

AUS DEM KRANKENHAUS GROßHANDSDORF
ZENTRUM FÜR PNEUMOLOGIE UND THORAXCHIRURGIE
EHMALIGER DIREKTOR: PROF. DR. MED. HELGO
MAGNUSSEN
UND DEM PNEUMOLOGISCHEN FORSCHUNGSIINSTITUT AM
KRANKENHAUS GROSSHANDSDORF

Verlauf der körperlichen Aktivität bei Patienten mit
chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und die
Auswirkung auf extrapulmonale
Krankheitsmanifestationen

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG EINES DOKTORS DER MEDIZIN DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT HAMBURG

VORGELEGT VON MIRIAM SCHAPER
AUS HAMBURG

HAMBURG 2012

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
Der Universität Hamburg am: 15.11.2012

Tag der mündlichen Prüfung: 04.02.2013

Veröffentlicht mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Magnussen

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Becker

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. Riedel

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
1. Einleitung	4
1.1 Prävalenz, Inzidenz, Progredienz und Mortalität der COPD	5
1.2 COPD und ihre Komorbiditäten	6
1.3 Ziele der Arbeit	8
2. Material und Methoden.....	10
2.1 Kollektiv	10
2.2 Visiten	11
2.3 Klinische Charakterisierung der Patienten	12
2.3.1 Blutentnahme	12
2.3.2 Vitalparameter und Body-Mass-Index.....	13
2.3.3 Bioimpedanzmessung	13
2.3.4 Lungenfunktion	14
2.3.5 6-Minuten-Gehtest	16
2.3.6 Bestimmung der Handmuskelkraft.....	17
2.3.7 Knöchel-Arm Index	17
2.4 Messung der körperlichen Aktivität	18
3. Ergebnisse/Auswertung.....	22
3.1 Demographie	22
3.2 Lungenfunktion	23
3.3 Entwicklung der körperlichen Aktivität	27
3.4 Entwicklung der extrapulmonalen Manifestationen.....	33
3.4.1 Unterteilung des Kollektivs in drei Aktivitätsgruppen	35
3.4.2 Abnahme des Ankle-Brachial-Index.....	36
3.4.3 Verlust von Wegstrecke im 6-Minuten-Gehtest	37
3.4.4 Zunahme des Fibrinogens	38
3.4.5 Verlust von Fett-freier Masse.....	39
3.5 Kardiovaskuläre Biomarker bei Patienten mit COPD	40
3.6 Die multivariable Regressionsanalyse	43

4.	Diskussion	46
4.1	FEV ₁ Abfall und Progress der Erkrankung.....	46
4.2	Verlust von körperlicher Aktivität.....	49
4.2.1	Die „downwards spirale“	51
4.3	Verlust der Fett-freien Masse bei COPD	53
4.4	COPD körperliche Aktivität, systematische Inflammation	55
4.5	Kardiovaskulärer Status bei COPD.....	58
4.6	COPD als Systemerkrankung : Veränderung des Management?	59
5.	Zusammenfassung.....	61
	 Abkürzungsverzeichnis.....	 62
	Literaturverzeichnis.....	64
	Tabellenzeichnis.....	78
	Abbildungsverzeichnis	79
	Danksagung	82
	Lebenslauf	83
	Eidesstattliche Versicherung	85

1. Einleitung

Die COPD (engl: „chronic obstructive pulmonary disease“, deutsch: „chronisch obstruktive Bronchitis und Lungenemphysem“) wird definiert als eine „verhinderbare und behandelbare Erkrankung, welche charakterisiert ist durch eine Atemwegsobstruktion, die nicht vollständig reversibel ist. Die Atemwegsobstruktion ist typischerweise progredient. Sie ist assoziiert mit einer abnormen Entzündungsreaktion, die durch Partikel oder Gase ausgelöst und in erster Linie durch Zigarettenrauch verursacht wird. Die COPD betrifft nicht nur die Lunge, sondern hat auch signifikante extrapulmonale Effekte, die zum Schweregrad der Erkrankung beitragen können“ (Vogelmeier et al. 2007, www.goldcopd.org).

Charakteristische Symptome der COPD sind der chronische Husten, Auswurf und die progrediente Belastungsdyspnoe (Vogelmeier et al. 2007, GOLD Report 2011 www.goldcopd.org).

