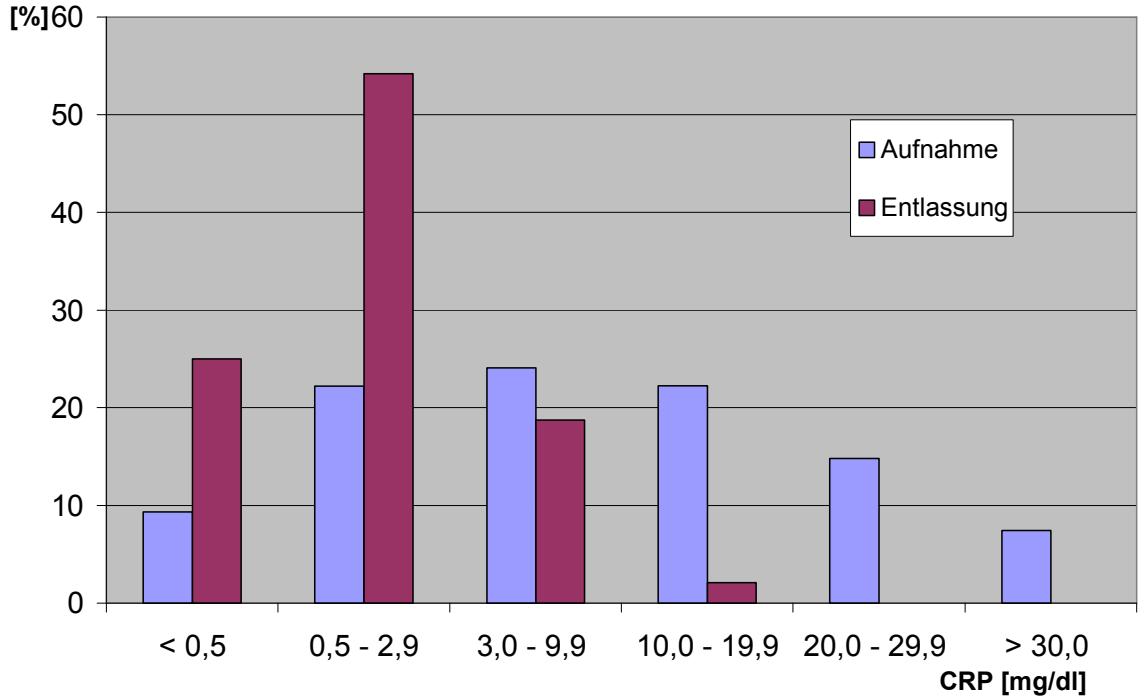
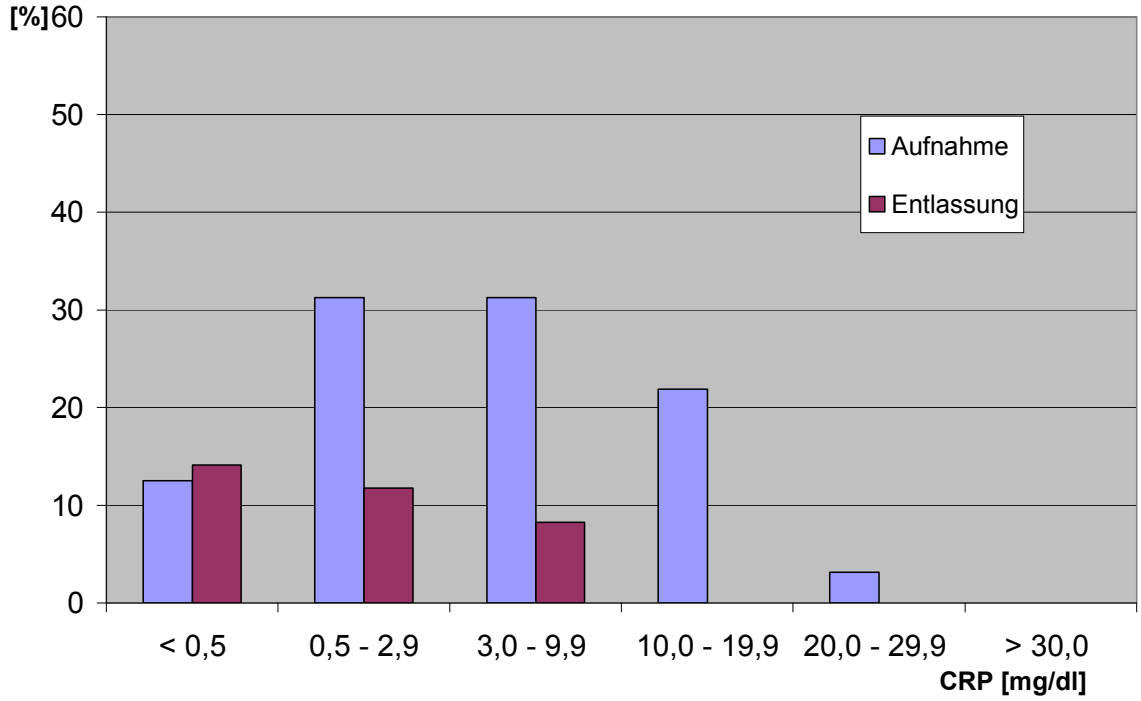


Abbildung 13: CRP-Verlauf (Aufnahme bis Entlassung) im Kollektiv mit nicht-pathogenen Bakterien



Bei der Gruppe der Patienten ohne bakterielle Pathogene ist primär ein größerer Anteil an Patienten mit einem normalen oder fast normalen CRP-Wert ausgestattet (44 %), nach Therapie steigert sich dieser Anteil auf 76 %. Auffällig ist ein relativ hoher Patientenanteil (24 %) mit einem verbleibenden CRP-Wert zwischen 3 und 10 mg/ dl. Kein Patient hat nach Ablauf der stationären Behandlung CRP-Konzentrationen > 10 mg/dl.

4.3.4.3. Blutgasanalyse: Sauerstoffpartialdruck (PaO2) und Kohlendioxidpartialdruck (PaCO2)

4.3.4.3.1. Statistische Kenngrößen von PaO2 und PaCO2

Tabelle 32: Statistische Kenngrößen des O2-Partialdrucks bei Aufnahme

paO2 bei Aufnahme	pathogen	nicht pathogen	Gesamtkollektiv
ohne Angabe	7	4	11
Anzahl	56	34	90
Mittelwert	60,9	62,1	61,3
Standardabweichung	11,5	11	11,3
Minimum	34	43	34
Median	59	64	60
Maximum	99	94	99

In der Population mit bakterieller Exazerbation der Grunderkrankung lassen sich tendenziell schlechtere Blutgaswerte ablesen. Diese Patienten liegen mit ihrem PaO2 im Mittel bei 61 mmHg (Median 59 mmHg) im Vergleich zum Mittelwert von 62 mm Hg (Median 60 mmHg) bei den Patienten mit nicht infektbedingter Exazerbation. Die Minima unterscheiden sich deutlicher voneinander. Der minimal erreichte Sauerstoffpartialdruck lag in der ersten Gruppe bei 34 mmHg versus 43 mmHg in der Vergleichsgruppe.

Ähnliche Resultate lassen sich in Tabelle 33 bezüglich der PaCO2-Kenngrößen ablesen. Die Patienten mit pathogenem Bakteriennachweis zeigen etwas schlechtere PaCO2-Werte (41 mmHg versus 40,4 mmHg , Medianwerte 40,5 mmHg versus 39,5 mmHg) zu Beginn der Exazerbation, die Unterschiede sind aber nur minimal. Das Maximum liegt bei 60 mmHg und wurde bei einem Patienten mit Infektexazerbation gemessen.

Tabelle 33: Statistische Kenngrößen CO2-Partialdruck bei Aufnahme

PaCO2 bei Aufnahme	pathogen	nicht pathogen	Gesamtkollektiv
ohne Angabe	7	4	11
Anzahl	56	34	90
Mittelwert	41	40,4	40,8
Standardabweichung	7,7	5,8	7,0
Minimum	20	31	20
Median	40,5	39,5	40
Maximum	60	54	60

4.3.4.3.2. PaO2 und PaCO2 als Verlaufsparameter

Es folgt eine Analyse der Partialdrücke beider Atemgase und ihrer Veränderung zwischen dem Zweitpunkt der stationären Aufnahme und der Entlassung. Dazu wird zunächst eine Kategorisierung der Atemfunktion vorgenommen:

(1) normale Atemfunktion (PaO2> 60 mmHg, PaCO2 = 36 – 44 mmHg)
(*alters-, geschlechts- und gewichtsabhängige Normwerte: PaO2 73 - 88 mmHg, PaCO2 36 - 44 mm Hg)

(2) respiratorische Insuffizienz (PaO2 < 60 mmHg und PaCO2 normal oder erniedrigt)

(3) Ventilationsinsuffizienz (PaO2 < 60 mmHg und PaCO2 > 45 mmHg)

Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen veranschaulicht:

Tabelle 34 : *Atemfunktion zum Zeitpunkt der Aufnahme*

Atemfunktion laut BGA bei Aufnahme	pathogen		nicht pathogen		Gesamtkollektiv	
	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %
ohne Angabe	7	-	4	-	11	-
normal [PaO2 > 60 mmHg, PaCO2 36-44 mmHg]*	23	**41**	17	**50**	40	**44,4**
respiratorische Insuffizienz [PaO2 <60mmHg, PACO2 normal oder erniedrigt]	17	**30,4**	9	**26,5**	26	**28,9**
Hyperkapnie [PaCO2 ≥45 mmHg, PaO2 normal]	3	**5,4**	3	**8,8**	6	**6,7**
Ventilationsinsuffizienz [PaO2 <60, PaCO2 ≥45 mmHg]	13	**23,2**	5	**14,7**	18	**20**
Gesamt	56	**100**	34	**100**	90	**100**

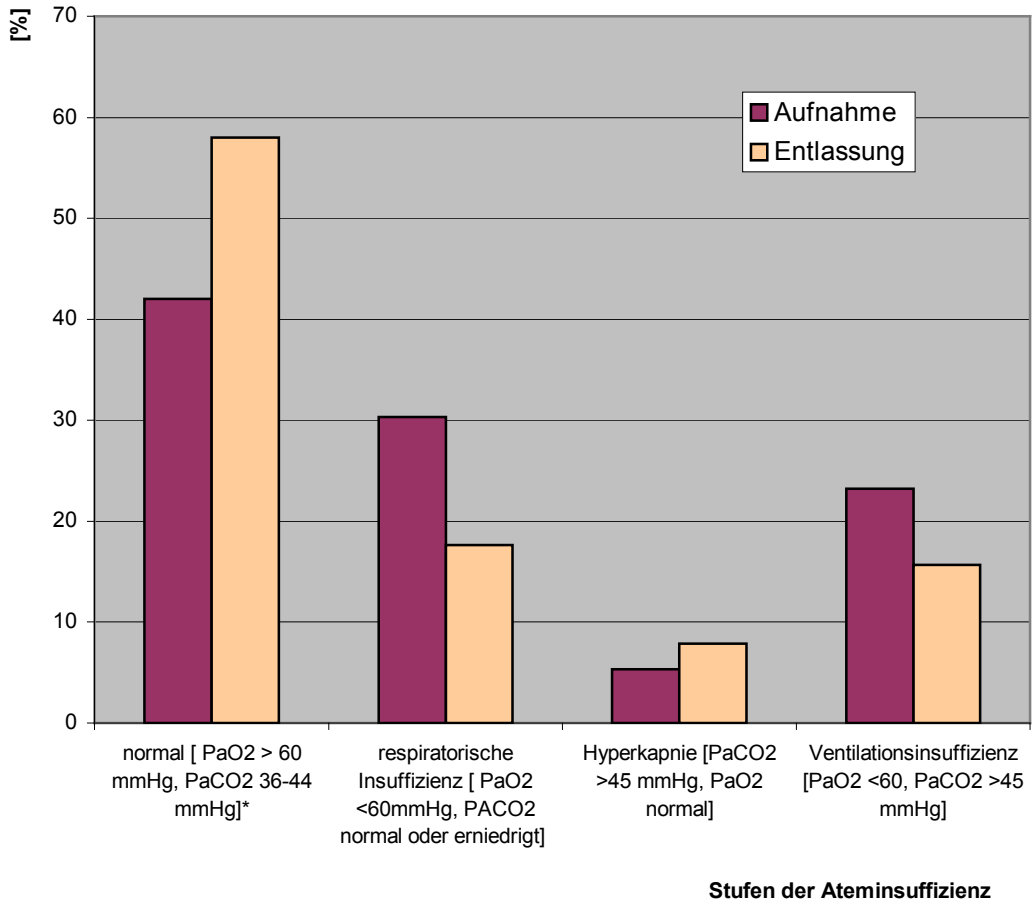
* siehe Seite 110

Tabelle 35: *Atemfunktion zum Zeitpunkt der Entlassung*

Atemfunktion laut BGA vor Entlassung	pathogen		nicht pathogen		Gesamtkollektiv	
	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %
ohne Angabe	12	-	6	-	18	-
normal [PaO2 > 60 mmHg, PaCO2 36-44 mmHg]*	30	**58,8**	21	**65,6**	51	**61,4**
respiratorische Insuffizienz [PaO2 <60mmHg, PACO2 normal oder erniedrigt]	9	**17,7**	4	**12,5**	13	**15,7**
Hyperkapnie [PaCO2 ≥45 mmHg, PaO2 normal]	4	**7,8**	1	**3,1**	5	**6**
Ventilationsinsuffizienz [PaO2 <60, PaCO2 ≥45 mmHg]	8	**15,7**	6	**18,8**	14	**16,9**
gesamt	51	**100**	32	**100**	83	**100**

Die Veränderung der anteilmäßigen Verteilung auf die verschiedenen Stufen der Ateminsuffizienz vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zur Entlassung wird für beide Kollektive nochmals graphisch veranschaulicht:

Abbildung 14: Atemfunktionsstörungen (pathogenes Kollektiv)

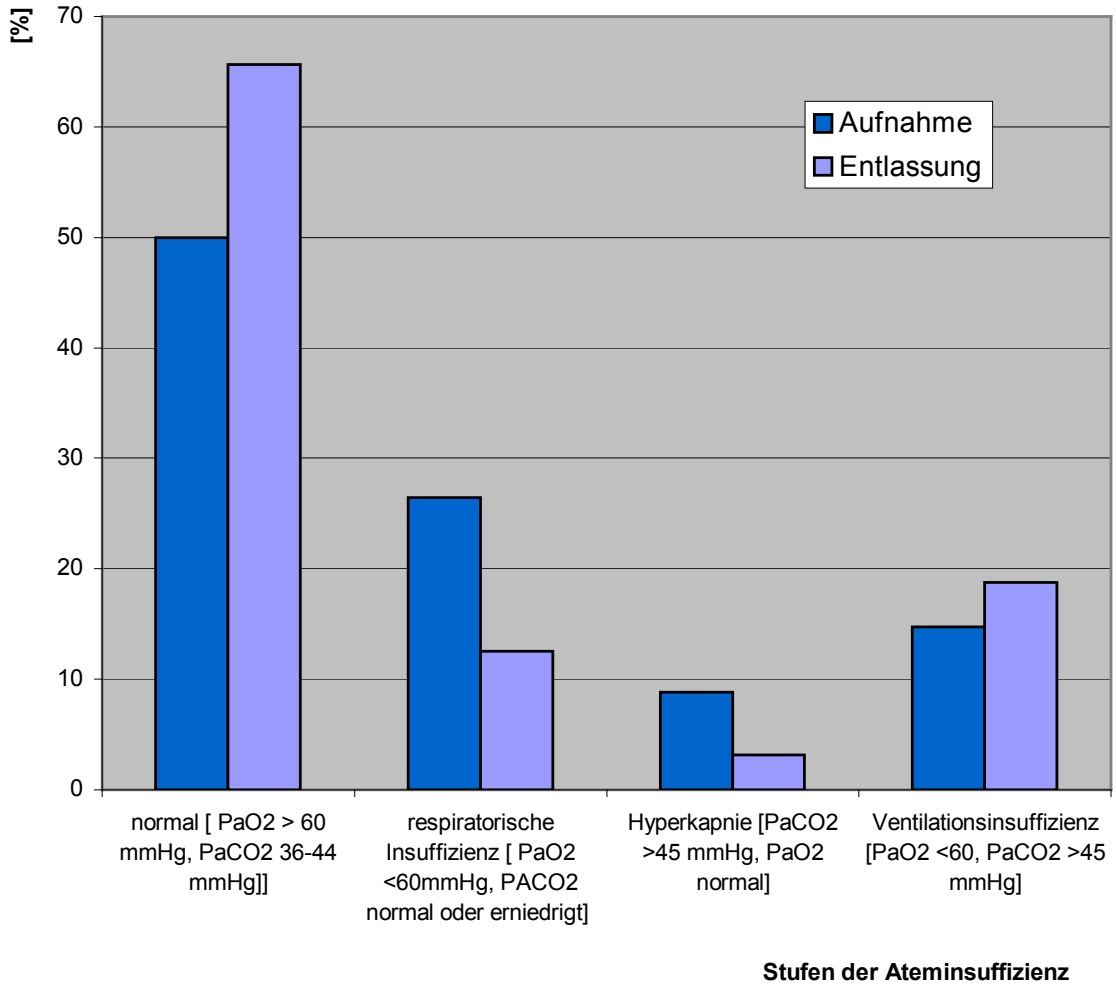


Mehr als die Hälfte der Patientengruppe mit Infektexazerbation hat bei Aufnahme in die Klinik eine pathologische Atemlage, also eine respiratorische Insuffizienz oder eine Ventilationsinsuffizienz.

In der Vergleichsgruppe (siehe Abbildung 15) haben bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme 50 % der Patienten eine normale Atemfunktion mit einem PaO2 > 60 mmHg. Nach Therapie, also kurz vor der Entlassung, kann dieser Patientenanteil auf über 65 % gesteigert werden.

Auffallend ist in beiden Gruppen ein trotz Therapie verbleibender hoher Anteil von Patienten mit Ventilationsinsuffizuienz (15,7 % vs. 18,8 %). Dabei verschlechtert sich das Kollektiv ohne Infektexazerbation noch gegenüber der Ausgangslage bei stationärer Aufnahme.
Im Gegensatz dazu verbessern sich die Patenten mit Infektexazerbation im Verlauf des Klinikaufenthaltes in allen Kategorien der Ateminsuffizienz.

Abbildung 15: Atemfunktionsstörung (nicht pathogenes Kollektiv)



Insgesamt überwiegen in beiden Gruppen die Patienten mit normaler bis tolerabler BGA (pathogen: 23/56 Patienten = 41,1 % und nicht pathogen 17/34 Patienten =50 %).

Die Gruppe der Infektexazerbierten zeigt in den Stadien deutlicher Limitierung der Atemfunktion anteilmäßig mehr Patienten (30,4 % vs. 26,5 % bei respiratorischer Insuffizienz und 23,2 % vs. 14,7 % bei Ventilationsinsuffizienz).
Zum Zeitpunkt der Entlassung haben sich beide Populationen bezüglich ihrer BGA-Werte insgesamt betrachtet verbessert. Es haben jetzt 58,8 % vs. 65,5 % normale Blutgase. Bei der respiratorischen Insuffizienz stehen 17,7 % der Gruppe mit Infektexazerbation gegenüber 12,5 % ohne Infektgenese.

Die folgenden Tabellen gegen Aufschluß darüber, wie die Veränderung der Blutgase sich für jeden einzelnen Patienten darstellt. Dazu wird aufgezeigt, ob sich ein Patient bezüglich der Ausprägung der Ateminsuffizienz nach Behandlung im Krankenhaus verbessert oder verschlechtert hat beziehungsweise ob er diesbezüglich unverändert geblieben ist.

Tabelle 34: Änderung der Atemfunktion (pathogenes Kollektiv)

Änderung Atemfunktion bei Aufnahme/vor Entlassung	**pathogen**		
	vor Entlassung		
bei Aufnahme	**normal**	**resp. Insuff.**	**Ventil.insuff.**
normal	15	3	2
respiratorische Insuffizienz	**9**	1	2
Ventilationsinsuffizienz	**3**	**3**	4
nicht zuzuordnen	21		
Verbesserung	**15=35,7 %**		
unverändert	**20=47,6 %**		
Verschlechterung	**7=16,67 %**		
gültig	**42=100 %**		

Tabelle 35: Änderung der Atemfunktion (nicht pathogenes Kollektiv)

Änderung Atemfunktion bei Aufnahme/vor Entlassung	nicht pathogen		
	vor Entlassung		
bei Aufnahme	normal	resp. Insuff.	Ventil.insuff.
normal	13	1	1
respiratorische Insuffizienz	4	3	1
Ventilationsinsuffizienz	1	-	3
nicht zuzuordnen	11		
Verbesserung	5=18,5 %		
unverändert	19=70,4 %		
Verschlechterung	3=11,1 %		
gültig	27=100 %		

Mehr Bewegung innerhalb der Kategorien findet man in der pathogenen Population, wo sich 35,7 % verbessert haben und 47,6 % unverändert geblieben sind. In dieser Patientengruppe lässt sich für einen Anteil von 16,7 % eine Verschlechterung der Atemfunktion im Verlauf des stationären Aufenthaltes ablesen. Im Vergleichskollektiv bleiben fast drei Viertel der Patienten unverändert (70,4 %) bezüglich ihrer respiratorischen Situation, ein geringer Anteil von 18,5 % verbessert sich, bei 11 % tritt eine Verschlechterung der Ausgangslage ein.

4.3.4.4. Liegezeit

Als weitere Variable zur Verlaufsbeurteilung wird die Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen herangezogen, um mögliche Unterscheidungsmerkmale zwischen den Populationen zu erhalten.

Tabelle 36: Statistische Kenngrößen der Liegezeit in Tagen

Liegedauer	pathogen	nicht pathogen	Gesamtkollektiv
ohne Angabe	5	3	8
Anzahl	58	35	93
Mittelwert	19,7	16,5	18,5
Standardabweichung	12,7	9,4	11,6
Minimum	7	3	3
Median	15	14	15
Maximum	65	39	65

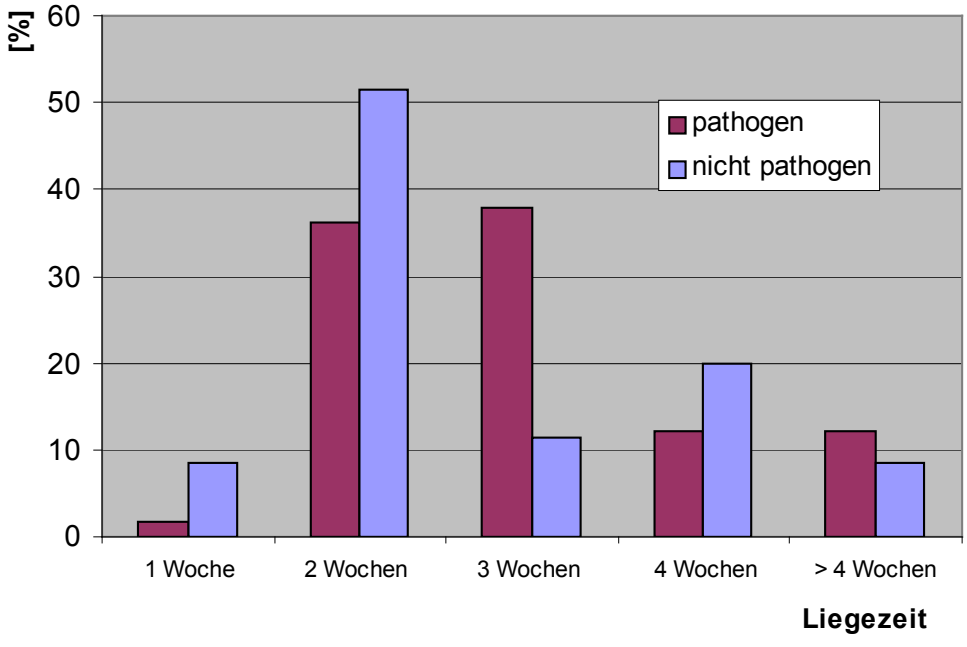
Bezüglich der statistischen Größen lässt sich herausstellen, dass die Liegezeit der pathogenen Population bei 19,7 Tagen im Mittel (Medianwert bei 15 Tagen) und einer Varianzbreite zwischen 7 und 65 Tagen höher anzusiedeln ist als bei der Vergleichsgruppe mit im Mittel 16,5 Tagen (Medianwert bei 14 Tagen) und einer Varianzbreite von 3 bis 39 Tagen. Wie abzulesen, liegt die Varianzbreite der nicht pathogenen Gruppe vollständig innerhalb der Varianzbreite der nicht pathogenen Gruppe. Die Medianwerte differieren nur um einen Tag, die Mittelwerte unterscheiden sich deutlicher, was in dem einmalig auftretenden und stark von allen anderen Werten abweichendenWert von 65 Tagen bei einem Patienten der pathogenen Gruppe begründet liegt.