Nach Empfehlungen der „Global Initiative for Obstructive Lung Disease“ (GOLD, GOLD Report 2011 www.goldcopd.org) und der gemeinsamen Arbeitsgruppe der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaft wird die COPD anhand des Ausmaßes der Atemwegsobstruktion in der Spirometrie in vier Schweregrade unterteilt. Entscheidend für die Diagnose ist der Nachweis einer nicht vollreversiblen Atemwegsobstruktion mit einer Einschränkung der postbronchodilatatorischen Einsekundenkapazität (forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde, $FEV_{1,0}$) sowie im Verhältnis zur forcierten Vitalkapazität (FVC) $<0,7$ (Celli et al. 2004, Rabe et al. 2007). Die leichtgradige COPD wird definiert durch $FEV_{1,0}/FVC <0,7$ und $FEV_{1,0} \geq 80\%$ der Norm, eine moderate COPD durch $FEV_{1,0}/FVC <0,7$ und $FEV_{1,0}$ zwischen 50-79% der Norm, eine schwere COPD durch $FEV_{1,0}/FVC <0,7$ und $FEV_{1,0}$ zwischen 30-49% der Norm sowie eine sehr schwere COPD durch $FEV_{1,0}/FVC <0,7$ und $FEV_{1,0} \leq 30\%$ der Norm (GOLD Report 2011 www.goldcopd.org).

Erweiterung der Schweregradeinteilung zur besseren Abschätzung der Prognose ist der BODE-Index („Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise Capacity“) (Celli et al. 2004). Der BODE-Index ist ein einfach anzuwendendes Gradingssystem, welches die Mortalitätsrate für

Patienten mit COPD besser vorhersagt als die alleinige Berücksichtigung z.B. von FEV_{1.0}. Komponenten des BODE-Index sind neben der Atemwegsobstruktion, der 6-Minuten-Gehtest, der Body-Mass-Index sowie die „Modified Medical Research Council Dyspnoe Scale“ (Abk.: MMRC) (Celli et al. 2004). Je höher der BODE-Index, desto größer das Risiko zu versterben.

1.1 Prävalenz, Inzidenz, Progredienz und Mortalität der COPD

Ermittelt wurde die Prävalenz in der „Burden of Obstructive Lung Disease-Studie“ (Abk.: BOLD-Studie). In zwölf Ländern erhielten insgesamt über 9000 Teilnehmer eine Spirometrie und wurden zu Atemwegssymptomen und zu COPD-Risikofaktoren befragt (Buist et al. 2007). Die Patienten wurden gemäß den GOLD-Kriterien in vier Schweregrade eingeteilt. Die 700 deutschen Teilnehmer der Studie wurden in der Medizinischen Hochschule Hannover untersucht. Die Prävalenz der COPD im Raum Hannover betrug bei den Männern 7,5 Prozent und bei den Frauen 3,1 Prozent (Buist et al. 2007). Damit war die Prävalenz der COPD im Raum Hannover unter den untersuchten Ländern am niedrigsten. Am höchsten war die Prävalenz in Kapstadt mit 14,2% bei den Männern und 11% bei den Frauen (Buist et al. 2007).

In einer retrospektiven, longitudinalen Studie in Ontario (Kanada) wurde das Lebenszeitrisko, eine COPD zu entwickeln, ermittelt (Gershon et al. 2011). Über einen Untersuchungszeitraum von 14 Jahren wurden die Gesundheitsdaten der Bevölkerung von Ontario ausgewertet. Das Risiko, an einer COPD zu erkranken, betrug für die männliche Bevölkerung 29,7% und für die Frauen 25,6% (Gershon et al. 2011).

Die Inzidenz der COPD nimmt kontinuierlich zu. Nach Zahlen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die COPD die Todesursache mit der größten Steigerungsrate in den Industrieländern der Welt. Weltweit ist die COPD gegenwärtig die vierthäufigste Todesursache. Nach Schätzungen wird die COPD im Jahre 2020 die dritthäufigste zum Tode führende Erkrankung weltweit sein (Lopez et al. 2006, WHO The global burden of disease: 2004 update published 2008 www.WHO.int). COPD wird von Rang 12 auf Rang 5 der 15 weltweit häufigsten Erkrankungen vorrücken. Für die nächsten Jahrzehnte

ist ein weiterer Anstieg von Prävalenz, Morbidität und Mortalität zu erwarten (Lopez et al. 2006, WHO The global burden of disease: 2004 update published 2008 www.WHO.int).

Somit kommt der COPD eine enorme sozioökonomische Bedeutung zu (Nowak et al. 2006).

1.2 COPD und ihre Komorbiditäten

Die COPD ist mit einer Reihe von Begleiterkrankungen assoziiert. Hierbei handelt es sich insbesondere um muskuloskeletale, kardiovaskuläre und mentale Komorbiditäten (Nussbaumer-Ochsner und Rabe 2011). Bedeutend für die Mortalität von Patienten mit COPD sind neben dem Bronchialkarzinom insbesondere die kardiovaskulären Erkrankungen. Ungefähr ein Drittel der Patienten, sowohl in den leichten als auch in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung, versterben an kardiovaskulären Ereignissen (Anthonisen et al. 2005).

Neben kardiovaskulären Erkrankungen sind Osteoporose, Diabetes mellitus, Schlafstörungen, Depression und Anämie, der Muskelmassenverlust und die systemische Inflammation wichtige Begleiterkrankungen (Albert et al. 2011).

Mit der COPD kommt es neben Husten, Auswurf und progredienter Belastungsdyspnoe zu Einschränkungen der körperlicher Belastbarkeit.

Das Symptom der eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit ist bisher mit dem 6-Minuten Gehstest objektiviert worden. Ein Verlust von Gehstrecke ist mit einem beschleunigten Fortschreiten der Erkrankung assoziiert (Casanova et al. 2007). Er korreliert besser mit der Dyspnoe und der Lebensqualität der Patienten als die Lungenfunktionsparameter und gibt ein gutes Bild von der individuellen Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit des Patienten (Wegner et al. 1994). Er korreliert zudem mit Änderung des FEV_{1,0} in der Lungenfunktion und ist ein stärkerer Prädiktor für die Mortalität bei COPD Patienten als der FEV_{1,0} Wert (Pinto-Plata et al. 2004).

Eine Gehstrecke unter 350 Metern ist assoziiert mit einer signifikanten Steigerung der Mortalität (Cote et al. 2008). In einer Untersuchung in der ECLIPSE Kohorte von Spruit und Kollegen ist eine Gehstrecke von <350

Metern verknüpft mit einem höheren GOLD Stadium, ausgeprägtem Emphysem, MMRC >2, Sauerstofftherapie und einer höheren Punktzahl im SGRQ (Spruit et al. 2010). Ebenfalls besteht eine positive Korrelation zwischen eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit und dem Verlust von Fett-freier Masse (Ischaki et al. 2007).

Neben der körperlichen Belastbarkeit ist die tägliche körperliche Aktivität abzugrenzen. Die körperliche Aktivität wird in metabolischen Äquivalenten (Abk.: MET) gemessen. Bei Normalpersonen entspricht der Grundumsatz 1 metabolisches Äquivalent, wobei 1 metabolisches Äquivalent definiert ist als Verbrauch von 1 kcal pro Stunde und pro kg Körpergewicht. Das metabolische Äquivalent ist eine standardisierte Größe unabhängig vom Körpergewicht. Nach Durchschnitt der verbrauchten METs pro Stunde wird der Aktivitätslevel bestimmt. Nach den amerikanischen Guidelines gelten <3.75 MET-h als inaktiv. Leichte körperliche Aktivität wird definiert als 3.75-7.49 MET-h, moderate als 7.50-16.49 MET-h und hohe körperliche Aktivität als 16.5-25.49 (Physical Activity Guidelines Advisory Committee 2008). Körperliche Aktivität beeinflusst die Körperzusammensetzung, den koronaren Blutfluss, den Blutdruck und die Herzfunktion positiv (Warburton et al. 2006). Körperliche Aktivität sensibilisiert die Insulinrezeptoren und stabilisiert somit den Blutzucker (Warburton et al. 2006). Die körperliche Aktivität bewirkt eine Abnahme der Blutlipide, der systemischen Inflammation sowie die Koagulationsbereitschaft der Blutbestandteile (Warburton et al. 2006). Umgekehrt führt körperliche Inaktivität zu arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus, Demenz, kardiovaskulären und malignen Erkrankungen (Warburton et al. 2006, Larson et al. 2006). Dieses gilt für chronisch Kranke als auch für gesunde Probanden (Thompson et al. 2003, Albert et al. 2011). Eine Reduktion der Aktivität über einen längeren Zeitraum ist ein Risikofaktor für Morbidität und Mortalität gesunder Personen (Gregg et al. 2003). Ebenso steht die körperliche Inaktivität im Zusammenhang mit Morbidität und Mortalität vieler chronischer Erkrankungen (Thompson et al. 2003).

Bei 15 Minuten leichter körperlicher Aktivität pro Tag lässt sich das Mortalitätsrisiko um 14% senken und somit eine um drei Jahre verlängerte Lebenserwartung erreichen (Wen et al. 2011). Bei weiteren 15 Minuten

täglicher körperlicher Aktivität reduziert sich das Mortalitätsrisiko um weitere 4% und die Mortalität für Krebserkrankungen um 1% (Wen et al. 2011).

Die körperliche Aktivität von COPD-Patienten ist ab dem GOLD Stadium II eingeschränkt (Watz et al. 2009).

Patienten mit COPD weisen eine signifikant höhere körperliche Inaktivität auf als Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen (Arne et al. 2009). Verglichen wurde das Aktivitätsniveau von Patienten mit rheumatoider Arthritis, Diabetes mellitus, COPD und gesunden Probanden (Arne et al. 2009). Die regelmäßige körperliche Aktivität bei Patienten mit COPD korreliert mit einem geringeren Risiko für Krankenhauseinweisungen und einer niedrigeren Mortalitätsrate (Garcia-Aymerich et al. 2006). Eine höhere körperliche Aktivität reduziert die Zahl der Exazerbationen (Garcia-Aymerich et al. 2006). 2011 haben Bossenbroek und Mitarbeiter Studien zur körperlichen Aktivität bei COPD Patienten verglichen (Bossenbroek et al. 2011). Die COPD Patienten hatten in allen Krankheitsstadien eine geringere tägliche körperliche Aktivität als das Gesundenkollektiv (Bossenbroek et al. 2011). Patienten mit einer niedrigeren körperlichen Aktivität hatten eine höhergradige Lungenobstruktion, eine geringere körperliche Fitness sowie eine stärkere systemische Entzündungsreaktion als Patienten mit moderatem Aktivitätsprofil (Bossenbroek et al. 2011). Umgekehrt führt ein hoher Level an Aktivität zu einer Reduktion des lungenfunktionsanalytischen Abfalls (Garcia-Aymerich et al. 2007).