Die Liegezeiten wurden zur besseren Einsicht nochmals in Wochenintervalle unterteilt und in Tabelle 37 einander gegenübergestellt:

Tabelle 37: Liegezeiten in Kategorien von je einer Woche

Liegedauer	pathogen		nicht pathogen		Gesamtkollektiv	
	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %	Anzahl n	Anteil %
ohne Angabe	5	-	3	-	8	-
1 Woche (3-7 Tage)	1	**1,7**	3	**8,6**	4	**4,3**
2 Wochen (8-14 Tage)	21	**36,2**	18	**51,4**	39	**41,9**
3 Wochen (15-21 Tage)	22	**37,9**	4	**11,4**	26	**28**
4 Wochen (22-31 Tage)	7	**12,1**	7	**20**	14	**15,1**
> 4 Wochen (32-65 Tage)	7	**12,1**	3	**8,6**	10	**10,7**
gültig	58	**100**	35	**100**	93	**100**

Abbildung 16: Vergleich beider Populationen in Bezug auf die Liegezeiten (Wochenintervalle)



Etwa 60 % der nicht infektexazerbierten COPD-Patienten weisen Liegezeiten bis zu zwei Wochen auf. Bei der Gruppe der infektexazerbierten Patienten liegt der größte Anteil mit 22/ 58 Patienten (37,9 %) zwischen 15 und 21 Tagen im Krankenhaus, ein ähnlich hoher Prozentsatz von 36,2 % liegt zwischen 7 und 14 Tagen sationär. Insgesamt dauert der Aufenthalt bei gut 75 % dieser Gruppe maximal drei Wochen, in der Vergleichsgruppe sind es 71,4 %.

Eine Aufenthaltsdauer von länger als vier Wochen benötigen immerhin 12 von 58 Patienten mit Infektexazerbation (12,1 %) neben 3 von 35 Patienten (8,6 %) der Patienten in der Vergleichspopulation.

Etwas anders liegen die Zahlen im Hinblick auf die Verweildauer von vier Wochen. Hier überwiegt anteilmäßig mit 20 % die nicht pathogene Population gegenüber 12,1 % der pathogenen Population.

5 Diskussion

5.1. Klassifikationen

Alle Patienten wurden gemäß der Klassifikation der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) aus dem Jahre 2001 [225] verschiedenen Erkrankungsstadien zugeordnet. In der vorliegenden Arbeit sind 2 von 101 Patienten als COPD Grad I , 31 als Grad II A, 32 als Grad II B und 36 als Grad III klassifiziert worden. Der Hauptanteil des Kollektivs dieser Studie (67,3 %) war mittel-bis-schwergradig erkrankt (Stadium II B und III).

Hier stellt sich bereits ein grundsätzliches Problem bei der Verwendung von Klassifikationen. Wie bei allen bisher verwendeten Stadieneinteilungen [8, 17, 225, 287] sind die Kriterien, die einen Patienten für ein bestimmtes Krankheitsstadium definieren, willkürlich festgelegt. Inwieweit sich dies als Basis für wissenschaftliche Studien ebenso wie für den klinischen Alltag bewährt, bleibt zu überprüfen. Es gibt bezüglich der Klassifikation nach GOLD noch keine longitudinalen Beobachtungen, die das Staging anhand der täglichen Praxis evaluieren, insbesondere im Zusammenhang mit der Erforschung der bakteriellen Ätiologie der akuten Exazerbation.

Eine einzige aktuell veröffentlichte Studie von Vestbo *et* Lange (2002) untersuchte die klinische Bedeutung des Stadiums 0 nach GOLD („ at risk “, normale Spirometrie, chronische Symptome Husten und Sputumproduktion) [333]. Es wurde als nicht geeignet bewertet, um das Risiko einer künftigen Atemwegsobstruktion vorherzusagen. Die Untersuchung wurde anhand des Patientenkollektivs (n= 19.698 Patienten) der Copenhagen City Heart Study vorgenommen. Nur 20,5 % aller Patienten mit Stadium O (" at risk") hatten nach einem Beobachtungszeitraum von 15 Jahren das Folgestadium I nach GOLD erreicht. Die mangelnde Aussagekraft diesbezüglich ist allerdings als spezielles Problem des Stadium 0, also des Stadiums an der Schwelle zur eigentlichen Erkrankung, zu werten.

Ein generelles Problem bei der Verwendung von Klassifikationen ist die mangelnde Objektivierbarkeit ihrer Kriterien.
Frühere Studien, die sich mit der Ätiologie der AECB beschäftigt haben, stützten sich vielfach auf die Schweregradeinteilung der akuten Exazerbation nach Anthonisen [13]. Diese versucht, Patienten in ihrem akuten Krankheitsschub zu beschreiben. Der Schweregrad der eigentlich zugrundeliegenden COPD spielt eine untergeordnete Rolle. Die " Winnipeg "-Kriterien nach Anthonisen basieren in erster Linie auf klinischen Symptomen wie Luftnot, Sputummenge und Sputumpurulenz und sind insofern von der subjektiven Interpretation zum einen durch den Arzt, zum anderen durch den Patienten, abhängig. Bis auf Atemfrequenz, Pulsrate und Fieber im Stadium III beinhaltet die Schweregradeinteilung nach Anthonisen kaum objektivierbare Kriterien. Insofern ist eine klare Kategorisierung des typischerweise heterogenen Patientenkollektivs nicht möglich, was eine eindeutige Bewertung und auch den Vergleich von Studienergebnissen erschwert.
Obgleich ein großer Vorteil der jüngsten Stadieneinteilung nach GOLD darin liegt, daß die klinische Symptomatik in den Hintergrund rückt und die entscheidenden Parameter nach standardisierten Verfahren gemessen werden und somit überprüfbar und reproduzierbar sind, fließen dennoch auch subjektive Bewertungen in die Klassifikation mit ein. Man muß sich demnach bewußt machen, daß eine genaue Kategorisierung der Patienten in COPD-Schweregrade auch nach GOLD problembehaftet ist.
Zusätzlich muß berücksichtigt werden, daß bisherige Untersuchungen zum größten Teil die COPD-Klassifikation der American Thoracic Society von 1995 [7, 8] zugrunde legen, die auf leicht abweichenden Einteilungskriterien basiert.

Grundsätzlich unterscheiden sich alle bisher verwendeten Guidelines aber nur wenig voneinander. Alle orientieren sich in erster Linie an der spirometrisch erfassten relativen Einsekundenkapazität FEV1 % vom Soll, so daß ein orientierender Vergleich verschiedener Daten in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere dennoch vorgenommen werden kann.

5.2. Variablen in Abhängigkeit vom COPD-Schweregrad

Bei der Untersuchung des Gesamtkollektivs weisen folgende Patientencharakteristika einen Zusammenhang mit dem COPD-Schweregrad auf: Der BMI reduziert sich mit steigendem

Erkrankungsgrad, die Packyears nehmen kontinuierlich zu, die Exazerbationsanzahl steigt, die Komorbiditätsrate wächst, die Häufigkeit und Dosis oral eingenommener Steroide im Rahmen einer Dauertherapie nimmt zu, ebenso die der Theophylline.
Bezüglich der Kriterien, die ein Erkrankungsstadium definieren, sind mit fortschreitender COPD erwartungsgemäß eine Abnahme der FEV1 absolut und relativ sowie eine Verschlechterung der Blutgase zu verzeichnen.
Die Geschlechterverteilung zeigt eine Besonderheit. Im Stadium III ist das Verhältnis Männer zu Frauen im Vergleich zu niedrigeren Erkrankungsstadien besonders deutlich zum männlichen Geschlecht hin verschoben (34:2). Die Patienten werden mit zunehmendem Schweregrad jünger.

Zunächst sollen die genannten patientenbezogenen Merkmale, die einen Zusammenhang mit dem COPD-Stadium aufweisen, diskutiert werden.

5.2.1. Body-Mass-Index (BMI)

Bezüglich des BMI berichten mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen reduziertem Körpergewicht und schwerer COPD [79 206, 343]. Schols *et al*.(1998) arbeiteten in einer Studie an 605 COPD-Patienten einen BMI-Schwellenwert von 25 kg/qm heraus, bei dessen Unterschreitung das allgemeine Mortalitätsrisiko zunahm [270]. In der vorliegenden Studie lag der Mittelwert des Gesamtkollektivs bei 25,7 kg/qm, der Mittelwert der Patienten des Stadiums III unterschritt mit 23,6 mg/dl den genannten Schwellenwert. Ob in dieser Studie der unter den Schwellenwert von 25 mg/dl gesunkene BMI der Stadium III-Patienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko wiederspiegelt, kann nicht geklärt werden, da von den untersuchten Patienten nur ein einziger Patient während des Aufenthaltes verstarb und über die anderen Patienten keine follow-up-Untersuchungen existieren. Auch kann nicht unbedingt geschlossen werden, dass wegen des deutlich niedrigeren BMI bei hohem Schweregrad gleichzeitig eine Abhängigkeit zwischen Schweregrad und Mortalitätsrisiko besteht.
Entscheidend zur Erhellung der Beziehung zwischen Schweregrad und BMI könnten Studien beitragen, die sich mit den Ursachen der Gewichtsabnahme befaßten. Möglicherweise stellt ein reduzierter BMI lediglich ein Symptom der fortschreitenden Grunderkrankung dar und ist insbesondere durch eine erhöhte Atemarbeit infolge der belasteten Atempumpe zu erklären (pulmonale Kachexie). Die negative Energiebilanz wird zusätzlich durch das Begleitsymptom

Appetitlosigkeit verschlechtert. [179]. Ob Untergewicht einen ursächlichen Effekt auf das Fortschreiten einer bestehenden COPD hat, konnte bislang durch Studien nicht geklärt werden. [79, 112, 206].
Bei diesen Erläuterungen gilt zu berücksichtigen, dass die Messung von Umfamg und Stärke der Unterschenkelmuskulatur, insbesondere des *Musculus quadriceps,* inzwischen ein gebräuchlicheres Orientierungsinstrument zur Einschätzung der körperlichen Verfassung eines COPD-Patienten darstellt. Der Verlust an fettfreiem Gewebe und die damit verbundene Muskelschwäche ("wasting-Syndrom") ist stärker mit dem Krankheitsbild COPD/ Emphysem assoziiert als der BMI [85, 86, 225]. Es bleibt zu überprüfen, ob die Ausprägung des "wastings" in direktem Zusammenhang mit dem COPD-Erkrankungsstadium steht.

5.2.2. Alter

Hinsichtlich des Alters lässt sich weder feststellen, dass die Patienten mit schwerer COPD älter sind noch dass sie eine längere Krankheitsgeschichte vorweisen, was vermutlich zusammenhängt. Epidemiologischen Studien zufolge ist ein Erkrankungsgipfel im siebenten Lebensjahrzehnt zu verzeichnen, was sich mit dem gefundenen Durchschnittsalter des vorliegenden Kollektivs (66,2 Jahre) deckt. [179, 362]. Es gibt insgesamt nur wenige Daten zur Morbidität. Diese besagen, daß das Alter einen ungünstigen Prognosefaktor darstellt und die Morbidität mit zunehmenden Alter wächst [208, 225, 362], berichten aber keinen direkten Zusammenhang zwischen Alter und Erkrankungsschwere.

5.2.3. Erkrankungsdauer

Mehreren prospektiven Studien zufolge ist die Dauer der Anamnese aber als Faktor zu werten, der einen Zusammenhang mit der Erkrankungsschwere aufweist [179]. Eine Erklärung für diese fehlende Übereinstimmung mag in den grundsätzlichen Mängeln einer retrospektiven Studie zu finden sein. Bezüglich der Anamnesedauer fehlen bei 30 Patienten die Angaben, bei den restlichen 70,3 % vorhandener Daten handelt es sich teilweise um die geschätzte Krankheitsdauer.

5.2.4. Packyears

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass in der vorliegenden Studie die Anzahl der Packyears unabhängig vom Alter mit der Erkrankungsschwere korreliert. Dies hängt in erster Linie mit dem Anteil der Patienten mit positiver Raucheranamnese bezogen auf die Anzahl der Patienten im jeweiligen Kollektiv zusammen. Dabei ist festzuhalten, dass sich der höchste Anteil an Patienten mit aktuellem oder ehemaligem Zigarettenkonsum (72,2 %) im Stadium III befindet. Entsprechend werden mehr Packyears gezählt. Die Rolle des Zigarettenrauchens als Risikofaktor bei der Entstehung einer COPD ist unstrittig [8, 111, 225]. Ebenso besteht zweifellos ein Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Erkrankungsschwere, denn es wird in zahlreichen Studien eine höhere Prävalenz von Lungenfunktionseinbußen, respiratorischen Symptomen sowie einer höheren jährlichen Verlustrate an FEV1 bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern festgestellt [31, 48, 50, 98, 318, 330, 355]. Die Raucherentwöhnung kann den beschleunigten Verlust an Lungenfunktion aufhalten [50, 99, 355].

5.2.5. Geschlecht

Das Überwiegen des Männeranteils im vorliegenden Patientenkollektiv, auch innerhalb der einzelnen Erkrankungsstadien, deckt sich mit allen anderen gefundenen Prävalenzdaten [179, 208, 225, 323, 356, 359, 362]. Laut WHO ist allerdings die Rolle des Geschlechts als Risikofaktor noch ungeklärt. Neuere Studien aus entwickelten Staaten [362] zeigen, dass die Prävalenz bei Männern und Frauen sich angleicht, was vermutlich im Zusammenhang mit den Rauchgewohnheiten zu sehen ist. Einige Untersuchungen [12, 356] haben sogar zeigen können, dass Frauen eine ausgeprägtere Empfindlichkeit gegenüber den schädigenden Einflüssen des Nikotins aufweisen. Eine Untersuchung von Prescott *et al*. (1997) hat die Interaktion von Geschlecht und Rauchen an 13.897 Patienten über einen Zeitraum von 7 - 16 Jahren analysiert [243]. Frauen hatten dabei einen deutlicheren Verlust an FEV1 pro Packyear als Männer und ein erhöhtes Risiko für eine Hospitalisation. Dies stünde im Widerspruch zu den gefundenen Ergebnissen, die insbesondere im fortgeschrittenen Stadium III einen Männeranteil von 94 % dokumentieren. Es ist anzunehmen, dass sich hier zumindest zum Teil die Rauchgewohnheiten der inzwischen meist über sechzigjährigen Männer wiederspiegeln, die sich auch anhand der hohen Quote von (Ex)Rauchern und der hohen Anzahl von

Packyears ablesen lassen. Allerdings ist auch belegt, daß Männer unabhängig von den Rauchgewohnheiten häufiger an einer COPD erkranken als Frauen [179]. Welche genetischen Faktoren dabei zusätzlich vorliegen, ist nicht ausreichend bekannt.

5.2.6. Komorbidität

Die Untersuchung der Komorbidität ergab, daß drei Viertel aller Patienten an einer kardiovaskulären Begleiterkrankungen litten und dass deren Prävalenz mit steigendem Erkrankungsgrad zunahm. So hatten 77,8 % der schwerkranken COPD-Patienten eine zusätzliche Herzkreislauferkrankung und nur 5,6 % hatten keinerlei zusätzliche Diagnosen. Eine Schwäche dieser Erhebung liegt sicherlich darin, daß die einzelnen Nebendiagnosen nicht aufgeschlüsselt wurden und somit schwere, die respiratorische Situation des Patienten zusätzlich kompromittierende Krankheitserscheinungen mit solchen, die keine klinische Symptomatik herbeiführen, zusammengefasst wurden. In einer prospektiven Krankheitskostenstudie mit 785 COPD-Patienten [144] wurden Hospitalpatienten bezüglich ihrer Begleiterkrankungen mit ambulanten Patienten verglichen. Auch hier zeigte das Gesamtkollektiv am häufigsten Herzkreislauferkrankungen (34 % Gesamtkollektiv, 37 % Hospitalpatienten), wobei etwa 40 % der Patienten an Bluthochdruck und weitere knapp 30 % an koronarer Herzkrankheit litten. Ambulant behandelte Patienten zeigten gegenüber hospitalisierten Patienten keine wesentlichen Unterschiede in Häufigkeit und Spektrum. Man mag dies so interpretieren, daß eine zusätzliche Begleiterkrankung per se keinen Risikofaktor für eine Hospitalisation darstellt. Es gilt aber zu berücksichtigen, daß bei einem Patientenkollektiv mit mittel-bis schwergradiger COPD im Rahmen der akuten Exazerbation bestehende Begleiterkrankungen, beispielsweise eine Herzinsuffizienz auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit, schnell dekompensieren und eine Hospitalisation erforderlich machen können. Im Krankenhaus hat eine schwerwiegende Nebenerkrankung oft Änderungen im Therapiemanagement zur Folge und wirkt, wie zahlreiche prospektive Studien zeigen konnten, als ungünstiger Prognosefaktor einer Exazerbation [18]. Dabei bringt eine kardiopulmonale Begleiterkrankung ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Rückfall nach behandelter Exazerbation innerhalb von 4 Wochen mit sich. Zusätzlich gilt die Schwere einer Begleiterkrankung als einer der Parameter, die eine Aussage über das Erkrankungsstadium der COPD erlaubt [179].

5.2.7. Exazerbationsfrequenz

Betrachtet man die Anzahl der Exazerbationen über 12 Monate, so ist in der vorliegenden Untersuchung ein klarer Sprung in der Häufigkeit von im Mittel 2,5 auf 3,4 Exazerbationen beim Übergang von Stadium II B nach Stadium III, also ab einer FEV1 < 30 % vom Soll, auszumachen. Zwischen den Stadien II A und II B besteht kein Unterschied in der Exazerbationsfrequenz. Hier zeigt sich eine Abweichung von den Erfahrungen des GOLD-Kommittees. Dort war ab einer FEV1 von < 50 % vom Soll (Übergang Stadium II A nach II B) eine deutlichere Diskrepanz in der Häufigkeit von Exazerbationen aufgefallen. Beim Übergang in das Stadium II B sei insbesondere die Einbuße an Lebensqualität in erster Linie auf das zunehmende Auftreten akuter Exazerbationen zurückzuführen [346].
Die abweichenden Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit könnten einerseits darin begründet sein, daß die Anzahl der Exazerbationen anhand der Aktenlage nicht exakt dokumentiert werden kann. Es äußert sich auch hier der limitierende Charakter einer retrospektiven Studie. Es gibt eine hohe Quote fehlender Angaben (36/101). Die vorhandenen Angaben beruhen zum großen Teil auf den Aussagen der Patienten, die, wie eine Studie von Seemungal *et al*. (1998) [272] belegt, darüberhinaus nur in etwa 50 % ihre Exazerbation trotz vorhandener Symptomatik wahrnehmen. Eine weitere Untersuchung von Poole *et al*. aus dem Jahre 1997 unterstützt die Vermutung, daß bezüglich der wirklichen Anzahl an Exazerbationen eine hohe Dunkelziffer existiert. Nur 21, 3 % der Patienten nehmen laut dieser Studie aufgrund einer Exazerbation Kontakt zu ihrem Arzt auf [238].

Insgesamt betrachtet weisen die gefundenen patientenbezogenen, funktionellen und klinischen Parameter trotz der Einschränkungen deutliche Zusammenhänge mit den Erkrankungsstadien nach GOLD auf, so dass man annehmen darf, dass die verwendete Klassifikation kein rein theoretisches Konstrukt darstellt, sondern der Krankheitszustand eines Patienten, so wie er im klinischen Alltag zu fassen ist, in den COPD-Stadien Ausdruck findet. Es gilt zu beachten, daß bezüglich positiver Korrelationen keine Prüfung auf Signifikanz durchgeführt wurde.

5.3. Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen

Mit Blick auf die wichtigsten Ergebnisse der Bakteriologie lässt sich festhalten: Bei 101 Patienten, die mit akuter Exazerbation einer COPD stationär aufgenommen wurden, fanden sich 89 positive Bakterienkulturen (88,1 %), bei denen in 70,8 % potentiell pathogene Mikroorganismen nachgewiesen wurden. Von den potentiell pathogenen Befunden wiederum waren 34,9 % polymikrobiell, 28,6 % enthielten je zwei Bakterienspezies, 6,3 % drei Spezies.

In der gesamten Literatur zur bakteriellen Ätiologie der akuten Exazerbation ist seit Beginn ihrer Erforschung Anfang der fünfziger Jahre der Nachweis von Bakterien in Atemwegssekreten von COPD-Patienten dokumentiert [207, 279]. Dabei überwiegen anteilmäßig die potentiell pathogenen Erreger.
Zwei Arbeiten aus den späten neunziger Jahren, die das mikrobiologische Spektrum von Sputumkulturen an im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung ähnlichen Patientenkollektiven untersuchten, konnten die häufige bakterielle Besiedelung respektive Infektion der tiefen Atemwege während einer akuten Exazerbation ebenfalls belegen: In einer retrospektiven Arbeit von Eller *et al.* (1998) hatten von 211 unselektierten, hospitalisierten COPD-Patienten 112 Patienten (53,1 %) verwertbare Bakterienkulturen mit pathogenen Mikroorganismen [83]. Miravitlles *et al.* zeigten 1999 an 91 Patienten mit größtenteils mittel- bis schwergradiger ("moderate-to-severe") COPD, daß in 64 % pathogene Bakterien nachweisbar waren. Die übrigen Bakterienbefunde waren nicht-pathogener Art [200].

5.3.1. Grundlegende Probleme von Studien zur infektiösen Genese der AECOPD

5.3.1.1. Heterogenität des Krankheitsbildes und der Patientenkollektive

Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse sind einige Punkte zu berücksichtigen, die die grundlegenden Schwierigkeiten bei der Beurteilung von Studien zur infektiösen Pathogenese bei COPD offenbar werden lassen.

Sämtliche Studien sind nicht homogen bezüglich der Auswahl der Patienten und der Methoden der Probengewinnung und -verarbeitung bis hin zur Quantifizierung der angelegten Kulturen. Des Weiteren macht das Krankheitsbild COPD selbst Schwierigkeiten bezüglich einer klaren Definition und Abgrenzung zu anderen obstruktiven Lungenerkrankungen. Die teilweise Überlappung der Krankheitsbilder chronische Bronchitis, Asthma bronchiale, Emphysem und der größtenteils nicht mittels HR-CT ausgeschlossene Befund Bronchiektasie führen dazu, daß die Patienten nicht immer klar kategorisiert sind. Manche Studien befassen sich ausschließlich mit Patienten im stabilen Zustand einer COPD, andere mit der akuten Exazerbation, wiederum andere vergleichen beide Krankheitsintervalle. Darüber hinaus gibt es neben der bakteriellen Infektion eine ganze Reihe anderer Auslösefaktoren bei der AECB wie eine Infektion mit Viren oder atypischen Bakterien, Umweltstäube oder Allergien, die sich nicht aufgrund klinischer Zeichen unterscheiden lassen. Auf diese Punkte wird im Rahmen der Diskussion noch eingegangen werden.

5.3.1.2. Probengewinnung und Validität der mikrobiologischen Analyse

In der vorliegenden Untersuchung ist die Aussagekraft der bakteriologischen Ergebnisse insofern eingeschränkt, als vier verschiedene Methoden der Sekretgewinnung unterschiedlicher Validität zur Anwendung kamen. Es liegen 27 fiberbronchoskopisch gewonnene Sekrete, eine BAL, sechs Trachealsekrete und 67 expektorierte Sputumproben vor. Bei der quantitativen Auswertung der Kulturergebnisse wurde eine Keimzahl von 10 hoch 5 cfu/ml zugrundegelegt (respektive 10 hoch 3 cfu/ml bei der BAL), oberhalb derer eine Infektion angenommen wurde. Für die bronchoskopisch gewonnenen Proben ist dies laut zahlreicher Studien ausreichend, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen [122, 352]. Andere Studien von Bartlett *et* Finegold von 1978 [27] und Miravitlles *et al.*von 1999 [200] fordern für die Validität einer Sputumkultur hingegen eine minimale Bakterienlast von 10 hoch 6 cfu/ml. Für die BAL und PSB existieren bislang keine systematischen Untersuchungen zur Verifizierung einer Keimzahl, ab der bei COPD eine Infektion definiert ist. Dies ist aktuell nur für die nosokomiale Pneumonie gewährleistet [179]. Bezüglich der Bakterienkonzentration gibt es also keine allgemein anerkannte Definition einer Infektion beziehungsweise nur willkürlich festgelegte Grenzwerte.

Ein anderes Problem liegt in den Methoden der Probengewinnung begründet. Weder die Sputumexpektoration noch die bronchoskopisch gewonnene Probe ist frei von

Verunreinigungen durch normale Keime aus der Mund- und Rachenflora [171, 173]. Bartlett *et al*. (1977) zeigten, daß Kulturen aus dem inneren Arbeitskanal eines Bronchoskops Keime der Mundflora, welche vorher mit Methylenblau angefärbt worden waren, enthielten [26]. Man findet bezüglich der Validität von Sputumuntersuchungen in der Literatur sehr unterschiedliche Beurteilungen. Zahlreiche Studien zur Methodik der Materialgewinnung [25, 26, 90, 122, 171, 229, 319, 339, 352] halten quantitative Analysen von Sputumproben insgesamt in ihrer Aussagekraft aus mehreren Gründen für eingeschränkt :
Zum Einen ist die Exspektoration von Sputum für viele Patienten problematisch, so daß nicht gewährleistet ist, daß das Sekret sicher aus den tiefen Bronchien stammt. Theoretisch könne eine Sputumprobe das Sekret und damit auch die bakterielle Flora aller Etagen des Tracheobronchialbaumes repräsentieren [274, 278].
Zum anderen stellt sich das Problem falsch positiver Kulturergebnisse aufgrund der Kontamination durch die Flora des Mund-Rachenraumes [298]. Hier ist besonders zu berücksichtigen, daß *S. pneumoniae*, *H. influenzae* und *M. catarrhalis*, die dominierenden Pathogene in Bronchitikersekreten, laut verschiedener Studien zur normalen Flora des oberen Atemtraktes bei Gesunden zählen [92, 122, 207, 171, 316]. Dasselbe gilt für *H. parainfluenzae* [163]. Es ist demnach problematisch, allein aufgrund des positiven Nachweises eines Bakteriums eine klare Aussage über dessen Funktion im Zusammenhang mit der Entstehung einer akuten Exazerbation zu machen. Zu einer ähnlichen Erkenntnis kamen Wanner *et al*. (1973) in einer Studie zur bakteriellen Flora verschiedener Segmente des Atemtraktes [339]. Bei 35 von 38 Patienten fanden sich pathogene Keime in den unteren Atemwegen, wobei nur in der Hälfte der Fälle die gleichen Bakterien im oberen Atemtrakt gefunden wurden. In einer Untersuchung von Haas *et al.* (1977) waren bei 6 von 24 Patienten mit positivem Kulturbefund in bronchoshopisch gewonnenem Sekret die Kulturen aus transtrachealen Aspiraten negativ [122]. Fossieck *et al.*(1977) erzielten ähnliche Resultate bei der Prüfung der Reliabilität fiberbronchoskopischer Untersuchungen im Vergleich zur translaryngealen Aspiration. Hier stimmten die Kulturergebnisse nur in einem einzigen Fall überein [101]. Es ist bei solchen Ergebnissen bedenkenswert, dass sie möglicherweise ein unterschiedliches , auf bestimmte Abschnitte des Atemtraktes lokal begrenztes Wachstum von Bakterien wiederspiegeln. Cabello *et al*. (1997) fanden beispielsweise bei einem Vergleich der Techniken oropharngeale Spülung, PSB und BAL heraus, dass bei durch BAL gewonnenen Sekreten eine niedrigere positive Kulturrate zu sehen war. Man interpretierte dies so, daß eine bakterielle Kolonisation hauptsächlich auf Bronchusebene lokalisiert war und nicht bronchoalveolär. Ausserdem wiesen die Autoren darauf hin, daß *H. influenzae* und

P. aeruginosa in der Lage seien, die Bronchialwand zu adhärieren, ohne vorher den Rachenraum kolonisiert zu haben [49].
Lode *et al*. (1993) halten eine Differenzierung von Infektion, Kolonisation und oropharyngealer Kontamination bei Sputumproben und bronchialen Aspiraten für gänzlich unmöglich [177].
Allerdings wurden besonders strenge Validitätskriterien hinsichtlich der mikrobiologischen Auswertung von Sputumproben entwickelt [210]. Als unverzichtbar gelten Grampräparat und Quantifizierung der Keimzahl. Sputumproben sind in der klinischen Routine am ehesten verfügbar, da eine nichtinvasive, den Patienten schonende Methode angewendet wird. Allerdings zeigte sich, daß 75 % der Proben, die 1975 zu einer Auswertung an die Mayo Klinik geschickt wurden, die Gültigkeitskriterien nicht erfüllen konnten und insofern nicht verwertbar waren [210].
In neueren Untersuchungen verschiedener Autoren wurde die Sputumkultur dennoch unter Berücksichtigung der Limitationen als geeignetes Instrument zur Analyse bronchialer Infektionen gewertet [83, 259, 299]. Unterstützt wird diese These unter anderem durch Untersuchungen von Laurenzi *et al* (1961). Sie isolierten simultan *H. influenzae* aus dem oberen und unteren Atemtrakt [171]. Bei Haas *et al*. (1977) ergab der Vergleich verschiedener Methoden der Materialgewinnung (Bronchoskopie, transtracheale Aspiration, oropharyngeale Probe) eine exzellente Übereinstimmungen bezüglich des Nachweises der pathogenen Bakterien *S. pneumoniae* und *H. influenzae* [122].
Mehrere prospektive Studien aus dem europäischen Raum, die Ende der neunziger Jahre valide Methoden der Materialgewinnung einsetzten, konnten eine bakterielle Besiedelung in etwa 50 bis 90 % der untersuchten Patienten bestätigen [49, 90, 202, 231, 194, 297]. Sie nutzten die geschützte Bürste (PSB = englisch: protected specimen brush) als ein Instrument, mit der sich Proben aus den peripheren Bronchien entnehmen lassen, ohne daß beim Einführen des Bronchoskops Verunreinigungen mit Sekreten aus den oberen Abschnitten des Atemtraktes entstehen können. Die Nützlichkeit wurde in mehreren Studien bestätigt, allerdings in erster Linie bei der Diagnostik von Pneumonien [90, 202, 351, 352]. Die oben genannten bronchoskoischen Studien konnten belegen, daß bei etwa 50 % aller Patienten mit akuter Exazerbation bakterielle Pathogene aus den tiefen Atemwegen isoliert werden können. Bei Fagon *et al*. (1990) hatten die Hälfte der insgesamt 27 Patienten mit schwerer Exazerbation positive Bakterienkulturen, die Autoren gehen sogar in 80 –90 % aller akuten Exazerbationen von einer Triggerrolle der Bakterien aus [90].

Monsó *et al*. (1995) verglichen 29 exazerbierte mit 40 stabilen COPD-Patienten und zeigten, dass positive Kulturbefunde bei AECB doppelt so häufig auftraten wie in der stabilen Phase (51,7 % vs. 25 %) und die Bakterienkonzentrationen höher waren [202]. Eine Studie von Pela *et al*. von 1998 demonstrierte ebenfalls, daß während der akuten Exazerbation anteilmäßig mehr Patienten bakterielle Infektionen der Atemwege hatten als während der stabilen Phase (53 % versus 25 %) [231]. Eine weitere spanische Studie von Cabello *et al*. (1997) untersuchte die bakterielle Besiedelung an verschiedenen pulmologischen Krankheitsbildern. Alle zeigten zu einem relativ hohen Anteil positive Kulturen, bei stabiler COPD waren es 15/18 Patienten (83 %), wobei zu erwähnen ist, dass die gesunde Vergleichsgruppe sterile Atemwege vorwies [49]. Soler *et al.*(1998) und Martinez *et al*. (1994) studierten eine besondere Patientengruppe, nämlich schwer kranke bis respirationspflichtige Bronchitiker, wobei in beiden Studien knapp 75 % positive Bakterienkulturen dokumentiert sind [194, 298].

5.3.2. Häufigkeiten bakterieller Isolate

5.3.2.1. Pathogene Bakterien

Betrachtet man die wichtigsten Ergebnisse bezüglich des mikrobiellen Musters bei akuter Infektexazerbation, lässt sich festhalten:
Bezogen auf die Gesamtzahl aller isolierten Spezies traten in der vorliegenden Untersuchung die vergrünenden Streptokokken am häufigsten auf (20,9 %). Zu 41,7 % lagen die „klassischen" ambulant erworbenen Bakterien *S.pneumoniae, Haemophilus spp*. und *Moraxella catarrhalis* vor , mit 27 % waren GNEB und *Pseudomonas aeruginosa* sowie *Acinetobacter sp.p* vertreten.
Betrachtet man ausschließlich die potentiell pathogenen Bakterienarten (n= 89 Isolate), so war *S. pneumoniae* (19,1 %) der am häufigsten gefundene Keim. Es folgen *H. parainfluenzae* und *H. influenzae* (zusammen 28 %) und *E. coli* (12,3 %), *S. aureus* (10,1 %) , *P. aeruginosa* (7,9 %) und *Moraxella catarrhalis* (6,7 %).
Auf die Gesamtzahl der Pathogene bezogen, waren die Erregergruppen relativ gleichmäßig verteilt (Gruppe 1 = 30,3 %, Gruppe 2 = 34,7 %, Gruppe 3 = 35 %). Die Gruppe-3-Bakterien GNEB/ *Pseudomonas spp/ Acinetobacter spp*. machten den Hauptanteil aller potentiell pathogenen Isolate aus.

In Abhängigkeit vom COPD-Stadium zeigte sich, daß mit zunehmender Erkrankungsschwere Bakterienspezies aller Gruppen häufiger zu finden waren. Auch polymikrobielle Befunde waren häufiger bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien.
26 von insgesamt 31 Isolaten (83,9 %) der Erregergruppe 3 fanden sich bei Patienten mit einer FEV1 < 50 % vom Soll, davon wiederum 57,7 % bei einer FEV 1 < 30 % vom Soll. *P. aeruginosa* war dabei am häufigsten vertreten (6 von 7 Isolaten in den Stadien II B und III). Bei Schweregrad III Patienten fanden sich anteilmäßig genauso viele grampositive Erreger wie Gruppe-3-Erreger (je 17,05 % bezogen auf die Gesamtzahl aller pathogenen Isolate). Bei den grampositiven überwog dabei *S. aureus* (8 von 15) anteilmäßig gegenüber *S. pneumoniae* (7 von 15).

Die Ergebnisse der Bakteriologie sollen im Folgenden gruppenspezifisch diskutiert werden. Charakteristika einzelner Bakterienspezies innerhalb einer Gruppe finden dabei besondere Aufmerksamkeit.

5.3.2.1.1. Gruppe 2- Bakterien („klassische Bakterien" bei COPD)

Zahlreiche Studien geben einen Überblick über die beteiligten Mikroorganismen bei AECOPD. *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* und zu einem etwas geringeren Anteil *Moraxella catarrhalis* sind die am häufigsten gefundenen Bakterien in Atemwegssekreten von COPD-Patienten [4, 18, 16, 142, 279].
Zwar machen auch in der vorliegenden Arbeit diese „Klassiker" mit zusammengenommen etwas über 40 % den Hauptanteil der Befunde aus, allerdings wird abweichend von bisherigen Erfahrungen *Haemophilus parainfluenzae* deutlich häufiger isoliert als sein Artgenosse *Haemophilus influenzae*.
Moraxella catarrhalis ist in der Häufigkeit des Auftretens auf Rang sieben noch hinter *Pseudomonas aeruginosa.*
In Übereinstimmung zu den vorliegenden Ergebnissen wiesen Smith *et al*. bereits 1976 in einer Studie an 214 Patienten in circa 30 % aller Sputumproben *H. parainfluenzae* nach [291]. Ebenfalls konnten Fagon *et al.*(1990) in einer Untersuchung an einem bezüglich der Krankheitsausprägung homogenen Kollektiv mit schwerer Exazerbation als häufigsten gramnegativen Keim *H. parainfluenzae* isolieren [90]. Dies ist insofern interessant, als dass das virulente Potential dieses Bakterium laut mehrerer Studien schwächer ausgeprägt ist im

Vergleich zu *H. influenzae* und *S. pneumoniae* [5] und manche Autoren sogar eine verursachende Rolle bei der AECB ablehnen [279]. Diskrepanzen bezüglich der Eigenschaften von *H. influenzae* und *H. parainfluenzae* berichten Sethi *et al*(2000) in einer Studie über Inflammationsmarker. Hier wurde das Inflammationsprofil von *H. parainfluenzae* dem von nicht-pathogenen Exazerbationen gleichgestellt. Die akuten Exazerbationen mit Beteiligung von *H. influenzae* und *M. catarrhalis* hingegen zeigten eine Korrelation mit signifikant höheren Sputumkonzentrationen an IL-8, TNF-alpha und NE als Zeichen einer neutrophilen Entzündungsreaktion [279].
Darüber hinaus berichten Smith *et al*. (1976), dass *H. influenzae* mit zunehmendem respiratorischen Funktionsverlust häufiger isoliert wird, wohingegen die Häufigkeit von *H. parainfluenzae* unabhängig vom FEV1/FVC-Quotienten statisch bleibt [291].
Die Ergebnisse der vorliegenden Bakteriologie stehen dem insofern entgegen, als daß *H. parainfluenzae* hier zu 85,7 % bei Patienten mit fortgeschrittener COPD (FEV1 < 50 % vom Soll) auftrat. In Analogie beobachteten Fagon *et al.*in der oben genannten Studie ausschließlich schwer kranke Patienten, die alle innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme ins Krankenhaus aufgrund eines hyperkapnischen Atemversagens beatmungspflichtig wurden. Möglicherweise liegt bei beiden Studien ein im Vergleich zu anderen Arbeiten atypisches Patientenkollektiv vor. Auch der hohe Anteil an GNEB und *Pseudomonas spp.* in beiden Untersuchungen spräche für einen Zusammenhang mit der Art des Patientenkollektivs.

Die Aussage, daß die Bakterienspezies *S. pneumoniae, H. influenzae* und *M. catarrhalis* als Verursacher akuter Exazerbationen vorherrschend seien, stützt sich überwiegend auf Studien, die ambulante Patienten oder Patienten mit leichterer Krankheitsausprägung untersuchten beziehungsweise auf Studien, die Sputumproben von stabilen Bronchitikern analysierten [49, 122, 151, 202, 215, 254, 349]. Es ist zu beachten, daß die Mehrzahl der Infektexazerbationen im ambulanten Bereich behandelt werden [179].
Möglicherweise ist die hohe Inzidenz der „klassischen" drei Spezies nur Ausdruck der Beobachtung, daß sie in der Lage sind, im Atemtrakt zu persistieren und dann folglich auch während chronischer Infektionen, die aber klinisch inapparent verlaufen, häufiger isoliert werden können als andere Bakterien [5]. Diese These findet Unterstützung durch die entgegengesetzte Beobachtung von Monso *et al* (1999), die an einem Kollektiv ambulanter Patienten, welche sich freiwillig einer Spiegelung der Bronchien zur Sekretgewinnung unterzogen, zeigen konnten, daß in 52 % der Fälle positive Bakterienkulturen nachweisbar waren, davon in zwei Dritteln mit *H. influenzae* besiedelt [203].

Es existieren allerdings durchaus Studien an hospitalisierten Patienten mit fortgeschrittener COPD, wo die drei „klassischen" Bakterienspezies *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* dominierten.
Martinez*et al* . fanden 1994 mittels PSB-Technik bei Patienten mit schwerer AECB in 75 % positive Kulturen, davon wiederum in 70 % besagte Bakterien [194]. Interessant dabei war, daß deren Konzentrationen höher waren als die anderer isolierter Spezies. Einschränkend muß man sagen, daß ein sehr kleines Kollektiv von nur 20 Patienten vorgelegen hat. Für diese Studie spricht aber, daß die Patienten nicht intubiert waren. Durch den Endotrachealtubus können falsch positive Ergebnisse durch oropharngeale Kontamination in bis zu 62,5 % der Fälle verursacht werden [77]. Dies spielt auch bei der Bewertung der Studie von Fagon *et al.* (1990) möglicherweise eine Rolle, da hier nur beatmete Patienten untersucht wurden [90].

Dennoch erscheint es notwendig, die bislang vielleicht unterschätzte Rolle von *H. parainfluenzae* neu zu bewerten. Eine Studie von Hill *et al*. (2000) läßt die Folgerung zu, daß *H. parainfluenzae* ein ähnliches pathogenes Potential besitzt wie sein Artgenosse *Haemophilus influenzae*. *H. parainfluenzae* wurde bei 25 % der stabilen Patienten mit "moderate-to-severe" COPD isoliert und bei 18 % Patienten mit beginnender Exazerbation. Bei der Charakterisierung der pathogenen Eigenschaften machten die Autoren folgende Beobachtungen : 11 % von 72 Bakterienstämmen produzierten IgA1-Protease, ein Enzym, welches bei der Kolonisierung von Schleimhautoberflächen durch Bakterien eine Rolle spielt. Die Serumtiter spezifischer IgG-Antikörper waren erhöht gegenüber gesunden Kontrollpatienten. Einige der Bakterienstämme zeigten eine schwache Adhärenz an die Bronchialwand, zerstörten aber dennoch Epithelgewebe und reduzierten die Schlagfrequenz der Zilien. Diese Stämme stimulierten ebenfalls die Ausschüttung von IL-8, einem Mediator der neutrophilen Inflammation, die typischerweise bei Infektexazerbation auftritt. Interessanterweise zeigten 28 % der Bakterien ß-Lactamaseproduktion und generell ein reduziertes Ansprechen auf übliche Antibiotika [134].

Hier findet sich möglicherweise ein allgemeines Problem bei der Beurteilung bakterieller Muster im Zusammenhang mit dem Erkrankungsschweregrad.
Sportel *et al.* (1995) arbeiteten heraus, daß die Hospitalisationsrate bei solchen Patienten deutlich höher war, die ß-Lactamase-produzierendende Bakterien in ihrem Sputum aufwiesen. Dabei war der am besten korrelierende Risikofaktor für die Aquisition eines ß-Lactamase-produzierenden Bakteriums eine vorausgehende antibiotische Therapie [299].

Davies *et* Maesen (1988) beobachteten eine ansteigende Prävalenz von *M. catarrhalis* in Sputumkulturen von 5 % auf 26 % zwischen 1977 und 1986 bezogen auf die Niederlande [70]. Ähnliche Beobachtungen wurden in Spanien gemacht [108]. Es ist zu vermuten, dass die steigende Prävalenz von *M catarrhalis* auf der Entwicklung von Resistenzen beruht. Bei *M. catarrhalis* sowie bei *H. influenzae* ist der hauptsächliche Resistenzmechanismus die ß-Lactamaseproduktion [93]. Bereits in den 90 er Jahren konnte Studien belegen, daß mehr als 50 % der *M.catarrhalis*-Stämme ß-Lactamaseproduzenten waren [24, 41, 155, 177]. Das sogenannte Alexander Project (1996-1997), eine internationale Studie, die die Empfindlichkeit von Atemwegspathogenen gegenüber Antibiotika untersuchte, stellte eine weitere Zunahme der ß-Lactamaseproduktion bei mehr als 90 % der *M.catarrhalis*-Stämme fest [94].

Regionale Unterschiede in bakteriellen Mustern mit unterschiedlichen Häufigkeiten verschiedener Bakterienspezies in unterschiedlichen Zeiträumen ist demnach zu einem Teil Folge von Resistenzentwicklungen durch Selektionsdruck nach antibiotischen Therapien. Bei der Anwendung von Antibiotika variiert die Auswahl der entsprechenden Medikamente in europäischen Ländern sehr stark. MacFarlaine *et al.* (1993) berichten zudem eine hohe Versagensquote bis zu 26 % bei der empirischen Anwendung, was zusätzlich zu Resistenzentwicklungen beitragen kann [181]. Diese Erkenntnisse sollten in die Bewertung und den Vergleich bisheriger bakteriologischer Studien mit einfließen.

Möglicherweise sind geographisch unterschiedliche Resistenzmuster auch Hintergrund der abweichenden Ergebnisse bezüglich der Prävalenz von *S. aureus* in Atemwegssekreten von COPD-Patienten. In Übereinstimmung mit der vorliegenden Untersuchung zählte *S. aureus* in einer anderen deutschen Studie von Eller *et al*. zu den drei häufigsten Bakterien [83]. Andere Resultate erzielten Studien aus dem spanischen Raum, in denen *S.aureus* keine Rolle als verursachendes Pathogen bei AECOPD zu spielen scheint [49, 200, 298].

Eine insgesamt hohe Quote an *S. aureus* erzielte auch eine Arbeit von Vereen *et al*. aus dem Jahre 1986. Sie verglichen Sputum- und PSB-Kulturen, die zum gleichen Zeitpunkt aus dem Atemtrakt von 18 COPD-Patienten gewonnen wurden. *S. aureus* fand sich in 12/18 (66,7 %) Sputumproben versus 5/18 (27,8 %) Proben mit geschützter Bürste [332]. Hier zeigt sich vermutlich das Problem einer oropharyngealen Verunreinigung durch unzureichend valide Probengewinnung. Andererseits ist *S. aureus* als wichtiges im Krankenhaus erworbenes Atemwegspathogen bekannt, insbesondere im Zusammenhang mit der nosokomialen Pneumonie [93]. Möglicherweise gibt es dabei Parallelen zur akuten Exazerbation der COPD,

was die hohe Prävalenz dieses Bakteriums beim vorliegenden Patientengut erklären könnte, wo alle 101 Patienten hospitalisiert waren.
Erwähnenswert erscheint zusätzlich, daß *S. aureus* bei Patienten im Stadium III nach GOLD als grampositives Pathogen in gleicher Häufigkeit wie die Gruppe-3-Bakterien GNEB/*Pseudomonas spp*. auftrat, nämlich in 8 von 15 Isolaten (53,3 %). Möglicherweise liegen hier die gleichen ursächlichen Mechanismen zugrunde. Das schwere Erkrankungsstadium umfasst aller Wahrscheinlichkeit nach Patienten mit häufigeren Hospitalaufenthalten aufgrund einer nachweislich höheren Rate an Exazerbationen und damit einhergehend häufigeren antibiotischen Regimen. Es war allerdings nur in einem einzigen Fall ein multiresistenter *S. aureus* (MRSA) dokumentiert.

5.3.2.1.2. Gruppe 3-Bakterien (GNEB/*Pseudomonas spp*.)

In den vorliegenden Ergebnissen fällt insgesamt ein relativ hoher Anteil an GNEB/*Pseudomonas spp /Acinetobacter spp*. ins Auge (27 % aller potentiell pathogenen Bakterien). Noch häufiger findet man diese Spezies in Studien an schwer kranken COPD-Patienten beziehungsweise Patienten mit deutlich eingeschränkter Lungenfunktion [4, 83, 90, 298]. Eine direkte Abhängigkeit zwischen dem Grad der Erkrankungsschwere und dem mikrobiologischen Erregerspektrum konnte anhand einer retrospektiven Studie von Eller *et al.* (1998) demonstriert werden. Alle Patienten waren hospitalisiert, 34 von 112 Patienten hatten eine FEV1 < 35 % vom Soll. Die Zusammensetzung des Kollektivs weicht kaum von der vorliegenden Studie ab. Es ließen sich in 48,2 % aller Patienten gramnegative *Enterobacteriaceae* und *Pseudomonas spp.* nachweisen, hingegen in nur 21,4 % *H. influenzae* und *M. catarrhalis*, beide vorwiegend in milden Erkrankungsstadien. Die Autoren fanden eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem mikrobiologischen Spektrum und der Einbuße an Lungenfunktion [83].
Noch deutlichere Ergebnisse fanden Soler *et al.*(1998) in einer Untersuchung an 50 beatmeten COPD-Patienten mit schwerer Exazerbation mittels PSB-Technik. In 44 % bezogen auf die Gesamtheit aller Isolate fand man GNEB, *Pseudomonas aeruginosa* und *Stenotrophomonas spp*. [298].
Ähnliche Zusammenhänge stellten Fagon *et al* in ihrer Untersuchung (1990) an beatmeten COPD-Patienten dar: 64 % aller Bakterien waren gramnegativ, einschließlich *P. aeruginosa*, *E. coli* und *Proteus mirabilis*, die zu etwa einem Drittel auftraten [90].