Das Entwickeln oder das Verbleiben in einem Stadium der Inaktivität stellt einen der großen Risikofaktoren für die Progression der pulmonalen und systemischen COPD dar.

1.3 Ziele der Arbeit

Bisher ist wenig bekannt über Art, Umfang und Ursache des Aktivitätsverlusts bei Patienten mit COPD. In unserer prospektiven Kohortenstudie, mit einer dreijährigen Follow-up Untersuchung, haben wir das Hauptaugenmerk auf die longitudinale Entwicklung der körperlichen Aktivität gelegt. Wir wollten die Rolle der körperlichen Aktivität bei der Progression der

Erkrankung sowie der Manifestation extrapulmonaler Begleiterkrankungen darstellen.

Die primären Ziele dieser Studie waren zum einem, den Umfang des Verlustes der körperlichen Aktivität der Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in Zahlen zu belegen, zum anderen, die Rolle der Inaktivität für die Progression der Belastungsintoleranz, den Verlust an Fett-freier Masse, der zunehmenden pathologischen Veränderung des kardiovaskulären Status und der systemischen Entzündungsreaktion, über den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren, zu evaluieren.

Wie verändert sich die körperliche Aktivität von Patienten mit COPD über einen längeren Zeitraum hinweg und welchen Einfluss hat körperliche Inaktivität auf den Verlust von Muskelmasse, die Belastungsintoleranz, die systemische Inflammation und den kardiovaskulären Status?

2. Material und Methoden

2.1 Kollektiv

Zwischen Februar 2006 und November 2006 wurden 200 Patienten im Rahmen einer prospektiven longitudinalen Studie zur näheren Charakterisierung der COPD und ihrer Komorbiditäten im Pneumologischen Forschungsinstitut am Krankenhaus Großhansdorf untersucht. Dieses Kollektiv wurde im Median nach 2,8 Jahren zur Follow-up Untersuchung wieder einbestellt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Schleswig Holstein genehmigt.

Die Patienten wurden gemäß der GOLD Klassifikation eingeteilt. 30 Patienten mit chronischer Bronchitis ohne Nachweis einer lungenfunktionellen Einschränkung bildeten das Kontrollkollektiv. Von den 200 Patienten der Ausgangsuntersuchung aus dem Jahre 2006 konnten 163 wieder zu einem Follow-up einbestellt werden.

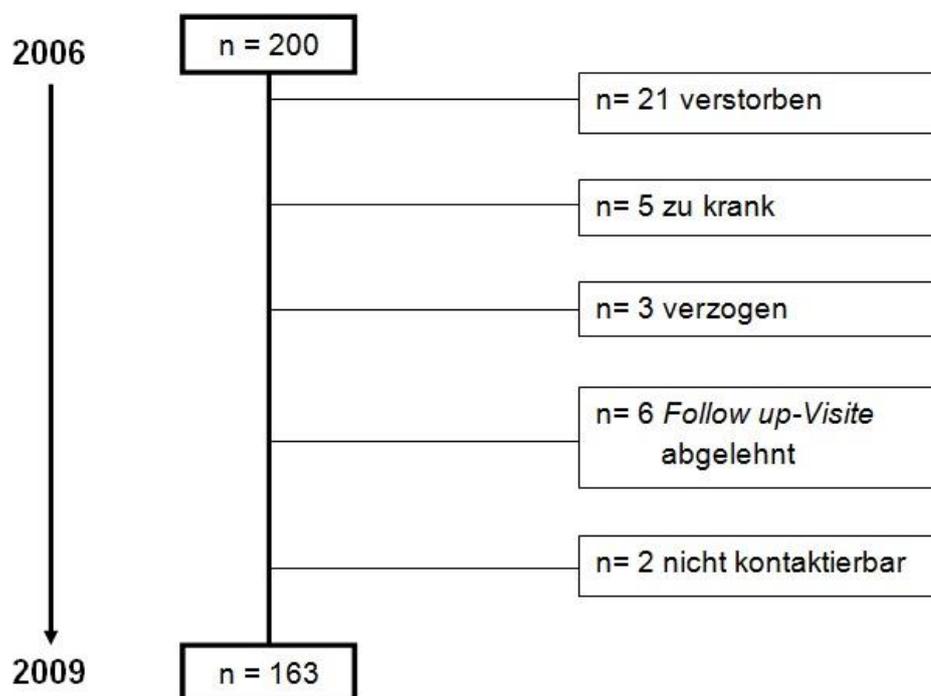


Abbildung 1: Entwicklung der Studienkohorte von 2006 bis 2009

Ein Kollektiv von 136 Patienten mit COPD, das 2008/2009 erneut untersucht wurde, bildete eine eigene Kohorte, um die Entwicklung der kardiovaskulären

Biomarker im Blut ausschließlich bei Patienten mit COPD gesondert zu betrachten.