In einer zur Publikation eingereichten Studie von Allewelt *et al.*(2003), die 114 Sputumkulturen mit pathogenen Bakterien analysierte, war der Anteil der gramnegativen GNEB/*Pseudomonas aeruginosa* genauso hoch wie der Anteil der isolierten *Haemophilus influenzae* (n= 31 von 114 Proben, 27 %). Die Autoren identifizierten überdies eine ausgeprägte Atemwegsobstruktion (FEV1 < 37,2 % vom Soll beziehungsweise FEV1 < 1100 ml) sowie die Einnahme von Steroiden als unabhängige Marker für eine Infektion mit GNEB/*Pseudomonas aeruginosa*. Beide genannten Komponenten plus eine vorausgehende antibiotische Behandlung konnten als Modell das Risiko einer Infektion mit GNEB/*Pseudomonas aeruginosa* mit einer Spezifität von 96 % und einem negativen Prädiktiven Wert von 95 % vorhersagen [4].
Alle drei Merkmale (geringe FEV1, Steroidtherapie, antibiotische Vorbehandlung) sind üblicherweise in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium anzutreffen. Insofern decken sich diese Erkenntnisse mit der oben erwähnten Studie von Eller *et al*. und den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.
Eine Studie zur antibiotischen Therapie von Trigg *et al.*(1990) interpretierte den hohen Anteil von Gruppe 3-Bakterien ebenfalls als Folge vorausgehender antibiotischer Behandlungen [326]. Soler *et al*. konnten eine Verbindung mit der Anzahl vorausgegangener Krankenhausaufenthalte demonstrieren, wobei sie in einem häufig hospitalisierten Kollektiv auch Patienten mit häufigen antibiotischen Therapien repräsentiert sahen [298].
In der Tat haben einige Studien in der häufigen Einnahme von Antibiotika einen Risikofaktor für rezidivierende Infektionen gesehen [16]. Auch könnte der Zusammenhang mit dem Erkrankungsschweregrad insofern eine Rolle spielen, als daß Patienten mit mittel- bis-schwergradiger COPD häufiger akute Exazerbationen erleiden und auf Grund dessen häufiger hospitalisiert sind. Die hohe Inzidenz gramnegativer Bakterien bei diesen Patienten wäre demnach Ausdruck einer Besiedelung durch Hospitalkeime.
Murhy und Sethi (1992) allerdings sprechen sich nicht klar für einen Zusammenhang zwischen Häufigkeit der Exazerbationen und mikrobiologischem Spektrum aus [207].
Das häufige Auftreten grammnegativer Problemkeime könnte darüber hinaus einfach Ausdruck einer fortgeschrittenen COPD mit entsprechend ausgeprägter Schädigung der lokalen Abwehrmechanismen sein, wobei sich die Schwere der Erkrankung unter anderem auch in der höheren Hospitalisationsrate wiederspiegelt.
Ein weiterer Erklärungsansatz für das häufigere Auftreten gramnegativer Erreger bei hohen Erkrankungsschweregraden findet sich bei Eller *et al*. (1998): 54,2 % der Patienten, bei denen zuvor eine systemische Kortikoidtherapie dokumentiert war, wiesen Gruppe3-Bakterien auf.

Der gleiche Zusammenhang wird bei Allewelt *et al.*erwähnt [4, 83]. Auch in der vorliegenden Studie sind Patienten mit COPD-Stadium III häufiger und in höheren Tagesdosen mit oralen Kortikoiden therapiert worden. Möglicherweise hat die immunsuppressive Wirkung dieser Medikamente eine Verschiebung des Erregerspektrums hin zum gramnegativen Bereich mit zu verantworten. In einigen Studie zur bakteriellen Ätiologie der AECB beispielsweise wird eine Tagesdosis von mehr als 20 mg Prednison als Ausschlußkriterium gewertet [49, 276].

Pseudomonas aeruginosa spielt innerhalb der gramnegativen Keime eine besondere Rolle. Auch in der vorliegenden Arbeit ist er neben *Haemophilus spp*. der häufigste gramnegative Keim. Von allen *Pseudomonas*-Isolaten waren 57,1 % bei Patienten mit COPD -Schweregrad III zu finden. In einer Studie von Miravitlles *et al.*(1999) wurden 14 von 15 *Pseudomonas* -Isolaten bei Patienten mit einer FEV1< 50 % vom Soll gefunden, alle Patienten mit *Pseudomonas spp*. hatten eine absolute Einsekundenklapazität < 1,7 l. Die Autoren werten dies so, daß *Pseudomonas spp.* hauptsächlich verantwortlich ist für akute Episoden bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Lungenfunktion. Sie sehen einen Zusammenhang mit dem häufigen Nachweis von *P. areuginosa* bei Patienten mit Bronchiektasie, die eine schlechte Lungenfunktion aufweisen [87, 200].
Laut einer Studie von Pesci *et al.*(1998) muß der Adhäre nz von *P. areruginosa*eine Läsion der Bronchialwand vorausgehen, was auch auf die Entstehungsmechanismen der chronischen Entzündung bei schwer kranken Bronchitikern zutrifft [233]. Diese Verletzungen der Bronchialschleimhaut sind Grundlage morphologischer Veränderungen des Gewebes einschließlich Narbenzügen, die infolge eine Atemflußbehinderung verursachen.
Eine Erklärung für das häufige Vorkommen von *P. aeruginosa* bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion wäre demnach die Beobachtung, daß in vielen Fällen Bronchiektasen die eigentliche Ursache für die Atemflußbehinderung und Quelle des typischen Erregers *P. aeruginosa* darstellen.
Inzwischen ist bekannt, daß Bronchiektasen eine häufige Begleiterscheinung bei COPD sind, oftmals aber nicht diagnostizert werden [83, 345]. Der Ausschluss von Bronchiektasien kann nicht durch konventionelle Röntgenaufnahmen geleistet werden, sonder nur mittels hochauflösender Computertomographie (HRCT) erfolgen, die aber bei COPD-Patienten als diagnostisches Instrument im klinischen Alltag keine Anwendung findet. Eine aktuelle Studie von O` Brien *et al*. (2000) zeigte, daß von 110 Patienten mit AECB in 29 % der Fälle ein Nachweis von Bronchiektasen mittels HR-CT geführt werden konnte [218]. Die Autoren

schließen daraus, daß die Diagnose Bronchiektasie zu selten erkannt wird, insbesondere bei Rauchern mit Husten und chronischer Sputumproduktion. Zwei weitere Studien [68, 293] sprechen für diese Annahme. Sie fanden Bronchiektasen in etwa 70 % ihrer Patientenkollektive, die allerdings nicht speziell COPD-Kranke umfasste, sondern Patienten mit den Symptomen Husten und Sputumproduktion.
Bei der Cystischen Fibrose (CF) spielt *P. aeruginosa* nachweislich eine wichtige pathogenetische Rolle [45]. Es schädigt in hohem Maße die Schleimhaut des Tracheobronchialbaumes von schwer erkrankten CF-Patienten, was als Zeichen einer gestörten lokalen Wirtsabwehr gewertet wird. Auch bei COPD-Patienten könnte dieser Zusammenhang von Bedeutung sein. Immerhin finden sich 4 von 7 Isolate dieser Spezies bei Patienten mit Stadium III. Die Mechanismen, die bei CF und Bronchiektasie auf zellulärer Ebene stattfinden, sind auf die COPD übertragbar [307, 344].

5.3.2.2. Nicht-pathogene Bakterien

Bei der Analyse der vorliegenden Ergebnisse bezüglich nicht pathogener Bakterien fällt auf, daß die Spezies der vergrünenden Streptokokken unter allen positiven Kulturbefunden am häufigsten isoliert wurde. Es liegt nahe, den hohen Prozentsatz von 21 % auf eine Kontamination der Probe zurückzuführen. Diese Annahme findet Unterstützung bei Vereen *et al*. (1986), die die Ergebnisse von Sputmproben und PSB-Proben verglichen. Sie fanden bei 7 von 18 Patienten vergrünende Streptokokken im Sputum, hingegen mittels PSB in keinem derselben 18 Patienten. Allerdings muß die geringe Fallzahl (n= 18) berücksichtigt werden [332].

Von insgesamt 24 Kulturen, die vergrünende Streptokokken zeigten, handelt es sich in 8 Fällen (33,3 %) um bronchoskopisch gewonnenes Sekret. Pela *et al*. (1998) zeigten in einer rein bronchoskopischen Studie an 56 Patienten unter der Anwendung der geschützten Bürste ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Studie. Neben *S. pneumoniae* konnten vergrünende Streptokokken als häufigste Bakterien kultiviert werden [231]. Interessanterweise bewerten die Autoren ihre Befunde nicht als falsch positiv, also Zeichen einer Kontamination, sondern gehen bei durch PSB gewonnenen Kulturen davon aus, daß die gefundenen Spezies eine pathogene Rolle im unteren Atemtrakt spielen. Dies sei Ausdruck sich verändernder epidemiologischer Charakteristika von COPD-Patienten abhängig von geographischen

Besonderheiten und Resistenzmustern. Andere Autoren berichten ebenfalls über das häufige Vorkommen von Bakterien der normalen oropharyngealen Flora während der stabilen und akuten Phase der COPD [18, 122].
Die Hypothese, daß Keime der üblichen Mund-Rachenflora durchaus pathogenes Potential besitzen können, findet Unterstützung durch Aussagen verschiedener Autoren, die nicht die virulenten Eigenschaften von Bakterien in den Vordergrund rücken, wenn es um die Frage der Pathogenität geht. Vielmehr seien die gestörten lokalen Wirtsabwehrmechanismen der COPD-Patienten verantwortlich, wenn ein zuvor harmloser Keim krankeitsverursachend wirke [49, 60, 83, 207, 231].
Insgesamt ist aber die Rolle der nicht-pathogenen Bakterien bei der AECB unklar. Die Mechanismen, die durch pathogene und möglicherweise auch nicht-pathogene Mikroorganismen ausgelöst werden und eine inflammatorische Antwort in der Bronchialschleimhaut in Gang setzen, sollten Gegenstand künftiger Forschungen sein.
Sethi *et al*. (2001) machten in einer Untersuchung an 81 Sputumproben bereits die Beobachtung, daß die Konzentration der Neutrophilen-Elastase bakterielle von nicht bakterieller AECB unterscheiden konnte und sogar eine Korrelation mit dem klinischen Erscheinungsbild der Exazerbation vorhanden war. Zusätzlich waren höhere Konzentrationen an neutrophilen Inflammationsmarkern mit der Isolation von *H. influenzae* und *M. catarrhalis* assoziiert [279].

5.4. Vergleich der Patientenkollektive mit pathogener versus nicht pathogener Bakterienkultur

Im Folgenden werden die Hauptergebnisse aus dem Vergleich der Patientenkollektive mit pathogener versus nicht pathogener Mikrobiologie diskutiert.
In der vorliegenden Untersuchung wird der Nachweis von potentiell pathogenen Mikroorganismen als Zeichen einer Infektexazerbation gewertet. Diese Annahme ist Grundvoraussetzung für die weitere Untersuchung klinischer und funktioneller Parameter im Zusammenhang mit dem Infektcharakter einer AECOPD.
Dies kann als Kritikpunkt der Arbeit gelten. Über die Rolle der Bakterien im Zusammenhang mit der Entstehung einer akuten Exazerbation einer chronischen Bronchitis wurde Jahrzehnte

lang kontrovers diskutiert. Die erwähnten neueren Studien lassen über die sichere pathogenetische Bedeutung bakterieller Infekte aber kaum Zweifel bestehen. Die hohe Inzidenz bakterieller Infektionen wie auch die höheren Konzentrationen gefundener Bakterienspezies während akuter Exazerbationen im Vergleich zur stabilen COPD sollten als Zeichen einer ätiologischen Beteiligung verstanden werden [90, 202, 254].
Die aktuellen Erkenntnisse über die Assoziation bestimmter Pathogene mit einem neutrophilen Inflammationsprofil sowie der Nachweis, dass die Immunantwort auf eine bakterielle Infektion jeweils spezifisch ist für einen ganz bestimmten Bakterienstamm und sich spezifisch ändert mit Aquisition eines neuen Stammes, sprechen ebenfalls deutlich für eine Beteiligung der Bakterien am Entstehungsprozeß der AECOPD [278].

5.4.1. COPD-Schweregrad

Bezüglich der wichtigsten Resultate lässt sich zunächst festhalten, dass bei 63 von 101 Patienten (62,4 %) Bakterienkulturen mit potentiell pathogenen Mikroorganismen dokumentiert sind und bei den restlichen 38 Patienten (37,6 %) von einer nicht bakteriellen Ursache der AECOPD ausgegangen werden muß.
Betrachtet man die Verteilung beider Kollektive auf die COPD-Schweregrade nach WHO/GOLD, so wird deutlich, dass fast 80 % aller Patienten mit pathogenen Bakterien eine FEV1 < 50 % vom Soll (Stadien II B und III) aufweisen. Hingegen sind 52,6 % aller Patienten des Vergleichskollektivs mit einer FEV1 > 50 % (Stadien I, II A) vom Soll ausgestattet. Gleichzeitig lässt sich für die Gruppe mit pathogener Mikrobiologie beobachten, dass der Anteil an Patienten kontinuierlich mit steigendem Schweregrad wächst. Der höchste Anteil tritt mit 41,3 % im Stadium III auf.
Entsprechend findet man in der Patientengruppe mit pathogenem Befund eine durchschnittliche relative FEV1 von 42,3 % vom Soll versus 49 % vom Soll (Medianwerte: 39,4 % vom Soll versus 51,3 % vom Soll) beziehungsweise Absolutwerte von im Mittel 1,2 Litern versus 1,4 Litern.
Dies bestätigt möglicherweise einen Zusammenhang zwischen der Bakteriologie und der Einbuße an Lungenfunktion. Allerdings liegen beide durchschnittlichen Angaben im Definitionsbereich der mittel-bis schwergradigen COPD (FEV1< 50 % vom Soll) und reflektieren insofern, dass bakterielle wie auch nicht-bakterielle Ursachen eine Rolle beim Funktionsverlust spielen müssen.

Studien, die sich mit der Bedeutung rezidivierender Infektionen im Hinblick auf die pulmonale Funktion beschäftigt haben, kommen zu keinen klaren Aussagen. Eine von vier größeren prospektiven Studien zeigte eine Korrelation zwischen der Anzahl rezidivierender Infekte und der Schwere sowie Geschwindigkeit der Einbuße an FEV1 [99, 157]. Allerdings berichten Sethi *et al.* (2000), dass eine Empfänglichkeit gegenüber bakteriellen Infektionen nicht im Zusammenhang mit einer niedrigen FEV1 stehe. Monsó *et al.* (1999) [203] hingegen proklamierten eine niedrige FEV1 als Risikofaktor für eine bakterielle Besiedelung. Ältere epidemiologische Studien aus siebziger Jahren [29, 139, 98] folgern aus ihren Beobachtungen an Kollektiven mit allenfalls leichter COPD, dass die Anzahl von Exazerbationen keine Aussage über den dauerhaften Verlust an Lungenfunktion zulässt. Dabei wurde jedoch die Ätiologie der jeweiligen Exazerbation außer Acht gelassen. Demgegenüber stehen zwei Studien, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer AECB und einer Zunahme der Obstruktion nachweisen konnten [138, 157]. Auch hier bleibt offen, ob es sich klar um bakteriell bedingte Exazerbationen handelt.
Für das Bakterium *H. influenzae* existieren bereits besondere Erkenntnisse, die eine Rolle bakterieller Pathogene beim Funktionsverlust annehmen lassen [113,114]. Patienten mit Nachweis von *H. influenzae* in der stabilen Phase einer COPD brauchten nach einer AECB deutlich längere Erholungszeiten, um auf das Niveau ihres Ausgangs-Peak-Flow zurückzukehren. Patel*et al*. (2002) zeigten in einer Studie über die Beziehung von chronischer Kolonisation zu Häufigkeit, Art und Ausprägung der AECB einen positiven Trend in der Korrelation zwischen Kolonisierung und Obstruktion, insbesondere bei Nachweis von *H.influenzae* in den tiefen Atemwegen [224]. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass das untersuchte Kollektiv eine durchschnittliche FEV1 von weniger als 38 % vom Soll hatte und insofern nicht zu allen Graden der Funktionseinbuße ein Bezug herzustellen war.
Für die vorliegenden Ergebnisse kommen zwei Erklärungsansätze in Frage.
Zum einen könnte eine schlechte Lungenfunktion als Ausdruck eines fortgeschrittenen COPD-Stadiums die Ausgangslage für eine bakterielle Infektion schaffen. Eine schwergradige COPD mit allen Begleitzuständen wie niedrigerer BMI, höhere Komorbidität, und insbesondre höhergradiger Schädigung der lokalen Abwehrmechanismen würde demnach das Risiko für eine bakterielle Infektion erhöhen. Die reduzierte FEV1 wäre selbst prädisponierend für die Infektion.
Der andere Erklärungsansatz ist mit der Vorstellung verknüpft, dass die Bakterien aufgrund ihrer virulenten Eigenschaften im Rahmen des neutrophilen Entzündungsprozesses, den sie in

Gang setzen, und einer direkten Schädigung des respiratorischen Epithels eine Einbuße an Lungenfunktion herbeiführen.
Von Interesse wären also Studien, die den Einfluß bakterieller Pathogene auf diejenigen Prozesse untersuchen würden, die zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion und damit zu einem progredienten Fortschreiten der COPD führen könnten. Erste Ansätze findet man bei Sethi *et al*. (2000). Sie stellten fest, dass Bronchitikersputen von Patienten mit AECB eine hohe Aktivität der Neutrophilen-Elastase aufwiesen [280]. Die hohe Elastasebelastung führt bekanntlich im Rahmen der „vicious-circle"-Hypothese zu einer direkten Schädigung des Schleimhautepithels mit konsekutiven Veränderungen der Bronchialwandarchitektur, was insbesondere in den kleinen Bronchien zu einer Zunahme der Obstruktion führen kann [78, 128].
Darüberhinaus ist ein Zusammenhang zwischen bronchialer Hypersekretion und bakterieller Infektion belegt [2]. Durch bakterielle Produkte wird eine verstärkte Schleimproduktion stimuliert, was ebenfalls mit einer beschleunigten Abnahme der FEV1 einhergeht [301].
Es darf vermutet werden, dass diese Mechanismen auch den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zugrunde liegen.

5.4.2. Erkrankungsdauer und Exazerbationsfrequenz

Die Dauer der Krankheitsgeschichte scheint keinen Einfluß auf die Frage der Pathogenität einer Bakterienkultur zu haben. Wohl aber gibt es Unterschiede bezüglich der Anzahl der Exazerbationen in den vorausgehenden 12 Monaten.
Patienten mit pathogenem Befund berichteten im Mittel 3 Exazerbationen im Vergleich zu 2 Exazerbationen bei Patienten ohne pathogene Bakterien. Eine aktuelle Studie von Patel *et al*. (2002) stützt diese Beobachtung. An einem Kollektiv mit 29 COPD-Patienten konnte eine signifikante Korrelation zwischen der bakteriellen Besiedelung der tiefen Atemwege und der Anzahl der Exazerbationen aufgezeigt werden. Einschränkend muß gesagt werden, dass es sich um ein kleines und bezüglich der FEV1 nicht repräsentatives Kollektiv handelte (FEV1 im Durchschnitt < 38 % vom Soll). Die Autoren demonstrierten auch einen Zusammenhang zwischen erhöhten Titern von IL-8 und IL-6 im Sputum von stabilen Bronchitikern mit einer höheren Exazerbationsrate. Dabei war eine höhere Konzentration an IL-8 als Zeichen einer neutrophilen Inflammation mit der Bakterienlast positiv korreliert [36, 224].

Vergegenwärtigt man sich die Mechanismen, die Bakterien auf zellulärer Ebene in der Bronchialwand auslösen, so kann man vermuten, dass eine bakterielle Infektion letztlich die Grundlage für eine chronische Kolonisierung selbst bildet und zu rezidivierenden Exazerbationen prädisponiert [60, 148, 207, 311]. Vermutlich spielt die geschwächte Wirtsabwehr auch im Zusammenhang mit der Häufigkeit von Exazerbationen eine wesentliche Rolle, da sie zu einem Ungleichgewicht zwischen kolonisierenden Bakterien und Abwehrmechanismen führt, was wiederum in eine akute Exazerbation münden kann [345]. Hier muß allerdings berücksichtigt werden, dass nicht-bakterielle Ursachen oder virale Infekte ebenfalls für die Schwächung der defensiven Faktoren und damit für die Auslösung einer AECB verantwortlich gemacht werden müssen [179]. Insofern ist auch die relativ hohe Quote an Exazerbationen bei den Patienten mit nicht-pathogenem Kulturbefund nachvollziehbar. Hinsichtlich der höheren Komorbiditätsrate bei Patienten mit nachgewiesener Infektion ist ein pathogenetischer Zusammenhang von Bedeutung, den Wedzicha *et al*. in einer Arbeit aus dem Jahr 2000 an 93 COPD-Patienten erörtern [340]. Die Autoren berichten einen signifikanten Zusammenhang zwischen infektiös bedingten Exazerbationen mit purulentem Sputum und einer akut erhöhten Fibrinogenserumkonzentration, vermittelt durch den Mediator IL-6, dessen Konzentration bei akuter Exazerbation bekanntlich ansteigt. Die Autoren sehen in einer bakteriellen Infektion einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen, was die höhere Morbiditäts- und Mortalitätsrate im Bereich des Herzkreislaufsystems bei COPD-Patienten erklären könnte.

5.4.3. Body-Mass-Index

Bezüglich patientenbezogener Baseline-Charakteristika soll zunächst der BMI Erwähnung finden. Die Patienten mit bakterieller Infektexazerbation liegen mit ihrem Wert (24, 9 kg/qm versus 26,8 kg/qm bei nicht bakterieller AECB) unter dem oben bereits beschriebenen Schwellenwert von 25 kg/qm (Studie von Schols *et al*von 1998), bei dessen Unterschreitung das allgemeine Mortalitätsrisiko steigt [270]. Eine interessante Beobachtung verschiedener Autoren [76, 107, 269] könnte einen Erklärungsansatz liefern, warum der BMI bei der Gruppe mit bakterieller AECB niedriger ist als der der Vergleichsgruppe. Sie fanden eine Assoziation zwischen Gewichtsverlust und einer höheren Konzentration an TNF-alpha sowie TNF-alpha-Rezeptoren im zirkulierenden Blut COPD-Kranker. Eine Studie von Pitsiou *et al*. (2002)

demonstrierte den Zusammenhang hoher TNF-alpha-Level mit einer Gewebshypoxie überwiegend bei sogenannten Pink Puffern [234].
Eine Parallele zu hohen Kachexinleveln (= TNF-alpha) findet sich bei Untersuchungen zu Inflammationsprozessen auf dem Boden einer bakteriellen Besiedelung der Bronchien. Hill *et al.* (2000) konnten hohe Konzentrationen an TNF-alpha im Sputum mit der Isolation von *H. influenzae* und *Moraxella catarrhalis* in Verbindung bringen [132]. Bakterien modulieren demnach chronische Inflammationsprozesse. Ob dies allerdings von der Bronchusebene auf eine systemische Ebene übertragbar ist, bleibt zweifelhaft.
Möglicherweise spielt aber dennoch eine Rolle, dass das Kollektiv mit bakteriellem Befund gegenüber dem Vergleichskollektiv anteilmäßig mehr schwerer kranke Patienten beinhaltet. Der reduzierte BMI wäre dann als Ausdruck der fortgeschrittenen COPD im Sinne einer Systemerkrankung zu werten. Der Gewichtsverlust beruht insgesamt auf einem erhöhten Metabolismus und ist vorwiegend durch einen Schwund der Sketlettmuskulatur verursacht [34, 188]. Möglicherweise ist ein erniedrigtes Körpergewicht aber nicht nur die Folge einer COPD- Erkrankung. Ein reduzierte rBMI könnte auch ein prädisponierender Faktor für bakterielle Infektionen auf dem Boden einer eingeschränkten Immunabwehr sein. Das Risiko, Bakterien zu aquirieren, ist für geschwächte Patienten, zumal wenn sie hospitalisiert sind, ähnlich groß wie für immunkompromittierte Patienten unter Langzeitkortikoidtherapie. Auch wird der Vermehrung kolonisierender Bakterien in den tiefen Atemwegen durch fehlende Abwehrmechnismen der Weg geebnet.

5.4.4. Alter

In der vorliegenden Arbeit ist das Durchschnittsalter in beiden Kollektiven praktisch gleich (66 Jahre vs. 66, 5 Jahre), allerdings findet sich der größte Anteil an Patienten mit pathogenen Bakterien in der Altersgruppe der 60 bis 69-Jährigen, hingegen liegt der Hauptanteil des Vergleichskollektivs in der Gruppe der 70 bis 79-Jährigen.
Ein hohes Alter gilt neben einer niedrigen Einsekundenkapazität und einem niedrigen Sauerstoffpartialdruck als schlechter Prognosefaktor [7]. Oftmals wird ein hohes Alter dabei im Zusammenhang mit der Raucheranamnese gesehen und man folgert, daß ältere Patienten eine längere Geschichte mit Nikotinkonsum aufweisen.