2.2 Visiten

Telefonkontakt

Die Patienten wurden telefonisch kontaktiert und zu ihrer ersten Visite V1 ins Pneumologische Forschungsinstitut am Krankenhaus Großhansdorf bestellt.

Visite V1

Bei Visite V1 wurden die Patienten zunächst ausführlich über den Studienablauf aufgeklärt. Im Anschluss wurde die Einverständniserklärung zur erneuten Teilnahme an der Studie von Patient und Arzt unterschrieben. Nach ausführlichem Anamnesegespräch, in dem Begleiterkrankungen, Medikation, Raucherstatus und respiratorische Symptome erhoben wurden folgten die klinischen Untersuchungen (Abbildung 2). Nach Beendigung der Visite wurde den Patienten das SenseWear Armband angelegt, welches eine Woche die körperliche Aktivität der Studienteilnehmer aufzeichnete. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, in dieser Woche ihren gewohnten täglichen Lebensstil nicht zu ändern.

Visite V2

Die Visite V2 erfolgte eine Woche später im Pneumologischen Forschungsinstitut. Bei dieser Visite erfolgte die Rückgabe des Armbandes. Außerdem erhielten die Patienten auf Wunsch sämtliche Untersuchungsergebnisse erklärt und ausgehändigt.

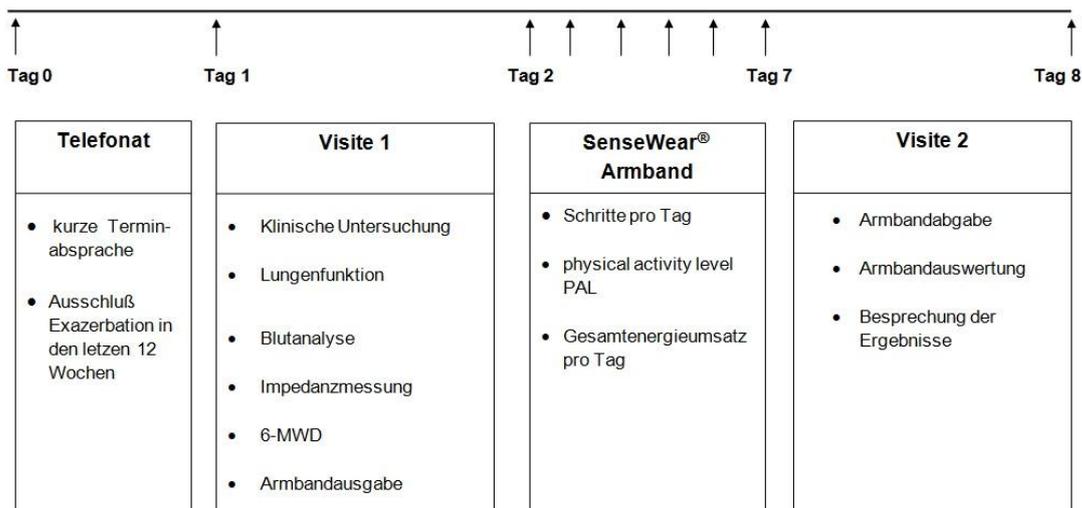


Abbildung 2: Studiendesign

2.3 Klinische Charakterisierung der Patienten

2.3.1 Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgte morgens nüchtern und wurde mit einem Venenpunktionssystem (Safety-Multifly® Set, der Firma Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) durchgeführt. Es wurden jeweils ein Serum-, ein Ethylendiamintetraacetat- (Abk.: EDTA) ein Gerinnungs- und ein Glucoseröhrchen abgenommen. Alle Abnahmeröhrchen (Monovetten®, der Firma Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) wurden zum Labor Arndt und Partner (Hamburg, Deutschland) geschickt. Zusätzlich wurden zwei EDTA und zwei Serumröhrchen für die Durchführung von ELISA-Tests (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) in unserem Institut abgenommen. Neben den Parametern des klinischen Routinelabors wurden Fibrinogen (Methode nach Claus 1957), das high-sensitivity C-reaktive protein (Abk.: hs-CRP); (Latex assay; Roche Inc; Mannheim, Germany) und das „N-terminale-pro-brain-natriuretic-peptide“ (Abk.: NT-pro BNP); (Elektrochemilumineszenz-Immunoassay, Roche Inc; Mannheim, Germany) bestimmt.

2.3.2 Vitalparameter und Body-Mass-Index (Abk.: BMI)

Die Erhebung der Vitalparameter (Blutdruck, Puls) und die Durchführung des 12-Kanal-EKGs erfolgte am ersten Visitentag, nachdem der Patient 10 Minuten lang gelegen hatte. Das mit dem Gerät ELI 150® (Firma Mortara Instrument GmbH, Essen, Deutschland) angefertigte Elektrokardiogramm wurde von einem Arzt des Pneumologischen Forschungsinstituts am Krankenhaus Großhansdorf befundet.