5.4.5. Nikotinkonsum

Betrachtet man sich die anteilmäßige Verteilung von Rauchern und Exrauchern insgesamt in beiden Patientenkollektiven, so gibt es keine gravierenden Unterschiede. Interessanterweise sind aber unter den Patienten mit nicht pathogenen Bakterienkulturen mehr aktuelle Raucher (57,6 % versus 41,1 % aktuelle Raucher). Auch bezüglich der Packyears (30 versus 26 Packyears) zeigen sie einen ausgeprägteren Zigarettenkonsum. Diese Beobachtung erstaunt angesichts zahlreicher Studien, die einen Zusammenhang zwischen Rauchen und bakterieller Besiedelung beziehungsweise den pathogenen Mechanismen verschiedener Bakterien sehen [145, 222]. Die Adhärenz von Bakterien an die Schleimhautoberfläche, eine essentielle Voraussetzung für das Wachstum von Bakterien im unteren Atemtrakt, wird durch Rauchen favorisiert [31]. Miravitlles *et al*. (1999) sehen im aktiven Rauchen neben einer niedrigen FEV1 sogar einen Faktor, der bei der Etablierung einer empirischen antibiotischen Therapie zu berücksichtigen ist. Die Folgerung beruhte auf der Beobachtung, daß aktives Rauchen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Isolation von *H. influenzae* aus dem Sputum exazerbierter COPD-Patienten mit sich brachte [200]. Diese These fand Unterstützung bei Monso *et al.* (1995), die herausfanden, daß aktiver Zigarettenkonsum den wichtigsten Risikofaktor für eine bakterielle Kolonisierung der tiefen Bronchien bei stabiler COPD darstellte (häufig durch *H. influenzae* bedingt) [202]. Man würde diesen Erkenntnissen zufolge erwarten, daß das Kollektiv mit bakterieller AECB den Hauptanteil an aktuellen Rauchern umfasste. Möglicherweise beeinflußt der Zigarettenrauch aber nur bestimmte bakterielle Pathogene und ebnet nur diesen sozusagen den Weg zur bakteriellen Adhäsion an die Schleimhaut der Bronchien, zumal, wenn man berücksichtigt, daß nicht alle Bakterien die gleichen virulenten Eigenschaften besitzen. Ein weiterer Erklärungsansatz liegt im Risikofaktor Rauchen selbst begründet. Aus Studien ist bekannt, daß Rauchen nur in etwa 15 % der Patienten ursächlich zu einer klinisch relevanten COPD führt. Es verbleibt ein "unempfindliches" Kollektiv von Rauchern [7, 98, 286, 302]. Die Eigenschaften, die diese Population gegenüber "empfänglichen" Rauchern auszeichnet, sind vermutlich genetischen Ursprungs, aber bislang nicht ausreichend bekannt [21, 22]. Es kann vermutet werden, daß bei Patienten, die gegen die schädigenden Einflüsse des Rauchens immun sind, auch keine Zusammenhänge zwischen Zigarettenkonsum und dem Risiko einer bakteriellen Infektion auszumachen sind. Einschränkend muß allerdings gesagt werden, daß das Rauchen im Zusammenhang mit der Entstehung einer COPD verschiedene krankheitsauslösende Prozesse beeinflußt. So ist bekannt, daß im Zigarettenrauch Sauerstoffmetaboliten enthalten sind, die zu einer direkten Schädigung des respiratorischen Epithels führen. Darüberhinaus werden natürliche

Proteaseinhibitoren wie Alpha-1-Antitrypsin zerstört. Es gibt also außerhalb der Favorisierung für bakterielles Wachstum andere Faktoren, die durch aktives Rauchen den Krankheitsprozeß unterhalten. Insofern ist der hohe Anteil an Patienten mit aktuellem Nikotinkonsum in beiden Kollektiven nicht verwunderlich.
Möglicherweise ist die höhere Anzahl an Packyears bei der nicht pathogenen Gruppe tatsächlich mit den unterschiedlichen Altersgipfeln in beiden Kollektiven zu erklären.
Aktuelle Studien über neutrophile Inflammationsprozesse auf Bronchusebene [130- 133, 311-313] werfen neue Fragen im Zusammenhang mit der bakteriellen Ätiologie bei Rauchern auf. Die durch Zigarettenrauch ausgelöste Entzündungskaskade ähnelt stark den Mechanismen, die auf zellulärer Ebene durch eine bakterielle Infektion ausgelöst werden.
Zigarettenrauch führt zur Rekrutierung von neutrophilen Entzündungszellen, die wiederum Neutrophilen-Elastase (NE) ausschütten [133, 143]. In Folge kommt es zu einer erhöhten IL-8-Konzentration im Sputum von COPD-Patienten, die aktuell rauchen [130, 160,199]. Darüber hinaus konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, daß Nikotinkarenz das Fortschreiten einer durch neutrophile Inflammation unterhaltenen Lungenerkrankung aufhalten kann. Der zugrundeliegende Mechanismus ist vermutlich der Rückgang von IL-8, einem Mediator, der durch Chemotaxis neutrophile Zellen anlockt. Später kommt es zu einer Reduktion der einwandernden neutrophilen Granulozyten [130, 199]. Hill *et al*. (2000) konnten diesbezüglich einen signifikanten Unterschied in der IL-8-Konzentration bei Rauchern und Exrauchern nachweisen [130].
In anderen Studien [280, 297, 313] zeigten die Autoren den Zusammenhang zwischen Bakterien im Atemtrakt stabiler COPD-Patienten und den Konzentrationen verschiedener Marker der neutrophilen Inflammation. Sie fanden eine positive Korrelation zwischen der Bakterienkonzentration sowie der Art der Bakterienspezies und dem Anstieg verschiedener Inflammationsmarker ab einer Bakterienlast von 10 hoch 6 cfu/ml. So war die Myeloperoxidaseaktivität, ein indirektes Zeichen für die Einwanderung neutrophiler Zellen, am höchsten bei Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa* und ebenfalls in etwas reduzierter Aktivität bei Patienten mit *Haemophilus influnzae* und *Moraxella catarrhalis* vorhanden. Sethi *et al*. (2000) zeigten, daß eine verstärkte neutrophile Entzündungsreaktion mit der Isolation von *H. influenzae* und *M. catarrhalis* assoziiert war. Die Konzentration der Neutrophilen-Elastase konnte eine bakterielle von einer nicht bakterieller AECOPD diskriminieren [280]. Eine aktuelle Studie von Patel *et al*. (2002) stellte ähnliche Zusammenhänge für die akute Exazerbation einer COPD fest. Hier war der Bakteriennachweis mit erhöhten IL-8-Konzentrationen verknüpft [224].

Es bleibt zu diskutieren, ob die These einiger Autoren, daß Zigarettenrauchen den Hauptrisikofaktor für die bakterielle Kolonisierung des Respirationstraktes darstellt, angesichts dieser neuen Erkenntnisse zu halten ist. Möglicherweise kaschieren zwei voneinander unabhängige Auslösemechanismen - bakterielle Infektion und Rauchen - sich gegenseitig, weil sie sehr ähnliche Prozesse auf zellulärer Ebene in Gang setzen. Es ist belegt, daß bakterielle Bestandteile die Anlockung neutrophiler Zellen begünstigen [247] und Inflammationsprozesse eigenständig modulieren können [279]. Welche direkten Abhängigkeiten es zwischen Rauchen und bakteriell bedingter AECOPD gibt, sollte durch künftige Studien genauer beleuchtet werden.

5.4.6. C-reaktives Protein

Als diagnostische Parameter wurden das C-reaktive Protein im Serum und die Blutgase zu je zwei Abnahmezeitpunkten - bei stationärer Aufnahme und vor Entlassung - analysiert. Für das akute-Phase-Protein CRP läßt sich festhalten: Die Patienten mit pathogenen Bakterien in der Kultur zeichneten sich durch ein initial hohes CRP (im Mittel > 10 mg/dl) aus, das über dem des Vergleichskollektiv lag (Mittelwerte 11,5 mg/dl vs. 6,3 mg/dl, Medianwerte 8 mg/dl vs. 3,1 mg/dl). Die CRP Werte waren mit Abklingen der Symptomatik rückläufig. Beide Kollektive zeigten nach der Therapie gleiche Konzentrationen an CRP (Mittelwerte 2,1 mg/dl bzw. Medianwerte 1,2 mg/dl vs. 0,7 mg/dl). Bei den Patienten mit bakteriell bedingter AECOPD verbesserten sich 85,1 % bezüglich des CRP-Wertes im Verlauf des stationären Aufenthaltes. Bei der Vergleichsgruppe waren es etwas weniger (73,3 %). Hier zeigten sogar 10 % der Patienten eine Erhöhung des Entzündungsparameters (versus 8,5 % bei Patienten mit pathogenen Bakterien).

Das CRP ist anerkanntermaßen ein früher Indikator von infektiösen oder inflammatorischen Prozessen [59], wobei die bakterielle Infektion den potentesten Stimulus darstellt, bei dem das Protein innerhalb weniger Stunden im Serum ansteigt [220]. Dies würde die vorliegenden Ergebnisse unterstützen.
Bislang konnten Studien allerdings nur zeigen, daß das CRP als sensitiver Indikator bei Pneumonien oder akuten Exazerbationen der Cystische Fibrose Gültigkeit besitzt [75, 294]. Eine neuere retrospektive Studie von 1998 demonstrierte sogar, daß es möglich ist, anhand der CRP-Serumkonzentrationen eine Pneumonie von einer Bronchitis zu unterscheiden [295]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Studie an 65 Kindern, in der alle Kinder mit akuter

Pneumonie deutliche Anstiege des CRP verzeichneten, wohingegen die Kinder mit akuter Bronchitis oder Bronchiolitis niedrigere Level zeigten [15].
Interessanterweise konnte eine Studie von Smith *et al*. (1995) keine signifikanten Unterschiede bezüglich der CRP-Werte bei Pneumonie mitNachweis eines Bakteriums und ohne Erregernachweis feststellen [294]. Allerdings schränkt die kleine Fallzahl der Studie (n= 28) mit nur neun dokumentierten Bakteriologien aus Sputumproben die Aussagekraft sicher ein, zumal, wenn man bedenkt, dass die Sputumuntersuchung nicht in jedem Falle einen positiven Nachweis von Erregern führen kann (Trefferquote etwa 40 % , siehe [179]).
Andere Studien schließlich konnten zeigen, dass die CRP-Konzentrationen bei bakterieller und viraler Pneumonie sowie atypischer Pneumonie deutlich voneinander abwichen [172].
Man neigt dazu, diese Erkenntnisse auf die vorliegenden Resultate zu übertragen. Eine Studie zu CRP-Konzentrationen bei akuter Exazerbation demonstrierte, dass Patienten mit nachgewiesener Infektion durch *S. pneumoniae* hohe initiale CRP-Werte (mean 15,6 mg/dl) hatten, die mit der Therapie sehr rasch wieder abfielen [75]. Dies spräche für die vorliegenden Ergebnisse. Allerdings betonen die Autoren, daß sowohl die Population mit nachgewiesener Infektion wie auch die Gruppe ohne Nachweis eines bakteriellen Agens deutliche Zunahmen der CRP-Konzentrationen zeigten, was sie zu der These veranlasste, daß ein CRP-Anstieg nicht als Marker für eine bakterielle Infektion dienen kann, sondern nur generell eine akute Exazerbation anzeige.
Eine Studie von Gompertz *et al*. (2001) verdeutlichte zusätzlich, daß die Häufigkeit von Exazerbationen keinen Zusammenhang aufwies zur CRP-Serumkonzentration oder anderern Entzündungsmarkern [109]. Smith *et al*. (1995) veranschaulichten in ihrer Untersuchung an Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, daß die CRP-Werte keine Korrelation zu klinischen Zeichen wie Fieber, Leukozytenzahl oder Blutgasen zeigten. Auch bestand keine Assoziation zu ungünstigen Prognosefaktoren (nach BTS)[294].
Allewelt *et al.* (2003) untersuchten den Zusammenhang zwischen der CRP-Konzentration und dem Auftreten bestimmter Bakterienspezies bei akuter Exazerbation bei mittel-bis schwergradiger COPD. Sie konnten keine Korrelation des CRP-Wertes mit einer bestimmten Bakterienentität herstellen. Patienten mit Gruppe 2- Bakterien ("klassische" Bakterien) hatten im Durchschnitt ein CRP von 4,9 mg/dl im Vergleich zu 7,5 mg/dl bei Patienten mit Gruppe 3-Bakterien (GNEB/*Pseudomonas aeruginosa*). Diese Differenz war nicht signifikant. Auch die Analyse des weißen Blutbildes und des Hämoglobinwertes zeigten keinen Zusammenhang mit der bakteriellen Genese der AECOPD [4].

Obgleich in der vorliegenden Arbeit die initialen CRP-Werte beider Populationen deutlich voneinander abweichen, läßt sich daraus nicht ableiten, daß dies ursächlich durch die bakteriellen Pathogene bedingt ist. Zudem wurde nicht auf statistische Signifikanz geprüft. Eine Studie von Castell *et al*. (1990) über die Bedeutung von IL-6 bei der Regulation der CRP-Synthese [52] macht deutlich, daß eine CRP-Erhöhung im Zusammenhang mit den Entzündungsvorgängen auf Bronchusenbene stehen mag. In die Produktion von C-reaktivem Protein sind neben IL-6 auch andere Zytokine wie TNF-alpha, IL-1 und Wachstumsfaktoren involviert [290]. Für die chronische Inflammation im Bereich der bronchialen Mukosa gibt es zahlreiche Kenntnisse darüber, daß ein direkter Zusammenhang zwischen bakteriellen Produkten und der Bildung von Entzündungsmediatoren besteht. Es läßt sich daraus aber nicht ableiten, daß die CRP-Erhöhung allein durch bakterielle Bestandteile ausgelöst wurde, zumal das CRP ein systemischer Entzündungsindikator ist.

Jüngste Ergebnisse legen dennoch die Vermutung nahe, daß eine bakterielle Infektion entscheidenden Einfluß auf die Höhe von Entzündungsparametern besitzt. Diese Hypothese wird unterstützt durch Beobachtungen von Stockley *et al*. (2000), die die Purulenz von Sputumproben an 89 Patienten mit AECB im Hinblick auf eine bakterielle Genese und die CRP-Werte untersuchten. 84 % aller Patienten mit eitrigem Sputum hatten positive Bakterienkulturen und die CRP-Werte dieser Patienten waren signifikant höher als die der Patienten mit weißlichem Sputum (14,5 mg/dl versus 4,9 mg/dl) [313]. Parallel zu der vorliegenden Arbeit fielen während der Therapie parallel zur Normalisierung des Sputums die CRP-Werte kontinuierlich ab, so daß im stabilen Zustand keine Unterschiede zwischen den Populationen mehr bestanden.

Auch in der vorliegenden Untersuchung kann ein gewisser Zusammenhang zwischen der Höhe der CRP-Serumkonzentration und der bakteriellen Ätiologie einer akuten Exazerbation hergestellt werden. Bei einem CRP-Cutoff von > 0,5 mg/dl war das Risiko einer vorliegenden Infektexazerbation mit einer Sensitivität von 93 % und einem positiven Prädiktiven Wert von 65 % bei allerdings geringer Spezifität von 16 % vorhersagbar. Im Vergleich dazu lag bei einem CRP-Schwellenwert von > 5 mg/dl die Sensitivität bei 63 % und die Spezifität bei 59 %. Diese Ergebnisse sind für den klinischen Praktiker sicherlich mit Einschränkungen zu versehen und dürfen im Einzelfall nicht als spezifisch für die Infektexazerbation bei COPD gelten. Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass für die beschriebenden Kontingenztafeln keine Signifikanz ermittlet wurde, was die Interpretation der Kenngrößen Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte erschwert. Es ist aber im Rahmen dieser klinischen Studie von Interesse, dass höhere CRP-Konzentrationen eine stärkere Aussagekraft

im Hinblick auf eine Differenzierung von Infektexazerbation und nicht infektiöser Genese besitzen und daher in der Zusammenschau mit anderen diagnostischen Größen als orientierendes Kriterium für oder gegen den Einsatz von Antibiotika gelten dürfen.

Einschränkend müssen bei der Evaluierung der CRP-Wert-Bestimmung neben anderen infektiösen Agenzien wie Viren oder atypischen Erregern, die ebenfalls eine CRP-Erhöhung mit sich bringen, auch mögliche koexistierende Infektionen wie z.B. ein zusätzlicher Harnwegsinfekt berücksichtigt werden. Darüber hinaus können Begleitumstände wie eine vorausgehende antibiotische Therapie die Beurteilung von Entzündungsparametern erschweren. Die Studie von Smith *et al*. (1995) belegt dies beispielhaft. Die initialen CRP-Werte des Kollektivs mit vorausgehender antibiotischer Medikation waren signifikant niedriger als die der Patienten ohne Vorbehandlung (10,7 mg/dl versus 15,2 mg/dl) [294]. Bei näherer Betrachtung der Patienten der vorliegenden Untersuchung, welche unmittelbar vor der stationären Aufnahme antibiotisch therapiert wurden, ergeben sich ähnliche Ergebnisse (siehe auch Tabelle 8). Von neun Patienten mit Vorbehandlung hatten nur drei Patienten ein über die Norm erhöhtes CRP, wobei in zwei Fällen dennoch pathogene Bakterien in der Kultur gezüchtet werden konnten (ein Patient mit *H. parainfluenzae* und *M. catarrhalis*, ein Patient mit *H. influenzae*).
Dies bringt einerseits zum Ausdruck, daß die Interpretation des initialen CRP-Wertes nur unter Berücksichtigung der genannten Limitationen erfolgen darf. Andererseits spiegelt sich bereits anhand der genannten zwei Patienten mit positver Bakterienkultur das typische rückläufige Verhalten des CRP unter erfolgreicher antibiotischer Therapie wieder. Auch dieser Aspekt unterstützt die Annahme, daß ein erhöhtes CRP im Zusammenhang mit einer Infektgenese steht, da nur dort eine antibiotische Therapie greifen wird. Verschiedene Studien bestätigen dies auch anhand der Beobachtung, daß hohe CRP-Level bei Therapieversagen oder infektiösen Komplikationen fortbestanden [59, 75, 251, 294]. Babu *et al*.(1989) demonstrierten in ihrer Studie an Kindern mit akuten Infekten des unteren Atemtraktes, daß das CRP noch vor einem Fieberabfall oder abnehmender Atemfrequenz den frühesten Hinweis auf ein Therapieansprechen gab [15].

In der vorliegenden Arbeit ist bezüglich der CRP-Werte eine Verlaufsbeurteilung erfolgt. Bei der Patientenpopulation mit Nachweis pathogener Bakterien im Atemwegssekret zeichnet sich dabei mehr Dynamik in Richtung Verbesserung ab als beim Vergleichskollektiv (85 % versus 73 %). Interessanterweise wurde bei zwölf von insgesamt 71 Patienten, die eine

empirische Therapie erhielten, das Regime geändert, bei wiederum vier dieser zwölf Patienten kam es wegen Therapieversagens zu einer weiteren Umstellung der antibiotischen Medikation. Es handelte sich in zehn dieser Fälle (83,3 %) um Patienten mit einem pathogenen bakteriellen Befund, eine zweite Umstellung erfolgte ausschließlich bei Patienten mit Bakteriennachweis.
Beide Kollektive sind aber bezüglich der Häufigkeit einer verabreichten antibiotischen Therapie etwa gleich verteilt: 68 % der Infektexazerbierten und sogar ein höherer Anteil des Vergleichkollektivs (74 %) erhielten Antibiotika während des stationären Aufenthaltes.
Dies liesse sich so interpretieren, daß ein rückläufiges CRP als Ausdruck einer zurückgedrängten bakteriellen Infektion nicht ausschließlich unter der Therapie mit bakteriziden Substanzen zu sehen ist. Murphy *et* Sethi bestätigten in ihrem State of the art-Artikel (1992), dass die meisten bakteriellen Infektionen der Atemwege auf Mukosaebene stattfänden und sich selbst ohne Therapie limitierten [207]. Die Vergleichsgruppe hatte immerhin einen Patientenanteil von 73 % mit initial hohem und dann normalisiertem CRP.
Ein Erklärungsansatz wäre die Möglichkeit, daß unter den nicht pathogenen Kulturbefunden doch viele falsch negative Ergebnisse vorlagen und wegen mangelnder Sensitivität der diagnostischen Verfahren ein größerer Anteil bakterieller Infektionen unerkannt blieb. Einiges spricht aber auch dafür, daß multiple Ursachen außerhalb der bakteriellen Genese eine Dynamik im CRP-Verlauf verursachen können.
Die bereits angesprochenen Mechanismen der neutrophilen Inflammation und ihre Effekte auf systemischer Ebene spielen hier vermutlich eine bedeutende Rolle und sollten Gegenstand künftiger Studien sein.
Als Fazit für die alltägliche Praxis bleibt festzuhalten, daß das C-reaktive Protein neben klinischer Zeichen wie Sputumpurulenz und dem Erregernachweis als zusätzliches diagnostisches Kriterium bei der Frage nach einer bakteriellen Ursache der AECB Verwendung finden kann. Mit den genannten Einschränkungen kann die Höhe der CRP-Serumkonzentration zwischen den Kollektiven diskriminieren und insofern einen Hinweis auf das Vorliegen einer Infektexazerbation liefern.

5.4.7. Arterielle Blutgase

Als weiteres diagnostisches Instrument wurden die Blutgaswerte PaO2 und PaCO2 zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und vor Entlassung analysiert. Folgende Ergebnisse waren von Bedeutung: Die Partialdrucke von Sauerstoff und Kohlendioxid zeigten zu Beginn

der Exazerbation bei den bakteriell Exazerbierten tendenziell schlechtere Atemreserven als bei der Vergleichsgruppe (PaO2 von 60,9 mmHg versus 62,1 mmHg, PaCO2von 41 mmHg versus 40,4 mmHg).
Anteilmäßig hatten mehr Patienten der Gruppe mit pathogenem Befund eine insuffiziente Atemfunktion (59 % versus 50 %) bei stationärer Aufnahme. Vor Entlassung, also in stabilisiertem Zustand, waren 59 % der Infektexazerbierten versus 65,6 % mit einer normalen bis ausreichenden Atemreserve ausgestattet. Bei den Patienten mit nachgewiesenen pathogenen Bakterien verbesserten sich 35,7 % (versus 18,5 %) und es verschlechterten sich 16,7 % (versus 11,1%) bezüglich ihrer BGA. Zusammengefasst wiesen infektexazerbierte COPD-Kranke schlechtere Blutgase auf und zeigten mehr Dynamik im Verlauf der Therapie, sowohl in Richtung Verbesserung als auch Verschlechterung. Das Vergleichskollektiv blieb zum größten Teil unverändert bezüglich der anfänglichen Atemfunktion (70,4 %).

Die arteriellen Blutgaswerte differieren insgesamt nur geringfügig voneinander, so dass sich hier kein geeigneter Diskriminationsfaktor für eine Assoziation mit einer bakteriellen Infektion abzeichnet. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Soler *et al*. (1998), die ebenfalls keine Unterschiede in den Blutgaswerten von Patienten mit und ohne Nachweis von Balterien feststellen konnten [298].
Insgesamt gibt es erstaunlich wenig Literatur zu arteriellen Blutgasmessungen während einer akuten Exazerbation, zumal die Indikationsstellungen für eine solche Untersuchung unter den Autoren nicht klar definiert ist [121].
Die American Thoracic Society beschreibt die Bedeutung der Blutgasanalyse vorwiegend im Zusammenhang mit dem Verlust an FEV1. Die Bestimmung der Blutgase wird empfohlen bei Patienten mit einer Einsekundenkapazität < 1 Liter [7] beziehungsweise einer relativen Einsekundenkapazität < 40 % vom Soll [225]. Die Zunahme der Obstruktion stellt einen Parameter dar, der zur Abschätzung der Störung des gesamten Organismus und insofern auch der Atemfunktion dienen kann. [7]. Es sollte sich also eine Korrelation zwischen Schweregrad der COPD und dem Ausmaß der Gasaustauschstörung darstellen lassen. Möglicherweise ist das der einzige Hintergrund, vor dem sich die leichten Unterschiede in beiden Populationen erklären ließen. Die Patienten mit Nachweis einer bakterieller Infektion waren zu einem deutlich größeren Anteil schwerer erkrankt, wenn man die GOLD-Stadien zugrunde legt (79,4 % versus 47,4 % in den Stadien II B und III mit einer FEV1 < 50 % vom Soll). Folglich sollten die Mechanismen, die aufgrund einer bakteriellen Infektion zu einer verstärkten Atemflußbehinderung führen, auch für schlechtere Blutgaskonzentrationen verantwortlich

gemacht werden. Einschränkend ist eine Studie von Gunen *et* Kosar (2001) zu erwähnen, bei der immerhin 21 % der Patienten mit einer FEV1 > 50 % vom Soll dennoch eine schwere Hypoxämie mit einem PaO2 < 60 mmHg erlitten. Es spielen also zusätzlich zu einer gestörten Lungenfunktion noch andere Faktoren eine Rolle [121]. Auch Siafakas *et al*. (1995) berichten in einem Konsensuspapier der European Respiratory Society (ERS) nur einen schwachen Zusammenhang zwischen FEV1 und arteriellen Blutgaswerten [287]. Die Beobachtung, daß deutlich mehr Patienten mit bakterieller Infektexazerbation sich bezüglich ihrer Atemfunktion verbesserten oder verschlechterten, wohingegen mehr als 70 % der Vergleichsgruppe unverändert blieben, läßt sich schwer einordnen. Es scheinen dynamische Prozesse zu sein, die sich im Rahmen eines bakteriell ausgelösten Krankheitsschubes abspielen. Man mag spekulieren, dass sich dies auch in einem raschen Anstieg des Bakterientiters während der AECOPD im Vergleich zur stabilen Phase widerspiegelt [278].

5.5. Klinische Differenzierungsmerkmale einer Infektexazerbation

Eine Schwäche der vorliegenden Studie insgesamt liegt sicher in der Vernachlässigung klinischer Symptome bei der Beurteilung beider Patientenkollektive, zumal eine akute Exazerbation definitionsgemäß auf der Verschlechterung von Symptomen basiert und eine klinische Diagnose darstellt [13, 225].
Man darf allerdings anzweifeln, ob ein Vergleich in der klinischen Ausprägung der AECB im Zusammenhang mit der bakteriellen Auslösung vielversprechend gewesen wäre. Bisherige Studien konnten maximal einen fraglichen Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und mikrobieller Belastung der Atemwege ausmachen. Pela *et al*. (1998) weisen in ihrer Untersuchung darauf hin, daß weder patientendemographische, klinische oder funktionelle Daten das Vorhandensein bakterieller Pathogene vorhersagen konnten. Weder Alter noch respiratorische Symtome noch das Ausmaß der Lungenfunktionseinbuße oder das Röntgenbild vermochten signifikante Hinweise auf das Vorliegen einer Infekteazerbation zu geben [231]. Sethi *et al.* (2000) dokumentierten den Gesundheitszustand von COPD-Patienten anhand von zehn klinischen Parametern und konnten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen pathogen-positiver und pathogen negativer Population feststellen [280].

Auch Soler *et al*. (1998) bestätigten, daß die Präsenz pathogener Bakterien nicht klinisch vorhersagbar war. Sie hatten die Patienten anhand des APACHE II Scores evaluiert. Die Autoren zogen das Fazit, dass zur Differenzierung der Ätiologie der AECB eine Sekretentnahme zur mikrobiologischen Auswertung unverzichtbar sei [298].

Interessanterweise konnte eine aktuelle Studie von Allewelt *et al*. (2003) an einem Kollektiv mit nachgewiesener Infektexazerbation zeigen, daß die Merkmale FEV1 < 37,2 % vom Soll, antibiotische Vorbehandlung und Steroiddauertherapie signifikant mit dem Nachweis von GNEB/*Pseudomonas areuginosa* korreliert waren. Ebenfalls zeigten ein langjähriger Nikotinkonsum ($p<0,031$) , eine bestehende Hyperkapnie ($p<0,001$) und eine vorausgehende Behandlung mit Antibiotika ($p<0,035$) einen klaren Zusammenhang mit dem Auftreten von Bakterien der Gruppe 3. Hingegen waren weder Geschlecht, Alter > 65 Jahre, BMI, ein PaO2 < 60 mmHg oder eine bestehende Komorbidität mit einer bestimmten bakteriellen Ätiologie gekoppelt [4].
Es ist zu beachten, daß die Studie von Allewelt *et al.*die Zielsetzung hatte, Diskriminanten für das Auftreten spezifischer bakterieller Spezies herauszuarbeiten. Dies geschah vor dem anerkannten Hintergrund, dass insbesondere Patienten mit fortgeschrittenem COPD-Stadium von einer antibiotischen Therapie profitieren und dass diese Patienten häufiger Gruppe-3-Bakterien aufweisen als Patienten mit geringerer Krankheitsausprägung.

6 Zusammenfassung

Grundsätzlich bestätigt sich in der vorliegenden Untersuchung die wichtige Bedeutung der bakteriellen Ätiologie der akuten Exazerbation der COPD. Bei 62,4 % aller Patienten wurde der Nachweis von Pathogenen in der Bakterienkultur geführt.
Auch die Art der gefundenen Spezies deckt sich in Abhängigkeit vom Patientenkollektiv in etwa mit etablierten Erkenntnissen. Dabei ist das relativ häufige Vorkommen von gramnegativen Enterobakterien und *Pseudomonas spp*. in einem Setting mit schwerer Exazerbation bei hospitalisierten Patienten und fortgeschrittener Grunderkrankung hervorzuheben.
Die hohe Prävalenz von *Haemophilus parainfluenzae* gibt Anlaß, über die ungeklärte Rolle dieses Bakteriums als pathogener Verursacher einer AECOPD weitere Forschungen anzustellen, wie in jüngster Zeit mit überraschenden Ergebnissen geschehen. Immunologische Studien zur Antikörperbildung bei Infektion mit diesem Bakterium sowie neueste Erkenntnisse über seine virulenten Eigenschaften auf Bronchusebene lassen die Vermutung zu, dass *Haemophilus parainfluenzae* zu den auslösenden Agenzien bei AECOPD zählen darf, was die Resultate dieser Arbeit bekräftigen würde.
Für alle isolierten Spezies gilt dennoch, dass der positive Nachweis per se aufgrund der limitierten Aussagekraft der verwendeten Untersuchungsmethoden nicht als beweisend für eine pathogenetische Bedeutung gewertet werden darf.
Künftige Studien sollten sich daher mit der Epidemiologie der Kolonisation respektive Infektion befassen und die Prozesse beleuchten, die einerseits eine neutrophile Inflammation auf zellulärer Ebene bewirken und andererseits dazu führen, dass die lokale Wirtsabwehr durch Bakterien unterlaufen wird.
Die Patientenpopulationen mit bakterieller und nicht bakterieller Genese der akuten Exazerbation unterschieden sich hinsichtlich der Verteilung auf die Schweregrade der zugrundeliegenden COPD. Entsprechend zeigten die Patienten mit pathogenem Kulturbefund eine deutlichere Einbuße an Lungenfunktion, mehr Exazerbationen, häufiger eine Ventilationsinsuffizienz und eine längere Liegedauer.

Patientencharakteristika, aus denen möglicherweise Kriterien zur Differenzierung zwischen einer bakteriellen Infektion und anderen Ursachen abgeleitet werden könnten, betrafen einen reduzierten Body-Mass-Index, eine höhere Komorbiditätstrate und eine größere Anzahl an Packyears.

Keine relevanten Unterschiede waren bei der geschlechtsspezifischen Verteilung, der Erkrankungsdauer und dem aktuellen Rauchverhalten auszumachen.

Eine erhöhte Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins war mit einer Infektexazerbation assoziiert und ist mit Einschränkung als orientierendes Kriterium zur Differenzierung von Patienten geeignet, welche von einer antibiotischen Therapie profitieren könnten. Dabei konnte für einen CRP-Schwellenwert von 0,5 mg/dl eine hohe Sensitivität von 93 % und ein positiver Vorhersagewert von 65 % bei allerdings sehr geringer Spezifität von 15 % ermittelt werden. Bei willkürlicher Anhebung der Schwelle (CRP > 5 mg/dl) eignete sich die Messung der CRP-Konzentration unter Berücksichtigung der genannten Limitationen als richtungsweisender Marker für eine Infektexazerbation (Sensitivität 63 %, Spezifität 59 %, positiver Vorhersagewert 72 %, negativer Vorhersagewert 49 %). Darüber hinaus präsentierte sich das CRP als bewährter Verlaufsparameter unter Therapie.

Von zentraler Bedeutung ist eine effektive Kategorisierung der Patienten anhand der COPD-Stadieneinteilung, da sowohl bakteriologische Ergebnisse wie auch patientenbezogene oder funktionelle Daten häufig einen Zusammenhang mit der Erkrankungsschwere aufwiesen. Eine diesbezügliche Evaluierung der jüngsten Klassifikation nach WHO/GOLD fiel positiv aus.

7 Literaturverzeichnis

1. Adams, S.G., Melo, J., Luther, M., Anzueto, A. (2000) Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. Chest **117**: 1345-1352

2. Adler, K.B., Hendley, D.D., Davis, G.S. (1986) Bacteria associated with obstructive pulmonary disease elaborate extracellular products that stimulate mucin secretion by explants of guinea pig airways. American Journal of Pathology **125**: 501-514

3. Afford, S.C., Pongracz, J., Stockley, R.A (1992) The induction by human interleukin-6 of apoptosis in the promonocytic cell line U937 and human neutrophils. The Journal of Biological Chemistry **267**: 21612-21616

4. Allewelt, M., Balk, S., De Roux, A., Mauch, H., Niederman, M., Lode, H. (2003) Determinants of bacterial etiology in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Eingereicht zur Publikation

5. van Alphen, L., Geelen-van den Broek, L., van Ham, M. (1990) *In vivo* and *in vitro* expression of outer membrane components of *Haemophilus influenzae*. Microbial Pathogenesis **8**: 279-288

6. van Alphen, L., Jansen, H.M., Dankert, J. (1995) Virulence factors in the colonization and persistence of bacteria in the airways. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **151**: 2094-2100

7. American Thoracic Society (1987) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. American Review of Respiratory Disease **136**: 225-244

8. American Thoracic Society (1995) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and staging. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **152**: S78-S120

9. Amitani, R., Wilson, R., Rutman, A. (1991) Effects of human neutrophil elastase and *Pseudomonas aeruginosa* proteinase on human respiratory epithelium. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology **4**: 26-32

10. Anthonisen, N.R. (2002) Bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The New England Journal of Medicine **347**:526-527

11. Anthonisen, N.R., Connett, J.E., Enright, P.L., Manfreda, J. and the Lung Health Study Research Group (2002) Hospitalizations and mortality in the lung health study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **166**:333-339

12. Anthonisen, N.R., Connett, J.E., Kiley, J.P., Altose, M.D., Bailey, W.C., Buist, A.S., Conway, W.A. Jr., Enright, P.L., Kanner R.E., O´Hara, P. (1994) Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. The Journal of the American Medical Association (JAMA) **272**: 1497-1505

13. Anthonisen, N.R., Manfreda, J., Warren, C.P.W., Hershfield, E.S., Harding, G.K.M., Nelson, N.A. (1987) Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Annals of Internal Medicine **106**: 196-204

14. Avila, M.M., Carballal, G., Rovaletti, H., Ebekian, B., Cusminsky, M., Weissenbacher, M. (1989) Viral etiology in acute lower respiratory infections in children from a closed community. American Review of Respiratory Disease **140**: 634-637

15. Babu, G., Ganguly, N.K., Singhi, S., Walia, B.N. (1989) Value of C-reactive protein concentration in diagnosis and management of acute lower respiratory infections. Trop Geogr Med **41**: 309-315

16. Ball, P. (1995) Epidemiology and treatment of chronic bronchits and its exacerbations. Chest **108**: S43-S52

17. Ball, P. (1996) Infective pathogenesis and outcomes in chronic bronchitis. Current Opinion in Pulmonary Medicine **2**: 181-185

18. Ball, P., Harris, J.M., Lowson, D., Tillotson, G., Wilson, R. (1995 a) Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. Quarterly Journal of Medicine **88**: 61-68

19. Ball, P., Tillotson, G., Wilson, R. (1995 b) Chemotherapy for chronic bronchitis controversies. Presse Med **24**: 189-194

20. Barker, D.J.P., Godfrey, K.M., Fall, C. (1991) Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive pulmonary disease. British Medical Journal **303**: 671-675

21. Barnes, P.J. (2000) Chronic obstructive pulmonary disease. Medical Progress **343**: 269-280

22. Barnes, P.J. (1998) New therapies for chronic obstructive pulmonary disease. Thorax **53**: 137-147

23. Barnes, P.J. (1999) Novel approaches and targets for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **160**: S72-S79

24. Barreiro, B., Esteban, L., Prats, E., Verdaguer, E., Dorca, J., Manresa, F. (1992) *Branhamella catarrhalis* respiratory infections. European Respiratory Journal **5**: 675-679

25. Barrett-Conner, E. (1971) The nonvalue of sputum culture in the diagnosis of pneumococcal pneumonia. American Review of Respiratory Disease **103**: 845-848

26. Bartlett, J.G., Alexander, J., Mayhew, J., Sullivan-Sigler, N., Gorbach, S.L. (1977) Should fiberoptic bronchoscopy aspirates be cultured? American Review of Respiratory Disease **114**: 73

27. Bartlett, J.G., Finegold, S.M. (1978) Bacteriology of expectorated sputum with quantitative culture and wash technique compared to transtracheal aspirates. American Review of Respiratory Disease **117**: 1019

28. Bartlett, J.G., Ryan, K.R., Smith, T.F., Wilson, W.R. (1987) Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections. pp. 1-18. In: Washington II, J.A. (coordinating ed.) Cumitech 7A. American Society for Microbiology. Washington, D.C.

29. Bates , D.V. (1973) The fate of chronic bronchitis: a report of the ten-year follow-up in the Canadian Department of Veteran´s Affairs coordinated study of chronic bronchitis. American Review of Respiratory Disease **108**: 1043-1065

30. Bates, J.H. (1982) The role of infection during exacerbations of chronic bronchitis. Annals of Internal Medicine **79**: 130 131

31. Beaty, T.H., Menkes, H.A., Cohen, B.H., Newill, C.A. (1984) Risk factors associated with longitudinal change in pulmonary function. American Review of Respiratory Disease **129**: 660-667

32. Behera, D., Jindal, S.K. (1991) Respiratory symptoms in Indian women using domestic cooking fuels. Chest **100**: 385-388

33. Berger, R., Smith, D. (1988) Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable „fixed“ airway obstruction. American Review of Respiratory Disease **138**: 626-62

34. Bernard, S., LeBlanc, P., Whittom, F. (1998) Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **158**: 629-634

35. Bhowmik, A., Seemungal, T.A.R., Sapsford, R.J., Devalia, J.L., Wedzicha, J.A. (1998) Comparison of spontaneous and induced sputum for investigation of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax **53**: 953-956

36. Bhowmik, A., Seemungal, T.A.R., Sapsford, R.J., Wedzicha, J.A. (2000) Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. Thorax **55**: 114-120

37. Bowen, J.B., Thrall, R.S., zuWallack, R.L. (1999) Long-term benefits of short-stay inpatient pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. Monaldi Archives for Chest Disease **54**: 189-192

38. Breen, D., Churches, D., Hawker, F. (2002) Acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease treated in the intensive care unit: a long term follow-up study. Thorax **57**: 29-33

39. Bresser, P., van Alphen, L., Habets, F.J.M., Hart, A.A., Dankert, J., Jansen, H.M., Lutter, R. (1997) Persisting *Haemophilus influenzae* strains induce lower levels of interleukin-6 and interleukin-8 in H292 lung epithelial cells than nonpersisting strains. European Respiratory Journal **10**: 2319-2326

40. British Thoracic Research Committee (1985) Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. Thorax **40**: 823-835

41. Britton, J.R., Pavord, I.D., Richards, K.A. (1995) Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**151**: 1383-1387

42. Brochard, L. Mancebo, J., Wysocki, M., Lofaso, F., Cont, G., Rauss, A., Simoneau, G., Benito, S., Gasparetto, A., Lemaire, F. (1995) Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The New Enngland Journal of Medicine **333**: 817-822

43. Büchi, S., Villiger, B., Sensky, T., Schwarz, F., Wolf, C., Buddeberg, C. (1997) Psychosocial predictors of long-term success of in-patient pulmonary rehabilitation of patients with COPD. European Respiratory Journal **10**:1272-1277

44. Buess, T., Ludwig, C. (1995) Diagnostic value of C-reactive protein in comparison with erythrocyte sedimentation as routine admission diagnostic test. Schweizer Medizinische Wochenschrift **125**: 120-124

45. Buret, A., Cripps, A.W. (1993) The immunoevasive activities of *Pseudomonas aeruginosa*. American Review of Respiratory Disease **148**: 793-805

46. Burge, P.S., Calverley, P.M.A., Jones, P.W., Spencer, S., Anderson, J.A., Maslen, T.K. (1999) Randomised, double-blind, placebo-contolled study of fluticasone proprionate in patients with moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ **320**: 1279-1303

47. Burrows, B., Earle, R.H. (1969) Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients. The New England Journal of Medicine **280**: 397-404

48. Burrows, B., Knudson, R.J., Cline M.G., Lebowitz, M.D. (1977) Quantitative relationship between cigarette smoking and ventilatory function. American Review of Respiratory Disease **115**: 195-205

49. Cabello, H., Torres, A., Celis, R., El-Ebiary, M., Puig de la Bellacasa , J., Xaubet, A., González, J., Agustí, C., Soler, N. (1997) Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. European Respiratory Journal **10**: 1137-1144

50. Camilli, A., Burrows, B., Knudson, R., Lyle, S., Lebowitz, M. (1987) Longitudinal changes in forced exspiratory volume in one second in adults:Effect of smoking and smoking cessation. American Review of Respiratory Disease **135**: 794-799

51. Casaburi, R., Mahler, D.A., Jones, P.W. (2002) A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal **19**: 217-224

52. Castel, J.V., Gomez-Lechon, M.J., David, M. (1990) Acute phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. Hepatology **12**: 1179-1186

53. Cawston, T.E. (1996) Metalloproteinase inhibitors and the prevention of connective tissue breakdown. Pharmocology & Therapeutics **70**: 163-182

54. Celli, B.R. (1998) Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Clinics of North America **4**: 359-370

55. Centers for Disease Control and Prevention (2002) Annual smoking attributable mortality, years of potential life lost and economic costs-United States, 1995-1999. The Journal of the American Medical Association (JAMA) **287**: 2355-2356

56. Chaouat, A., Weitzenblum, E., Kessler, R., Charpentier, C., Enrhart, M., Schott, R., Levi-Valensi, P., Zielinski, J., Delanois, L., Cornudella, R., Moutinho dos Santos, J. (1999) A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. European Respiratory Journal **14**: 1002-1008

57. Chen, J.C., Mannino, M.D. (1999) Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Current Opinions in Pulmonary Medicine **5**: 93-99

58. Clark, N.M., Nothwehr, F., Gong, M., Evabs, D., Maiman, L.A., Hurwitz, M.E., Roloff, D., Mellins, R.B. (1995) Physician-patient partnership in managing chronic illness. Academic Medicine: Journal of the Association of American Colleges **70**: 957-959

59. Clyne, B., Olshaker, J.S. (1999) The C-reactive protein. Journal of Emergency Medicine **17**: 1019-1025

60. Cole, P., Wilson, R. (1989) Host-microbial relationships in respiratory infection. Chest **95**: S217-S221

61. Connors, A.F. Jr., Dawson, N.V., Thomas, C. (1997) Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **155:** 386

62. Cooper, C.B., Waterhouse, J., Howard, P. (1987) Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long-term domiciliary oxygen therapy. Thorax **42**: 105-110

63. COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the British Thoracic Society. (1997) BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax **52**: S1-S28

64. Cosio, M., Ghezzo, H., Hogg, J.C., Corbin, R., Loveland, M., Dosman, J. (1978) The relations between structural changes in small airways and pulmonary function tests. The New England Journal of Medicine **298**: 1277-1281

65. Cosio, M.G., Guerassimov, A. (1999) Chronic obstructive pulmonary disease. Inflammation of small airways and lung parenchyma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **160**: S21-S25

66. Costello, R., Deegan, P., Fitzpatrick, M., McNicholas, W.T. (1997) Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. American Journal of Medicine **102**: 239-244

67. Culpitt, S.V., Maziak, W., Loukidis, S., Nightingale, J.A., Matthews, J.L., Barnes, P.J. (1999) Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **160**: 1635-1639

68. Currie, D.C., Cooke, J.C., Morgan, A.D. (1987) Interpretation of bronchograms and chest radiographs in patients with chronic sputum production. Thorax **42**: 278-284

69. Davies, A.L., Grobow, E.J., Kaminski, T., Tomsett, R., McClement, J.H. (1965) Bacterial infection and some effect of chemoprophylaxis in chronic pulmonary emphysema. Chemoprophylaxis with daily chloramphenicol. American Review of Respiratory Diseases **92**: 900-913

70. Davies, B.I., Maesen, F.P.V. (1999) Clinical effectiveness of levofloxacin in patients with acute purulent exacerbations of chronic bronchitis: the relationship with *in vitro* activity. Journal of Antimicrobial Chemotherapy **43**: 83-90

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

72. Dennis, R., Maldonado, D., Norman, S., Baena, E., Martinez, G. (1996) Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. Chest **109**: 115-119

73. Derenne, J.P., Whitelaw, W.A., Similowski, T. (1996) Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. In: Lung Biology in Health and Disease, Volume 92. Marcel Dekker, New York

74. Destache, C.J., Dewan, N., O´Donohue, W.J., Campbell, J.C., Angelillo, V.A. (1999) Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy **43**: S107-S113

75. Dev, D., Wallace, E., Sankaran, R., Cunniffe, J., Govan, J.R., Wathen, C.G., Emmanuel, F.X. (1998) Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Medicine **92**: 664-667

76. Di Francia, M., Barbier, D., Mege, J.L., Orehek, J.(1994). Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **150**: 1453-1455

77. Dilworth, J.P., White, R.J., Brown, E.M. (1992) Microbial flora of the trachea during intubation of patients undergoing upper abdominal surgery. Thorax **47**: 818-820

78. Di Stefano, A., Capelli, A., Lusuardi, M. (1998) Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **158**: 1277-1285

79. Donahoe, M., Rogers, R.M., Cotrell, J.J. (1992) Is loss of body weight in chronic obstructive pulmonary disease patients with emphysema secondary to low tissue oxygenation? Respiration **59**: S33-S39

80. Donaldson, G.C., Seemungal, T.A.R., Bhowmik, A., Wedzicha, J.A. (2002) Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax **57**: 847-852

81. Douglas Campbell, G. (1999) The role of antimicrobial chemotherapy in acute exacerbations of chronic bronchitis. Am Journal of Medical Science **318**: 84-87

82. Dowling, R.B., Johnson, M., Cole, P.J., Wilson, R. (1998) Effect of salmeterol on *Haemophilus influenzae* infection of respiratory mucosa *in vitro*. European Respiratory Journal **11**: 86-90

83. Eller, J., Ede, A., Schaberg, T., Niederman, M.S., Mauch, H., Lode, H. (1998) Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function. Chest **113**:1542-1548

84. Emerman, C.L., Effron, D., Lukens, T.W. (1991) Spirometric criteria for hospital admission of patients with acute exacerbation of COPD. Chest **99**: 595-599

85. Engelen, M.P., Schols, A.M., Does, J.D., Wouters, E.F. (2000) Skeletal muscle weekness is associated with wasting of extremit fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Clinical Nutrition **71**:733-738

86. Engelen, M.P., Schols, A.M., Lamers, R.J., Wouters, E.F. (1999) Different patterns of chronic tissue wasting amoung patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinical Nutrition **18**: 275-280

87. Evans, S.A., Turner, S.M., Bosch, B.J. (1996) Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. European Respiratory Journal **9**: 1601-1604

88. Fabbri, L., Beghé, B., Caramori, G., Papi, A., Saetta, M. (1998) Similarities and discrepancies between exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Thorax **53**: 803-808

89. Fagon, J.Y., Chastre, J. (1996) Severe exacerbations of COPD in patients: the role of pulmonary infections. Seminars in Respiratory Infections **11**: 109-118

90. Fagon, J-Y., Chastre, J., Trouillet, J.-L., Domart, Y., Dombert, M.-C., Bornet, M., Gibert, C. (1990) Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. American Review of Respiratory Disease **142**: 1004-1008

91. Farber, M.O., Mannix, E.T. (2000) Tissue wasting in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Neurologic Clinics **18**: 245-262

92. Feldman, C., Smith, S., Kaka, S., DeJong, P., Promnitz, D.A. (1992) The clinical significance of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainflunenzae* isolated from the sputum of adult patients at an urban general hospital. South African Medical Journal **81**: 495-498

93. Felmingham, D. (2000) Respiratory pathogens: assessing resistance patterns in Europe and the potential role of grepafloxacin as treatment of patients with infections caused by these organisms. Journal of Antimicrobial Chemotherapy **45**: 1-8

94. Felmingham, D., Grüneberg, R. N. and The Alexander Project Group (2000) The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study group of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy **45**: 191-203

95. Ferguson, G.T. (2000) Recommendation for the management of COPD. Chest **117**: S23-S28

96. Fietta, A., Bersani, C., De Rose, V., Grassi, F.A., Mangiarotti, P., Uccelli, M., Grassi, C. (1988) Evaluation of systemic host defense mechanisms in chronic bronchitis. Respiration **53**: 37-43

97. Finkelstein, R., Ma, H.-D., Ghezzo, H., Whittaker, K., Fraser, R.S., Cosio, M.G. (1995) Morphometry in small airways in smokers and its relationship to emphysema type and hyperresponsiveness. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **152**: 267-276

98. Fletcher, C., Peto, R. (1977) The natural history of chronic airflow obstruction. British Journal of Medicine **1**: 1645-1648

99. Fletcher, C.M., Peto, R., Tinker, C.M., Speizer, F. (1976) The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford University Press, Oxford

100. Foglio, K., Bianchi, L., Bruletti, G. (1999) Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. European Respiratory Journal **13**: 125-132