Der Radialispuls wurde über 15 Sekunden lang ausgezählt und das Ergebnis mit dem Faktor 4 multipliziert. Der arterielle Blutdruck wurde nach Riva Rocci am linken Oberarm mit einer Blutdruckmanschette (Welch Allyn Standard™ Welch Allyn GmbH & Co. KG, Jungingen, Deutschland) am liegenden Patienten gemessen.

Gewogen und gemessen wurden die Patienten zum Anfang der Visite. Der Body-Mass-Index wurde errechnet als Masse in kg dividiert durch das Quadrat der Größe in m².

2.3.3 Bioimpedanzmessung:

An der Visite V1 wurde bei den Patienten die Bestimmung der Fett-freien Masse mittels nichtinvasiver Impedanzmessung (Impedanzanalysegerät Nutriguard-M®, Firma Data Input GmbH, Darmstadt) vorgenommen.

Die Fett-freie Masse setzt sich aus Wasser, Knochen, Membranen, Bändern und der Muskulatur zusammen. Zu 60-80% besteht die Fett-freie Masse aus Muskeln. In den meisten Studien wird somit die Fett-freie Masse als Surrogat der Muskelmasse angesehen. Vor der Durchführung wurde darauf geachtet, dass die Studienteilnehmer keinen Aszitis oder ausgeprägte Unterschenkelödeme aufwiesen, weil dies zu verfälschten Ergebnissen geführt hätte. Zur Messung lagen die Patienten mindestens zehn Minuten in Rückenlage mit 45° angewinkelten Beinen und in 30° Abduktionsstellung liegenden Armen auf einer Liege. Die Gelelektroden wurden nach vorheriger

Desinfektion der Haut in einem mindestens fünf cm betragenden Abstand auf der rechten Hand und dem rechten Fuß angebracht.

Um die Entwicklung der Fett-freien Masse zu beobachten und die Vergleichbarkeit zwischen den Studienteilnehmern herzustellen, wurde der Fett-freie Masse Index berechnet. Der Fett-freie Masse Index (Abk.: FFMI) ist ein Wert, der aus dem prozentualen Anteil des Körperfetts f in Prozent, der Größe l in Metern und dem Gewicht m in kg errechnet wird. Die Fett-freie Masse wird analog dem Body-Mass-Index berechnet, indem die Fett-freie Masse in Bezug zur Körperoberfläche gesetzt wird.

Das Körpergewicht ohne Fettanteil beträgt:

$$m_0 = m - \frac{f}{100} * m$$

Der Fett-freie Masse Index berechnet sich dann aus:

$$FFMI = \frac{m_0}{l^2} + 6,3 \frac{kg}{m^3} (1,8 - l)$$

Von Mangelernährung (engl. „nutritional depletion“) bei COPD spricht man, wenn bei weiblichen Patienten der FFMI unter $16,4 \text{ kg/m}^2$, bei männlichen Patienten unter $17,1 \text{ kg/m}^2$ liegt (Vermeeren et al. 2006).

2.3.4 Lungenfunktion

Vor Messung der Lungenfunktion wurden die Einhaltung der Washout-Zeiten abgefragt. Über die Washout-Zeiten der Untersuchung wurden die Patienten telefonisch vor der Visite V1 instruiert. Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (engl. „long acting β -agonists“ Abk.:LABA), langwirksame Anticholinergika (engl. „long acting muscarinic antagonist“ Abk.:LAMA) und inhalative Kortikosteroide (engl. „inhaled corticosteroids“ Abk.:ICS) durften zuletzt 12 Stunden vor den lungenfunktionsanalytischen Messungen inhaliert werden. Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (engl. „short acting β -agonists“ Abk.:SABA) und kurzwirksame Anticholinergika (engl. „short acting

muscarinic antagonist“ Abk.:SAMA) durften zuletzt 6 Stunden vor der Visite eingenommen werden.

Die Lungenfunktion wurde durchgeführt an einem Lungenfunktionsgerät bestehend aus einem Spirometer und einem Bodyplethysmographen mit Messeinheit zur Diffusionskapazitätsbestimmung. Die Lungenfunktionsmessungen wurden an Visite V1 in einem computerisierten und täglich geeichten Ganzkörperplethysmographen (Masterlab, Viasys, Würzburg, Deutschland) durchgeführt.

Die forcierte Spirometrie

Die forcierte Spirometrie wurde gemäß Leitlinie der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaft (ATS/ERS Guidelines, ATS: „American Thoracic Society „; ERS: „European Respiratory Society“) durchgeführt (Miller et al. 2005).