101. Fossieck, B.E. Jr., Parker, R.H., Cohen, M.H., Kane, R.C. (1977) Fiberoptic bronchoscopy and culture of bacteria from the lower respiratory tract. Chest **72**: 5

102. Francis, R.C., Spicer, C.C. (1960) Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicilline and tetracycline on exacerbations and their cost. British Medical Journal **1**: 297-303

103. Friedman, M., Serby, C.W., Menjoge, S.S. (1999) Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. Chest **115**:635-641

104. Gibson, P.G., Wlodarczyk, J.H., Wilson, A.J. (1998) Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. Journal of Quality in Clinical Practice **18**: 125-133

105. Gilsdorf, J.R., Marrs, C.F., McCrea, K.W.(1997) Role of pili in *Haemophilus influenzae* in adherence and colonization. Infection and Immunity **65**: 2997-3002

106. Gizycki, M.J., Hattotuwa, K.L., Barnes, N., Jeffrey, P.K. (2002) Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. Thorax **57**: 799-803

107. de Godoy, I., Donahoe, M., Calhoun, W.J., Mancino, J., Rogers, R.M. (1996) Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **153**: 633-637

108. Gomez Garcés, J.L., Aguilar, J.M., Aguardo, J.M., Fernandez Lozano, F. (1987) Bronchopulmonary infection by *Branhamella catarrhalis*. A clinical and microbiological study of 30 cases. Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica **5**: 265-268

109. Gompertz, S., Bayley, D.L., Hill, S.L., Stockley, R.A. (2001) Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. Thorax **56**: 36-41

110. Gorecka, D., Gorzelak, K., Sliwinski, P., Tobiasz, M., Zielinski, J. (1997) Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxemia. Thorax **52**: 674-679

111. Gottlieb, M.D. (1999) New understandings of the natural history and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine **20**: 289-300

112. Gray-Donald, K., Gibbons, L., Shapiro, S.H., Macklem, P.T., Martin, J.G. (1996) Nutritional status and mortality in chronic obsructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **154**: 959-967

113. Groeneveld, K., van Alphen, L., Eijk, P.P., Jansen, H.M., Zanen, H.C. (1988) Changes in outer membrane proteins of non-typable *Haemophilus influenzae* in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Journal of Infectious Diseases **158**: 360-365

114. Groeneveld, K., van Alphen, L., Eijk, P.P. (1990) Endogenous and exogenous reinfection by *Haemophilus influenzae* in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Journal of Infectious Diseases **161**: 512-517

115. Gross, N.J., Co, E., Skorodin, M.S. (1989) Cholinergic bronchomotor tone in COPD. Estimates of its amount in comparison with that in normal subjects. Chest **96**: 984-987

116. Gross, P.A., Hermogenes, A.W., Sacks, H.S. (1995) The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review o fthe literature. Annals of Internal Medicine **123**:518-527

117. Grossman, R.F. (1998) The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD. Chest **113**: S249-S255

118. Grossman, R.F. (1997) Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest **112**: S310-S313

119. Guell, R., Casan, P., Belda, L., Sangenis, M., Morante, F., Guyatt, G.H., Sanchis, J. (2000) Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: a randomized trial. Chest **117**: 976-983

120. Guest, J. F. (1999) The annual cost of chronic obstructive pulmonary disease to the UK´s National Health Service. Dis Manage Health Outcomes **5**: 93-100

121. Gunen., H., Kosar, F. (2001) Spirometric predictors for the exclusion of severe hypoxemi in chronic obstructive pulmonary disease. Canadian Respiratory Journal **8**: 245-249

122. Haas, H., Morris, J.F., Samson, S., Kilbourn, J.P., Kim, P.J. (1977) Bacterial flora of the respiratory tract in chronic bronchitis: comparison of transtracheal, fiberbronchoscopic, and oropharyngeal sampling methods. American Review of Respiratory Disease **116**: 41-47

123. Hachiya, O., Takeda, Y., Miyata, H., Watanabe, H., Yamashita, T., Sendo, F. (1995) Inhibition by bacterial lipopolysaccharide of spontaneous and TNF-alpha-induced human neutrophil apoptosis *in vitro*. Microbiology and Immunology **39**: 715-723

124. Hale, K.A., Niehwoehner, E., Cosio, M.G. (1980) Morphologic changes in the muscular pulmonary arteries: relationship to cigarette smoking, airway disease and emphysema. American Review of Respiratory Disease **122**: 273-278

125. Hansen, E.F., Phanareth, K., Laursen, L.C., Kok-Jensen, A., Dirksen, A. (1999) Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in

asthma and chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **159**: 1267-1271

126. Hedlund, J., Hansson, L.-O. (2000) Clinical and epidemiological studies: Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. Infection **28**: 68-73

127. Hers, J.F.P., Mulder, J. (1953) The mucosal epithelium of the respiratory tract in mucopurulent bronchitis caused by *Haemophilus influenzae*. The Journal of Pathology and Bacteriology **66**: 103-108

128. Hiemstra, P.S., van Wetering, S., Stolk, J. (1998) Neutrophil serine proteinases and defensins in chronic obstructive pulmonary disease : effects on pulmonary epithelium. European Respiratory Journal **12**: 1200-1208

129. Higham, M.A., Pride, N.B., Alikhan, A., Morell, N.W. (2000) Tumour necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal **15**: 281-284

130. Hill, A.T., Bayley, D.L., Campbell, E.J., Hill, S.L., Stockley, R.A. (2000) Airways inflammtion in chronic bronchitis: the effects of smoking and alpha-1-antitrypsin deficiency. European Respiratory Journal **15**: 886-890

131. Hill, A.T., Bayley, D., Stockley, R.A. (1999) The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **160**: 893-898

132. Hill, A.T., Campbell E.J., Hill, S.L., Bayley, D.L., Stockley, R.A. (2000) Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. American Journal of Medicine **109**: 288-295

133. Hill, A.T., Gompertz, S., Stockley, R. (2000) Factors influencing airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax **55**: 970-977

134. Hill, S.L., Mitchell, J.L., Stockley, R.A., Wilson, R. (2000) The role of *Haemophilus parainfluenzae* in COPD. Chest **117**: S293

135. Hogg, J.C. (1999) Childhood viral infection and the pathogenesis of asthma and chronic obstructive lung disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **160**: S26-S28

136. Hogg, J.C., Macklem, P.T., Thurlbeck, W.M. (1968) Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. The New England Journal of Medicine **278**: 1355-1360

137. Hospers, J.J., Schouten, J.P., Weiss, S.T., Rijcken, B., Postma, D.S. (1999) Astma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **160**: 1869-1874

138. Howard, A. (1967) Evolution of the ventilatory capacity in chronic bronchitis. BMJ **3**: 392-395

139. Howard P. (1970) A long-term follow-up of respiratory symptoms and ventilatory function in a group of working men. British Journal of Ind Med **27**: 326-333

140. Huang, S.L., Su, C.H., Chang, S.C. (1997) Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchits. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **156**:1436-1439

141. Huchon, G.J., Gialdroni-Grassi, G., Léophonte, P., Manresa, F., Schaberg,T, Woodhead, M. (1996) Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey. European Respiratory Journal **9**: 1590-1595

142. Huchon, G.J., Woodhead, M. (1998) Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Review **8**: 391-426

143. Hunninghake, G.W., Crystal, R.G. (1983) Cigarette smoking and lung destruction. Accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. American Review of Respiratory Disease **128**: 833-838

144. Huntemann, I. (2000) Chronische Bronchitis: prospektiver Vergleich von ambulant und stationär behandelten Patienten. Inauguraldissertation. Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

145. Irwin, R.S., Erickson, A.D., Pratter, M.R., Corrao, W.M., Garrity, J.R., Myers, J.R., Kaemmerlen, J.T. (1982) Prediction of tracheobronchial colonization in current cigarette smokers with chronic obstructive bronchitis. Journal of Infectious Diseases **145**: 234-241

146. Isenberg, H. D., Baron, E.J., d`Amato, R.F., Johnson, R.C., Murray, P.R., Rodgers, F.G., von Graevenitz, A. (1991) Recommendations for the isolation of bacteria from clinical specimens. pp. 216-237. In: Balows, A., Hausler, W.J., Herrmann, K.L. (eds.) Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology, Washington, D.C.

147. Isenberg, H.D., Schoenknecht, F.D., von Graevenitz, A. (1987) Collection and processing of bacterial specimens. pp. 1-10. In: Rubin, S.J. (coordinating ed.) Cumitech 9. American Society for Microbiology, Washington, D.C.

148. Jansen H.M., Sachs, A.P., van Alphen, L. (1995) Predisposing conditions to bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **151**: 2073-2080

149. Jeffery, P.K. (1999) Inflammation in chronic obstructive lung disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **160**: S3-S4

150. Jeffery, P.K. (1998) Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. Thorax **53**:129-136

151. Johanson, W.G., Higuchi, J.H., Chauduri, T.R. (1980) Bacterial adherence to epithelial cells in bacillary colonization of the respiratory tract. American Review of Respiratory Disease **116**: 41-47

152. Johnson, M.K., Stevenson, R.D. (2002) Management of an acute exacerbation of COPD: are we ignoring the evidence? Thorax **57**: ii15

153. Johnston, I.D.A., Strachan, D.P., Anderson, H.R. (1998) Effect of pneumonia and whooping cough in childhood on adult lung function. The New England Journal of Medicine **338**: 581-587

154. Jorenby, D.E., Leischow, S.J., Nides, M.A., Rennard, S.I., Johnston, J.A., Hughes, A.R., Smith, S.S., Muramoto, M.L., Daughton, D.M., Doan, K., Fiore, M.C., Baker, T.B. (1999) A controlled trial of sustained-release bupropione, a nicotin-patch, or both for smoking cessation. The New England Journal of Medicine **340**: 685-691

155. Jorgensen, J.H., Doern, G.V., Maher, L.A., Howell, A.W., Redding, J.S. (1990) Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* an *Sreptococcus pneumoniae* in the United States. Antimicrobial Agents Chemotherapy **34**: 2075-2080

156. Kanner, R.E., Anthonisen, N.R., Connett, J.E. (2001) Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. Results from the Lung Health Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **164**: 358-364

157. Kanner, R.E., Renzetti A.D. Jr., Klauber, M.R., Smith, C.B., Golden, C.A. (1979) Variables associated with changes in spirometry in patients with obstructive lung diseases. American Journal of Medicine **67**: 44-50

158. Karpel, J.P. Pesin, J., Greenberg, D. (1990) A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. Chest **98**: 835-838

159. Kauffmann, F., Drouet, D., Lellouch, J., Brille, D. (1979) Twelve years spirometric changes amoung Paris area workers. International Journal of Epidemiology **8**: 201-212

160. Keatings, V.M., Collins, P.D., Scott, D.M., Barnes, P.J. (1996) Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **153**: 530-534

161. Keatings, V.M., Jatakanon, A., Worsdell, Y.M., Barnes, P.J. (1997) Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **155**: 542-548

162. Khair, O.A., Devalia, J.L., Abdelaziz, M.M. (1994) Effect of *Haemophilus influenzae* endotoxin on the synthesis of IL-6, Il-8, TNF-alpha and expression of ICAM-1 in cultured human bronchial epithelial cells. European Respiratory Journal **7**: 2109-2116

163. Kilian, M., Schiott, C.R. (1975) *Haemophili* and related bacteria in the human oral cavity. Archives of Oral Biology 20: 791-796

164. Kim, W.D, Eidelman, D.H., Izquierdo, J.L., Ghezzo, H., Saetta, M, Cosio, M.G. (1991) Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. American Review of Respiratory Diseases **144**: 1385-1390

165. Kramer, N., Meyer, T.J., Meharg, J., Cece, R.D., Hill, N.S. (1995) Randomized, prospective trial of non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **151**: 1799-1806

166. Kresken, M., Hafner, D. (1996) Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Infektionserregern in Mitteleuropa. Chemotherapie Journal **4**:225-231

167. Kubiet, M., Ramphal, R. (1995) Adhesion of nontypable *Haemophilus influenzae* from blood an sputum to human tracheobronchial mucins and lactoferrin. Infection and Immunity **63**: 899-902

168. Kucukaycan, M., van Krugten, M., Pennings, H.J., Huizinga, T.W., Buurma, W.A., Dentener, M.A., Wouters, E.F. (2002) Tumor necrosis factor-alpha *+489G/A* gene polymorphism is associated with chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Researches **3**: 29

169. Lacasse, Y., Wong, E., Gyatt, G.H., King, D., Cook, D.J., Goldstein, R.S. (1996) Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet **348**: 1115-1119

170. Lams, B.E.A., Sousa, A.R., Rees, P.J., Lee, T.H. (1998) Immunopathology of the small airways mucosa in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **158**: 1518-1523

171. Laurenzi, G.A., Potter, R.T., Kass, E.H. (1961) Bacteriologic flora of the lower respiratory tract. The New England Journal of Medicine **265**: 1273

172. Lehtomaki, K. (1988) Clinical diagnosis of pneumococcal, adenoviral, mycoplasmal and mixed pneumonias in young men. European Respiratory Journal **1**: 324-329

173. Lentino, J.R., Lucks, D.A. (1987) Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infections. Journal of Clinical Microbiology **25**: 758-762

174. Leuenberger, P., Schwartz, J., Ackermann-Liebrich, U., Blaser, K., Bolognini, G., Bongard, J.P., Brandli, O., Braun, P., Bron, C., Brutsche, M.(1994) Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study) Swiss study on air pollution and lung diseases in adults. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **150**: 1222-1228

175. Linden, M., Rasmussen, J.B., Piitulainen, E., Tunek, A., Larson, M., Tegner, H., Venge, P., Laitinen, L.A., Brattsand, R. (1993) Airway inflammation in smokers with

nonobstructive and obstructive chronic bronchitis. American Review of Respiratory Disease **148**: 1226-1232

176. Liu, A.N., Mohammed, A.Z., Rice, W.R. (1999) Perforin-independent CD8+-T-cell mediated cytotoxicity of alveolar epithelial cells is preferantially mediated by tumor necrosis factor-alpha: relative insensitivity to Fas ligand. Am Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology **20**: 849-858

177. Lode, H., Schaberg, M., Raffenberg, M., Mauch, H. (1993) Diagnostic problems in lower respiratory tract infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy **32**: 29-37

178. Lopez, A.D., Murray, C.C. (1998) The global burden of disease, 1990-2020. Nature Med **4**: 1241-1243

179. Lorenz, J. (2001) Exazerbation der chronischen Bronchitis. S. 31-54. In: Atemwegsinfektionen in Klinik und Praxis.1. Auflage. UNI-MED-Verlag, Bremen, London, Boston

180. Luisetti, M, Pignatti, P.F. The search for susceptibility genes of COPD. Monaldi Arch Chest Dis **50**: 28-32

181. MacFarlane, J.T., Colville, A., Guion, A. (1993) Prospective study of etiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. Lancet **341**: 511-514

182. MacNee, W. (1994) Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **150**: 1158-1168

183. Mador, M.J. (2002) Muscle mass, not body weight, predicts outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **166**: 787-789

184. Maestrelli, P., Calcagni, P.G., Saetta, M., Bertin, T., Mapp, C.E., Sanna, A., Veriter, C., Fabbri, L.M., Stãnescu, D. (1996) Integrin upregulation on sputum neutrophils in smokers with chronic airway obstruction. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **154**: 1296-1300

185. Mahadeva, R., Lomas, D.A. (1998) Genetics and respiratory diseases. 2. Alpha-1-Antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. Thorax **53**: 501-505

186. Mahler, D.A., Donohue, J.F., Barbee, R.A. (1999) Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest **115**: 957-965

187. Majó, J., Ramos, D., Ghezzo, H., Hogg, J., Cosio, M.G. (1997) T-lymphocytes subsets and apoptosis in the lung parenchyma of smokers. European Respiratory Journal **25**: S364

188. Maltais, F., Sullivan, M.J., LeBlanc, P. (1999) Altered expression of myosin heavy chain in the vastus lateralis muscle in patients with COPD. European Respiratory Journal **13**: 850-854

189. Mannino, D.M., Brown, C., Giovino, G.A., (1997) Obstructive lung disease deaths in the United States from 1989 through 1993. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **156**: 814-818

190. Markewitz, B.A., Owens, M.W., Payne, D.K. (1999) The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. The American Journal of Medical Science **318**: 74-77

191. Marquette, C.H., Ramon, P., Courcol, R., Wallaert, B., Tonnel, A.B., Voisin, C. (1988) Bronchoscopic protected catheter brush for the diagnosis of pulmonary infections. Chest **93**: 746-750

192. Marquis, K., Debigaré, R., Lacasse, Y., LeBlanc, P., Jobin, J., Carrier, G., Maltais, F. (2002) Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortalitiy than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **166**: 809-813

193. Martin, T.J., Hovis, J.D., Costantino, J.P. (2000) A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **161**: 807-813

194. Martinez, J.A., Rodriguez, E., Bastida, T., Buges, J., Torres, M. (1994) Quantitative study of the bronchial bacterial flora in acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest **105**: 976

195. Matsuba, K., Wright, J.L., Wiggs, B.R., Pare, P.D., Hogg, J.C. (1998) The changes in airways structure associated with reduced forced expiratory volume in one second. European Respiratory Journal **2**: 834-839

196. Meagher, L.C., Cousin, J.M., Seckl, J.R., Haslett, C. (1996) Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutophilic and eosionohilic granulocytes. Journal of Immunology **156**: 4422-4428

197. Medical Research Council (1965) Definition and classification of chronic bronchitis, clinical and epidemiological purposes; a report to the Medical Research Council by their Committee on Aetiology of Chronic Bronchitis. Lancet **i**: 775-780

198. Medical Research Council Working Party (1981) Long term domiciliary oxygen therapy in chronic bronchitis and emphysema: Lancet **i**: 681-686

199. Mio, T., Romberger, D.J., Thompson, A.B. (1997) Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **155**: 1770-1776

200. Miravitlles, M., Espinosa, E., Fernández-Laso, E., Martos, J.A., Maldonado, J.A., Gallego, M., and Study Group of Bacterial Infection in COPD (1999) Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Chest **116**: 40-46

201. Mobbs, K.J., van Saene, H.K.F., Sunderland, D., Davies, P.D.O. (1999) Oropharyngeal gram-negative bacillary carriage in chronic obstructive pulmonary disease: relation to severity of disease. Respiratory Medicine **93**: 540-545

202. Monsó, E., Ruiz, J., Rosell, A., Manterola, J., Fiz, J., Morera, J., Ausina, V. (1995) Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **152**: 1316-1320

203. Monsó, E., Ruiz, J., Rosell, A., Bonet, G. (1999) Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. European Respiratory Journal **13**: 338-342

204. Morell, D.C. (1971) Expressions of morbidity in general practice. British Medical Journal **2**: 454-458

205. Morgan, W.J. (1998) Maternal smoking and infant lung function: further evidence for an in utero effect. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **158**: 689-690

206. Muers, M.F., Green, J.H. (1993) Weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal **6**: 729-734

207. Murphy, T.F., Sethi, S. (1992) Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. American Review of Respiratory Disease **146**: 1067-1083

208. Murray, C.J.L., Lopez, A.D. (1996 a) Evidence-based health policy - lessons from the Global Burden of Disease Study. Science **274**: 740-743

209. Murray, C.J.L., Lopez, A.D. (1996 b) The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard University Press, Cambridge, M.A.

210. Murray, P.R., Washington II, J.A. (1975) Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. Mayo Clinical Proceedings **50**: 339-344

211. Mushlin, A.I., Black, E.R., Conolly, C.A., Buonaccorso, K.M., Eberly, S.W. (1991) The neccessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. The Journal of the American Medical Association (JAMA) **266**: 80-83

212. Nicolson, P., Anderson, P. (2000) The patient´s burden: physical and psychological effects of acute exacerbations of chronic bronchitis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy **45**: 25-32

213. Nicotra, M.B., Kronenberg, R.S. (1993) Antibiotic use in exacerbations of chronic bronchitis. Seminars in Respiratory Infections **8**: 254-258

214. Nicotra, M.B., Rivera, M., Awe, R.J. (1982) Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic bronchitis. Annals of Internal Medicine **97**: 18-21

215. Niederman, M.S. (1994) The pathogenesis of airway colonization: lessons learned from the study of bacterial adherence. European Respiratory Journal **7**: 1737-1740

216. Niewoehner, D.E., Erbland, M. L., Deupree, R.H., et al (1999) Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. The New England Journal of Medicine **340**: 1941-1947

217. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group (1980) Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Annals of Internal Medicine **93**: 391-398

218. O´Brien, C., Guest, P.J., Hill, S.L., Stockley, R.A. (2000) Physiological and radiological characterisation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax **55**: 635-642

219. O´Connor, G.T., Sparrow, D., Weiss, S.T. (1995) A prospective longitudinal study of metacholine airway responsiveness as a predictor of pulmonary function decline: the Normative Aging Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **152**: 87-92

220. Okamura, J.M., Miyagi, J.M., Terada, K. (1990) Potential clinical applications of C-reactive protein. Journal of Clinical Laboratory Analysis **4**: 231-235

221. Paggiaro, P.L., Dahle, R., Bakran, I. (1998) Multicentre randomised placebo controlled trial of fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. Lancet **351**: 773-780

222. Palmer, L.B. (1987) Bacterial colonization: pathogenesis and clinical significance. Clinics in Chest Medicine **3**: 455-466

223. Parmentier, M., Drost, E.M., Hirani, N. (1999) Thiol antioxidants inhibit neutrophil chemotaxis by decreasing release of IL-8 from macrophages and pulmonary epithelial cells. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (in press)

224. Patel, I.S., Seemungal, T.A.R., Wilks, M., Lloyd-Owen, S.J., Donaldson, G.C., Wedzicha, J.A. (2002) Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD. Thorax **57**: 759-764

225. Pauwels, R.A., Buist, A.S., Calverley P.M.A., Jenkins, C.R., Hurd, S.S., on behalf of the GOLD Scientific Committee (2001) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratiory and Critical Care Medicine **163**: 1256-1276

226. Pauwels, R.A., Löfdahl, C.-G., Laitinen, L.A., Scouten, J.P., Postma, D.S., Pride, N.B., Ohlsson, S.V. (1999) Long-term treatment with inhaled budenoside in persons with mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. The New England Journal of Medicine **340**: 1948-1953

227. Peach, H., Pathy, M.S. (1991) Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. Thorax **36**: 585-589

228. Pechère, J.C., Lacey, L. (2000) Optimizing economic outcomes in antibiotic therapy of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy **45**: 19-24

229. Pecora, D.V., Yegian, D. (1958) Bacteriology of the lower respiratory tract in healthy and chronic disease. The New England Journal of Medicine **258**: 71

230. Peinado, V.I., Barberà, J.A., Abate, P., Ramirez, J., Roca, J., Santos, S., Rodriguez-Roisin, R. (1999) Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmoinary diesease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **159**: 1605-1611

231. Pela, R., Marchesani, F., Agostinelli, C., Staccioli, D., Cecarini, L., Bassotti, C., Sanguinetti, C.M. (1998) Airways microbial flora in COPD patients in stabel clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. Monaldi Archives of Chest Disease **53**: 262-267

232. Perez-Padilla, R., Regalado, U., Vedal, S., Pare, P., Chapela, R., Sansores, R. (1996) Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **154**: 701-706

233. Pesci, A., Balbi, B., Majori, M., Cacciani, G., Bertacco, S., Alciato, P., Donner, C.F. (1998) Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal **12**: 380-386

234. Pitsiou, G., Kyriazis, G., Hatzizisi, O., Aryropopulou, P., Mavrofridis, E., Patakas, D. (2002) Tumor necrosos factor-alpha serum levels, weight loss and tissue oxygenation in with chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Medicine **96**: 594-598

235. Plant, P.K., Owen, J.L., Elliott, M.W. (2000) Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. Lancet **355**: 1931-1935

236. Plotkowski, M.C., Chevillard, M., Peirrot, D. (1991) Differential adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* to human respiratory epithelial cells in primary culture. The Journal of Clinical Investigation **87**: 2018-2028

237. Poller,W., Faber, J.P., Weidinger, S., Tief, K., Scholz, S., Fischer, M., Olek, K, Kirchgesser, M., Heudtmann, H. (1993) A leucine-to-proline substitution causes a defective alpha-1-antichymotrypsin allele associated with familial obstructive lung disease. Genomic **17**: 740-743

238. Poole, P., Bagg, B., Brodie, S.M., Black, P.N. (1997) Characteristics of patients admitted to hospital with chronic obstructive pulmonary disease. New Zealand Journal of Medicine **110**: 272-275

239. Poole, P.J., Black, P.N (2001) Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. BMJ **322**:1271-1274

240. Popa, V. (1994) Airway obstruction in adults with recurrent respiratory infections and IgG deficiency. Chest **105**:1066-1072

241. Postma, D.S., Wempe, J.B., Renkema, T.E.J., van der Mark, T.W., Koëter, G.H. (1991) Hyperresponsiveness as a determinant of the outcome in chronic obstructive pulmonary disease. American Review of Respiratory Disease **143**: 1458-1462

242. Powell, M., Mc Vey, D., Kassim, M.H., Chen, H.Y., Williams, J.D. (1991) Antimicrobial suscpectibility of *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*, and *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* isolated in the UK from sputa. Journal of Antimicrobial Chemotherapy **28**: 249-259

243. Prescott, E., Bjerg, A.M., Andersen, P.K., Lange, P., Vestbo, J. (1997) Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. European Respiratory Journal **10**: 822-827

244. Prescott, E., Lange, P., Vestbo, J. (1999) Socioeconomic status, lung function, and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study . European Respiratory Journal **13**: 1109-1114

245. Pridie, R.B., Datta, N., Massey, D.G., Poole, G.W., Schneeweiss, J., Stradling, P. (1960) A trial of continuous winter chemoptherapy in chronic bronchitis. Lancet **2**: 723-727

246. Rahman, I., Morrison, D., Donaldson, K., MacNee, W. (1996) Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **154:** 1055-1060

247. Ras, G., Wilson, R., Todd. H. (1990) Effect of bacterial products on neutrophil migration *in vitro*. Thorax **45**: 276-280

248. Rebuck, A.S., Chapman, K.R., Abboud, R. (1987) Nebulized anticholinergic and sympatomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. American Journal of Medicine **82**: 59-64

249. Rennard, S.I. (1999) Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **160**: S12-S16

250. Rennard, S.I. (1997) Pathophysiological mechanisms of COPD. European Respiratory Review **7**: 206-210

251. Reny, J.L., Vuagnat, A., Ract, C., Benoit, M.O., Safar, M., Fagon J.Y. (2002) Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **30**: 529-535

252. Repine, J.E., Bast, A., Lamkhorst, I., (1997) Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **156**: 341-357

253. Ries, A.L., Kaplan, R.M., Limberg, T.M., Prewitt, L.M. (1995) Effect of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonry disease. Annals of Internal Medicine **122**: 823-832

254. Riise, G.C., Larsson, S., Larsson, P. (1994) The intrabronchial micobial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy? European Respiratory Journal **7:** 94-101

255. Roberts, C.M., Lowe, D., Bucknall, C.E. (2002) Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax **57**: 137-141

256. Rodriguez-Roison, R. (2000) Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest **117**: S398-S401

257. Ronchi, M.C., Piragino, C., Rosi, E., Amendola, M., Duranti, R., Scano, G. (1996) Role of sputum differential cell count in detecting airway inflammation in patients with chronic bronchial asthma or COPD. Thorax **51**:1000-1004

258. Rutgers, S.R., Postma, D.S., ten Hacken, N.H.T., Kauffman, H.F., van der Mark, T.W., Koëter, G.H., Timens, W. (2000) Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. Thorax **55**: 12-18

259. Sachs, A.P.E., Koëter, G.H., Groenier, K.H., van der Waaij, D., Schiphuis, J., Meyboom-de Jong, B. (1995) Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. Thorax **50**: 758-763

260. Sachs, A.P.E, van der Waaij, D., Groenier, K.H., Koëter, G.H., Schiphuis, J. (1993) Oropharyngeal flora in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. American Review of Respiratory Disease **148**: 1302-1307

261. Saetta, M. (1999) Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **160**: S17-S20

262. Saetta, M., Baraldo, S., Corbino, S., Turato, G., Braccioni, F., Rea, F., Cavalesco, G., Tropeano, G., Mapp, C. E., Maestrelli, P., Ciaccia, A., Fabbri, L.M. (1999) CD8+ -cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **160**: 711-717

263. Saetta, M., Di Stefano, A., Maestrelli, P., Ferraresso, A., Drigo, R., Potena, A., Ciacca, A., Fabbri, L.M. (1993) Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. American Journal of Respiratory Disease **147**: 301-306

264. Saetta, M., Turato, G., Baraldo, S., Zanin, A., Braccioni, F., Mapp, C.E., Maestrelli, Cavallesco, G., Papi, A., Fabbri, L.M. (2000) Goblet cell hyperplasiea and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and airflow limitation. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **161**: 1016-1021

265. Saetta, M., Turato, G., Maestrelli, P., Mapp, C.E., Fabbri, L.M. (2001) Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **163**: 1304-1309

266. Saint, S., Bent, S., Vittinghoff, E., Grady, D. (1995) Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. The Journal of the American Medical Association (JAMA) **273**: 957-960

267. Sandford, A.J., Weir, T.D., Pare, P.D. (1998) Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. Chest **114**: 416-425

268. Scanlon, P.D., Connett, J.E., Waller, L.A. (2000) Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **161**: 381-390

269. Schols, A.M., Buurman, W.A., Staal van den Brekel, A.J., Dentener, M.A., Wouters, E.F. (1996) Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax **51**: 819-824

270. Schols, A.M., Slangen, J., Volovics, L., Wouters, E.F. (1998) Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **157**: 1791-1797

271. Seemungal, T.A.R., Donaldson, G.C., Bhowmik, A., Jeffries, D.J., Wedzicha, J.A. (2000) Time course and recovery of exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **161**: 1608-1613

272. Seemungal, T.A.R., Donaldson, G.C., Paul, E.A., Bestall, J.C., Jeffries, D.J., Wedzicha, J.A. (1998) Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **157**: 1418-1422

273. Seemungal T.A.R., Harper-Owen, R., Bhowmik, A., Moric, I., Sanderson, G., Message, S., MacCallum, P., Meade, T.W., Jeffries, D.J., Johnston, S.L., Wedzicha, J.A. (2001) Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **164**: 1618-1623

274. Selby, C., Drost, E., Lannan, S. (1991) Neutrophil retention in the lungs of patients with chronic obstructive lung diseases. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **143**: 1359-1364

275. Senior, R.M., Anthonisen, N.R. (1998) Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **157**:139-147

276. Sethi, S. (2000 a) Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. Chest **117**: S286-S291

277. Sethi, S. (2000 b) Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest **117**: S380-S385

278. Sethi, S., Evans, N., Grant, B.J.B., Murphy, T.F. (2002) New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The New England Journal of Medicine **347**:465-471

279. Sethi, S., Murphy, T.F. (2001) Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. Clinical Microbiology Reviews **14**: 336-363

280. Sethi , S., Muscarella, K., Evans, N., Klingman, K.L., Grant, B.J.B., Murphy, T.F. (2000) Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest **118**: 1557-1565

281. Sethi, S., Musher, D.M., Everts, V. (1999) Bacterial colonization enhances airway inflammation in COPD. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **159**: 820

282. Shaheen, S.O., Barker, D.J.P., Shiell, A.W. (1994) The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **149**: 616-619

283. Shaheen, S.O., Sterne, J.A.C., Tucker, J.S. (1998) Birth weight, childhood lower respiratory tract infection, and adult lung function. Thorax **53**: 549-553

284. Shapiro, S.D., Senior, R.M. (1999) Matrix metalloproteinases: matrix degradation and more. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology **20**: 1100-1002

285. Sherk, P.A., Grossman, R.F. (2000) The chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Clinics in Chest Medicine **21**: 705-721

286. Sherrill, D.L., Lebowitz, M.D., Burrows, B. (1990) Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Clinics in Chest Medicine **11**: 375-387

287. Siafakas, N.M., Vermeire, P., Pride, N.B., Paoletti, P., Gibson, G., Howard, P., Yernault, J.C., Decramer, M., Higenbottam, T., Postma, D.S., Rees, J., on behalf of the Task Force (1995) Optimal assessment and mangement of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). European Respiratory Journal **8**: 1398-1420

288. Silagy, C., Mant, D., Fowler, G., Lodge, M. (1994) Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation.Lancet **343**: 139-142

289. Silverman, E.K., Chapman, H.A., Drazen, J.M. (1998) Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. American Review of Respiratory and Critical Care Medicine **157**: 1770-1778

290. Sim, J.E., March, C.D., Cosman, D. (1988) cDNA expression cloning of the IL-1 receptor, a member of the immunoglobulin superfamiliy. Science **241**: 585-589

291. Smith, C.B., Golden, C.A., Kanner, R.E., Renzetti, A.D. (1976) *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet **1**: 1253-1256

292. Smith, G.A.D., Harrison, D.J. (1997) Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. Lancet **350**: 630-633

293. Smith, I.E., Jurriaans, E., Diederich, S. (1996) Chronic sputum production: correlations between clinical features and findings on high resolution computed tomographic scanning of the chest. Thorax **51**: 914-918

294. Smith, R.P., Brian, J.L., Cree, I.A., Spiers, E.M., Winter, J.H. (1995) C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. Chest **108**: 1288-1291

295. Smith, R.P, Lipworth, B.J. (1995) C-reactive protein in simple community acquired pneumonia. Chest **107**: 1028-1031

296. Snider, G.L., Faling, L.J., Rennard, S.I. (1994) Chronic bronchitis and emphysema. Pp. 1331-1390. In: Murray, J.F., Nadel, J.A. (editors) Textbook of respiratory medicine. 2. Auflage. W.S. Saunders Verlag, Philadelphia

297. Soler, N., Torres, A., Ewig (1999) Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal **14**: 1015-1022

298. Soler, N., Torres, A., Ewig, S., Gonzales, J., Celis, R., El-Ebiary, M., Hernandez, C., Rodriguez-Roisin, R. (1998) Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanic ventilation. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **157**:1498-1505

299. Sportel, J.H., Koëter, G.H., van Altena, R., Löwenberg, A., Boersma, W.G. (1995) Relation between ß-lactamase producing bacteria and patient characteristics in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Thorax **50**: 249-253

300. Spencer, S., Calverley, P.M., Sherwood, B.P. and ISOLDE-Study Group (2001) Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **163**: 122-128

301. Stãnescu, D., Sanna, A., Veriter, C., Kostianev, S., Calcagni, P.G., Fabbri L.M., Maestrelli, P. (1996) Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. Thorax **51**: 267-271

302. Stãnescu, D., Sanna, A., Veriter, C., Robert, A. (1998) Identification of smokers susceptible to development of chronic airflow limitation. A 13-year follow-up. Chest **114**: 416-425

303. Stewart, D.G., Drake, D.F., Robertson, C., et al (2001) Benefits of an inpatient pulmonary rehabilitation program: a prospective analysis. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation **82**: 347-352

304. Stewart, M.A. (1995) Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. Canadian Medical Association Journal **152**: 861-864

305. Stey, C., Steurer, J., Bachmann, S. (2000) The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. European Respiratory Journal **16**: 253-262

306. St. Geme, J.W. III. (1996) Insights into the mechanism of respiratory tract colonisation of nontypable *Haemophilus influenzae*. The Pediatric Infectious Disease Journal **16**: 931-935

307. Stockley, R. (1996) Cellular mechanisms in the pathogenesis of COPD. European Respiratory Review **6**: 264-269

308. Stockley, R. A. (2000) New approaches to the management of COPD. Chest **117**: S58-S62

309. Stockley, R.A. (1998) Role of bacteria in the pathogenesis and progression of acute and chronic lung infection. Thorax **53**: 58-62

310. Stockley. R.A. (1995) The pathogenesis of chronic pulmonary lung disease. The Quarterly Journal of Medicine **88**: 141-146

311. Stockley, R.A. (1994) The role of proteinases in the pathogenesis of chronic bronchitis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **150**: S109-S113

312. Stockley, R.A., Bayley, D.L., Unsal, I., Dowson, L.J. (2002) The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **165**:1494-1498

313. Stockley, R.A., O´Brien, C., Pye, A., Hill, S.L. (2000) Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. Chest **117**: 1638-1645

314. Stolk, J., Rudolphus, A., Davies, P. (1992) Induction of emphysema and bronchial mucus cell hyperplasia by intratracheal instillation of lipopolysaccharide in the hamster. The Journal of Pathology **167**: 349-356

315. Stoller, J.K. (2002) Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The New England Journal of Medicine **346**: 988-994

316. Suhs, R.H., Feldman, H.A. (1965) Pneumococcal types detected in throat cultures from a population of "normal" families. American Journal of Medical Science **250**: 424

317. Swinburn, C.R., Mould, H., Stone, T.N. (1991) Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with chronic lung disease. American Review of Respiratory Disease **143**: 913-915

318. Tager, I., Segal, M., Speizer, F., Weiss, S. (1988) The natural history of forced expiratory volume: effects of cigarette smoking and respiratory symptoms. American Review of Respiratory Disease **138**: 837-849

319. Tager, I., Speizer, F.E. (1975) Role of infection in chronic bronchitis. The New England Journal of Medicine **292**: 563-571

320. Takahanashi, S., Hasegawa, Y., Kanehira, Y., Yamamoto, K., Fujimoto, K., Satho, K., Okamura, K. (1999) Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. European Respiratory Journal **14**: 309-314

321. Tarpy, S.P., Celli, B.R. (1995) Long-term oxygen therapy.The New England Journal of Medicine **333**: 710-714

322. Tashkin, D.P., Altose, M.D., Connett, J.E., Kanner, R.E., Lee, W.W., Wise, R.A. (1996) Metacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **153**: 1802-1811

323. Thom, T.J. (1989) International comparison in COPD mortality. American Review of Respiratory Disease **140**: S27-S34

324. Thompson, W.H., Nielson, C.P., Carvalho, P. et al (1996) Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbations. American Review of Respiratory and Critical Care Medicine **154**: 407-412

325. Torphy, T.J., Barnette, M.S., Underwood, D.C. (1999) Ariflo (SB 207499), a second generation phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of asthma and COPD: from concept to clinic. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics **12**: 131-135

326. Trigg, C.J., Wilks, M., Herdman, M.J., Clague, J.E., Tabaqchali, S., Davies, R.J. (1991) A double-blind comparison of the effects of cefaclor and amoxycillin on respiratory tract and oropharyngeal flora and clinical response in acute exacerbations of bronchitis. Respiratory Medicine **85**: 301-308

327. Turato, G., Di Stefano, A., Maestrelli, P., Mapp, C.E., Ruggieri, M.P., Roggeri, A., Fabbri, L.M., Saetta, M. (1995) Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **152**: 1262-1267

328. Turato, G., Zuin, R., Miniati, M., Baraldo, S., Rea, F., Beghé, B., Monti, S., Formichi, B., Boschetto, P., Harari, S., Papi, A., Maestrelli, P., Fabbri, L.M. (2002) Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **166**:105-110

329. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (1995) Vital and Health Statistics. Current estimates from the National Health Interview Survey Department of

Health and Human Service. Public Health Service. Publication No. 96-1527, Washington D.C.

330. U.S. Surgeon General (1984) The health consequences of smoking: chronic obstructive lung disease. Department of Health and Human Service. Public Health Service. Publication No 84-50205, Washington D.C.

331. Ventura, S.J., Peters, K.D., Martin, J.A., Maurer, J.D.(1997) Births and deaths: United States, 1996. Monthly Vital Statistics Report, Hyattsville, Maryland **46**: Supplement 2

332. Vereen, L., Smart, L.M., George, R.B. (1986) Antibody coating and quantitative cultures of bacteria in sputum and bronchial brush specimens from patients with stable chronic bronchitis. Chest **90**: 534-536

333. Vestbo, J., Lange, P. (2002) Can GOLD stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **166**: 329-332

334. Vestbo, J., Sorensen, T., Lange, P., Brix, A., Torre, P., Viskum, K. (1999) Long-term effect of inhaled budenosid in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet **353**: 1819-1823

335. Vincken, W., van Noord, J.A., Greefhorst, A.P.M. (2002) Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year´s treatment with tiotropium. European Respiratory Journal **19**: 209-216

336. Voelkel, N.F., Tudor, R. (2000) COPD exacerbation. Chest **117**: S376-S379

337. Vogel, F., Worth, H., Adam, D., Elies, W., Ewig, S., Höffken, G., Lode, H., Lorenz, J., Scholz, H., Stille, W., Unertl, K., Wiedemann, B. (2000) Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V. Chemotherapie Journal **1**: 3-23

338. Vuori, E., Peltola, H., Kallio, M.J.T. (1998) Etiology of pneumonia and other common childhood infections requiring hospitalisation and parenteral antimicrobial therapy. Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America **27**: 566-572

339. Wanner, A., Amikam, B., Robinson, M.J., Anandam, E.J., Sackner, M.A. (1973) Comparison between the bacteriologic flora of different segments of the airways. Respiration **30**: 561-569

340. Wedzicha, J.A., Seemungal, T.A., MacCallum, P.K., Paul, E.A., Donaldson, G.C., Bhowmik, A., Jeffries, D.J., Meade, T.W. (2000) Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. Thrombosis and Haemostasis **84**: 210-215

341. White, J.R, Lee, J.M., Younng, P.R. (1998) Identifikation of a potent, selective, non-peptide CXCR2 antagonist that inhibits interleukin-8-induced neutrophil migration. Journal of Biological Chemistry **273**: 10095-10098

342. Wijkstra, P.J., van Altena, R., Kraan, J., Otten, V., Postma, D.S. (1994) Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. European Respiratory Journal **7**: 269-273

343. Wilson, D.O., Rogers, R.M., Wright, E.C., Anthonisen, N.R. (1989) Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. American Review of Respiratory Diseases **139**: 1435-1438

344. Wilson, R. (1992) The pathogenesis and management of bronchial infections: the vicious circle of respiratory decline. Review of Contemporary Pharmacotherapy **3**: 103-112

345. Wilson, R. (1995) Outcome predictors in bronchitis. Chest **108**: S53-S57

346. Wilson, R. (1998) The role of infection in COPD. Chest **113**: S242 - S248

347. Wilson, R. (2001) Bacteria, antibiotics and COPD. European Respiratory Journal **17**: 995-1007

348. Wilson, R., Cole, P. (1988) The effect of bacterial products on ciliary functions. American Review of Respiratory Diseases. **138**: S49-S53

349. Wilson, R., Dowling, RB., Jackson, A.D. (1996) The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa. European Respiratory Journal **9**: 1523-1530

350. Wilson, R., Wilson, C.B. (1997) Defining subsets of patients with chronic bronchitis. Chest **112**: S303-S309

351. Wimberley, N.W., Bass, J.B., Boyd, B.W., Kirkpatrick, M.B., Serio, R.A., Pollock, H.M. (1982) Use of bronchoscopic protected catheter brush for the diagnosis of pulmonary infections. Chest **81**: 556-562

352. Wimberley, N.W., Faling, L.J., Bartlett, J.G. (1979) A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. American Review of Respiratory Disease **119**: 337-343

353. Wouters, E.F. (2003) Economic analysis of the Confronting COPD Survey: an overview of results. Respitatory Medicine **97**: S3-S14

354. Wrigtht, J.L. (1992) Small airways disease: Its role in chronic airflow obstruction. Seminars in Respiratory Medicine **13**: 72-84

355. Xu, X., Dockery, D., Ware, J., Speizer, F., Ferris Jr., G. (1992) Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal study. American Review of Respiratory Disease **146**: 1345-1348

356. Xu, X., Weiss, S.T., Rijcken B., Schouten, J.P. (1994) Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. European Respiratory Journal **7**: 1056-1061

Elektronische Dokumente:

357. American Lung Association (2001) Fact sheet: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), New York. http:// www.lungusa.org/pub/minority/copd-oo.html (Stand 28.12.2002)

358. Barr, R.G., Rowe, B.H., Camargo, C.A. Jr. (2001) Methyl-xanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: Cochrane Database of Systemic Reviews. 2001 (1):CD 002168. Update in: 2003 (2): CD002168 (Stand 16.10.03)

359. Dagli, E.(2000) The Statement of European Respiratory Society for WHO Framework Convention on tobacco control public hearings session. http://www. who.int/whr/2001/ (Stand 26.09.2002)

360. Gesundheitsbericht für Deutschland (1998). Chronische Bronchitis http://www.gbe-bund.de (Stand 26.09.2002)

361. Koch, T. (2001) Pathophysiology and risk factors of COPD. Proceeding of the Second Dresden Postgraduate Course on Mechanical Ventilation. http://www.tu-dresden.de/medkai/ (Stand 26.09.2002)

362. National Heart, Lung and Blood Institute (1988) Morbidity and Mortality Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/seiin//other/cht-book/htm (Stand 26.09.2002)

363. Poole, P.J., Chacko, E., Wood-Baker, R.W., Cates, C.J. (2000) Influenza vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: Cochrane database of Systematic Reviews. 2000 (4): CD002733 (Stand 24.09.2003)

364. World Health Report (2000) World Health Organization, Geneva. http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm (Stand 28.12.2002)

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschluss-und Ausschlusskriterien 63
Tabelle 2: Klassifikation der COPD nach GOLD (Global Initiative for COLD) 64
Tabelle 3: Vierfeldertafel zur Bestimmung von Sensitivität, Spezifität und positvem/negativem Vorhersagewert 68
Tabelle 4: Merkmale der Patienten in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere 71
Tabelle 5: Altersverteilung der Gesamtpopulation 72
Tabelle 6: FEV1% vom Soll bei Patienten mit Cor pulmonale (Stadium III) 77
Tabelle 7: Häufigkeiten der Bakterienspezies bezogen auf die Gesamtheit aller Kulturbefunde 81
Tabelle 8: Kulturbefunde bei antibiotischer Vorbehandlung 82
Tabelle 9: Häufigkeiten pathogener Bakterien in Abhängigkeit vom COPD-Stadium 84
Tabelle 10: Auftreten pathogener Erregergruppen 85
Tabelle 11: Häufigkeit von Mischinfektionen in Abhängigkeit vom COPD-Stadium 87
Tabelle 12: Kombinationen von Erregergruppen 89
Tabelle 13: Verteilung auf die Geschlechter 90
Tabelle 14: Altersverteilung des Gesamtkollektivs 91
Tabelle 15: Statistische Kenngrößen des BMI 92
Tabelle 16: WHO- Gewichtsklassifikation mittels BMI 93
Tabelle 17: Komorbidität im Vergleich 94
Tabelle 18: Raucheranamnese 95
Tabelle 19: Kenngrößen der Packyears der Exraucher und Raucher 96
Tabelle 20: Schweregrad der COPD 96
Tabelle 21: Erkrankungsdauer der COPD in Jahren 98
Tabelle 22: Statistische Kenngrößen derAnzahl an Exazerbationen 99
Tabelle 23: Verteilung der Patientenkollektive auf die Exazerbationsanzahl 99
Tabelle 24: Relative Einsekundenkapazität FEV1 in % vom Soll 101
Tabelle 25: Absolute Einsekundenkapazität FEV 1 [l] 102
Tabelle 26: Statistische Kenngrößen des C-reaktiven Proteins bei Aufnahme 102

Tabelle 27: Statistische Kenngrößen des C-reaktiven Proteins vor Entlassung 103
Tabelle 28: Vierfeldertafel für CRP-Grenzwert > 0,5 mg/dl 104
Tabelle 29: Vierfeldertafel für CRP-Grenzwert > 5 mg/dl 105
Tabelle 30: CRP-Kategorien zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 106
Tabelle 31: CRP-Kategorien zum Zeitpunkt der Entlassung 106
Tabelle 32: Statistische Kenngrößen des O2-Partialdrucks bei Aufnahme 109
Tabelle 33: Statistische Kenngrößen CO2-Partialdruck bei Aufnahme 110
Tabelle 34: Änderung der Atemfunktion (pathogenes Kollektiv) 114
Tabelle 35: Änderung der Atemfunktion (nicht pathogenes Kollektiv) 115
Tabelle 36: Statistische Kenngrößen der Liegezeit in Tagen 116
Tabelle 37: Liegezeiten in Kategorien von je einer Woche 117

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Infektbedingte Lungenschädigung in der Pathologie der COPD 19
Abbildung 2: Schematische Darstellung der „vicious circle"-Hypothese und Rolle der bakteriellen Kolonisation bei der Progression der COPD 36
Abbildung 3: Hypothetisches Modell über den Beginn und die Persistenz einer bakteriellen Infektion bei COPD 400
Abbildung 4: Altersverteilung der Gesamtpopulation 733
Abbildung 5: Prävalenz pathogener Bakterienspezies 833
Abbildung 6: Bakterielle Isolate in Abhängigkeit vom Erkrankungsschweregrad 866
Abbildung 7: Mischinfektionen in Abhängigkeit vom COPD-Stadium 888
Abbildung 8: Altersverteilung in beiden Kollektiven (pathogen/nicht pathogen) 911
Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Patientenkollektive auf Gewichtsklassen 933
Abbildung 10: .....Häufigkeitsverteilung der Patientenkollektive in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere 977
Abbildung 11: Exazerbationsfrequenz beider Patientenpopulationen 1000
Abbildung 12: CRP-Verlauf im Kollektiv mit pathogenen Bakterien 1077
Abbildung 13: CRP-Verlauf im Kollektiv mit nicht pathogenen Bakterien 1088
Abbildung 14: Atemfunktionsstörung (pathogenes Kollektiv) 1122
Abbildung 15: Atemfunktionsstörung (nicht pathogenes Kollektiv) 1133
Abbildung 16: Vergleich beider Populationen in Bezug auf die Liegezeiten 1177