Die gemessenen Parameter in der forcierten Spirometrie umfassten das forcierte expiratorische Volumen in der ersten Sekunde (FEV_{1.0}) und die forcierte Vitalkapazität (FVC). Die Messung erfolgte nach standardisierten Kriterien am ausgeruhten, bequem aufrecht sitzenden Patienten. Es wurden stets mindestens drei Versuche durchgeführt und das jeweils beste Ergebnis für die Studie ausgewertet. Bei diesen drei Versuchen war darauf zu achten, dass die jeweiligen FEV_{1.0} und FVC Werte nicht > 150 ml voneinander abwichen. Bei mangelnder Reproduzierbarkeit wurden maximal acht Versuche unternommen. Nach der Messung erhielten die Patienten 4 Hub Sultanol (Wirkstoff Salbutamol 400µg). Eine halbe Stunde später wurden erneut drei akzeptable und reproduzierbare spirometrische Messungen durchgeführt. Zur Klassifizierung nach GOLD wurde der höchste FEV_{1.0} Wert nach Gabe des Bronchodilatators ausgewertet.

Ganzkörperplethysmographie zur Bestimmung der Lungenvolumina mit verbundener Ruhespirometrie

Die Manöver zur Messung der Lungenvolumina wurden gemäß ATS/ERS Guidelines durchgeführt (Wanger et al. 2005). In der Plethysmographie wurden die totale Lungenkapazität (TLC), das intrathorakale

Gasvolumen (ITGV), das Residualvolumen (RV), der spezifische effektive Atemwegswiderstand sR_{eff} und der Atemwegwiderstand R_{eff} bestimmt. Die Messung erfolgte analog der Spirometrie nach standardisierten Kriterien am ausgeruhten, bequem aufrecht sitzenden Patienten. Analog zu der forcierten Messung mussten die Studienteilnehmer mindestens drei Manöver durchführen. Nach der Gabe von 400 µg Salbutamol wurde die Bestimmung der Atemvolumina wiederholt. Die Sollwerte der Atemvolumina wurden anhand der Sollwerte „European Community for Steel and Coal“ Richtlinien berechnet (Cotes et al. 1993).

Die Atemmanöver wurden dem Patienten vor der Messung genau erklärt. Während der Untersuchung wurden die Patienten ständig motiviert, um die Untersuchung in der korrekten Form durchzuführen. Für unsere Auswertungen haben wir die Mittelwerte aus den akzeptablen Messungen genommen.

Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid

Die Diffusionskapazität wurde bei der Follow-up Untersuchung einmalig in dem Ganzkörperplethysmographen (Masterlab®, Viasys, Würzburg, Deutschland) mit einem Messgerät zur Diffusionskapazität vor der Broncholyse im Anschluss der ersten spirometrischen Messungen und Bodyplethysmographien bestimmt. Bei der Single-Breath-Methode atmet der Patient ein Gasgemisch mit definiertem He- und CO-Gehalt ein (Macintyre et al. 2005). Die Patienten wurden angewiesen, maximal auszuatmen. Der maximalen Expiration folgte eine maximale Inspiration. Beim kurzen Luftanhalten von 10 Sekunden verteilte sich das eingeatmete Gasgemisch in der Lunge, und das Kohlenmonoxid diffundierte über die Kapillaren ins Blut. Bei der anschließenden Ausatmung wurde von dem Messgerät nach Verwerfung des Totraumvolumens das Alveolargas gesammelt und die He- und CO-Konzentration bestimmt.

2.3.5 6-Minuten-Gehtest

Die körperliche Leistungsfähigkeit wurde anhand des 6-Minuten-Gehtestes ermittelt. Im 6-Minuten-Gehtest wird die Gehstrecke bestimmt, die ein Patient innerhalb von sechs Minuten im selbstgewähltem Tempo zurücklegt. Die Patienten wurden vor Anfang des 6-Minuten-Gehtestes gebeten, ihre subjektive Luftnot anhand der Borg-Skala einzuschätzen.

Der Gehtest wurde auf einem langen ebenen Korridor des Krankenhauses Großhansdorf in einem vorher metrisch gemessenen und gekennzeichneten Bereich durchgeführt. Der 6-Minuten-Gehtest wurde nach internationalen Richtlinien auf einem 30 Meter langen Korridor durchgeführt (ATS Committee 2002). Die Sauerstoffsättigung wurde mittels eines Pulsoxymeters (Nellcor® NPB-40, Handheld Pulse Oximeter, Mallinckrodt, Hazelwood, MO, USA) überwacht. Die Patienten gingen sechs Minuten in einem von ihnen bestimmten Tempo. Nach diesen sechs Minuten wurde die Wegstrecke ermittelt und erneut die subjektive Luftnot anhand der Borg-Skala eingeschätzt.

2.3.6 Bestimmung der Handmuskelkraft

Die Handmuskelstärke wurde mittels Jamar Hydraulic Hand Dynamometer (Lafayette Instrument Company, Lafayette, IN 47903 USA) bestimmt. Der Studienteilnehmer wurde gebeten, den Arm in angewinkelter 90° Stellung am Körper zu halten. Der Patient wurde aufgefordert, gegen einen starren Widerstand zu drücken, als wolle er die Hand zu einer Faust schließen. Die Kraft, die er mit der einzelnen Hand mobilisieren konnte, wurde in kPa bzw. Newton gemessen. Die Kraft der Hände ist als repräsentativer Wert für die individuelle Muskelkraft messbar (Robles et al. 2011). Mit jeder Hand wurden drei Versuche durchgeführt und der Mittelwert gebildet. Der Patient durfte bei der Messung die Extremität nicht abstützen oder die andere Hand zur Hilfe nehmen. Der Normbereich variiert nach Alter und Geschlecht.

2.3.7 Knöchel-Arm-Index

Der Knöchel-Arm-Index wurde am seit mindestens zehn Minuten liegenden Patienten bestimmt. Die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index erfolgte mit einer Dopplerstiftsonde (Minidop ES 100 VX, Hadeco®, Kawasaki, Japan). Am Unterschenkel wurde im Liegen eine Druckmanschette angelegt und der Blutdruck der beiden Fußarterien Arteria dorsalis pedis und der Arteria tibialis posterior bestimmt. Zusätzlich wurden die systolischen Werte für die Arteria brachialis beider Arme bestimmt. Der rechte beziehungsweise linke Index errechnete sich als Quotient aus den rechten beziehungsweise linken Fußpulsdrücken geteilt durch den Mittelwert der systolischen Oberarmdrücke. Ein Index unterhalb von 0,9 gilt als Hinweis auf eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (Abk.: pAVK) (McDermott et al. 2005). Ein Index unterhalb von 0,7 spricht für höhergradige Gefäßveränderungen.

Bei bisher kardiovaskulär gesunden Probanden steigert sowohl ein zu niedriger Knöchel-Arm-Index (<1.00) als auch ein zu hoher Knöchel-Arm-Index (>1.4) das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses signifikant (Criqui et al. 2010).

2.4 Messung der körperlichen Aktivität

Die tägliche körperliche Aktivität unserer Patienten wurde mit dem SenseWear® Pro₃ Armband (Body Media, Inc., Pittsburgh, USA) gemessen. Die Messung wurde mit dem SenseWear® Pro₃ Armband gemäß der Methode von Watz und Kollegen durchgeführt (Watz et al. 2009).

Das Armband beinhaltet multiple Sensoren zur Aktivitätsbestimmung. Zum einen enthält es einen Accelerometer, der die Beschleunigung in zwei Dimensionen misst. Mit der Aufzeichnung der Beschleunigung gelingt es, Bewegungsmuster zu identifizieren. Anhand der Bewegungsmuster werden mit Hilfe eines, nur dem Hersteller bekannten, Algorithmus Schritte erkannt und quantifiziert. In einer früheren Arbeit hat die Arbeitsgruppe aus Großhansdorf zeigen können, dass Schritte gemessen mit dem SenseWear® Pro₃ Armband sehr gut mit sogenannten „vector magnitude units“ eines anderen

dreidimensionalen Accelerometers korrelieren (Watz et al. 2008). Des Weiteren beinhaltet das Armband Sensoren zur Messung der Hauttemperatur, der körpernahen Temperatur, des Wärmeflusses und der galvanischen Hautleitfähigkeit (Salzproduktion bzw. Schweißgehalt). Mit Hilfe dieser Sensoren kann das SenseWear® Pro₃ Armband den Energieverbrauch, die Dauer der körperlichen Aktivität und das körperlichen Aktivitätsniveau bestimmen. Zwei voneinander unabhängige Arbeitsgruppen haben zeigen können, dass der Energieverbrauch von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit dem SenseWear® Pro₃ Armband zuverlässig abgebildet werden kann (Patel et al. 2007, Hill et al. 2010).

Das Armband wurde den Patienten im Anschluss an die Visite V1 im Studienzentrum angelegt. Vor der Anlage wurde das Armband gemäß Herstellerangaben konfiguriert. Die Patienten wurden darüber aufgeklärt, dass das SenseWear® Pro₃ Armband von diesem Zeitpunkt an für sieben Tage kontinuierlich getragen werden sollte und nur zum Waschen, Duschen oder Baden abgenommen werden darf. Die Patienten wurden unterwiesen, dass das SenseWear Pro Armband ausschließlich am rechten Oberarm über dem Trizeps getragen wird. Es war sehr wichtig, die Patienten über die Notwendigkeit einer nahezu vollständigen Tragedauer (>23 h/d) aufzuklären. Das Gerät sollte maximal eine Stunde pro Tag abgelegt werden, um eine verlässliche Messung der körperlichen Aktivität im häuslichen Umfeld zu gewährleisten (Watz et al. 2008, Watz et al. 2009). Ein Tag wurde immer von 0:00 Uhr bis 24:00 Uhr definiert. Die Daten der Visitentage V1 und V2 wurden nicht für die Berechnung des täglichen körperlichen Aktivitätsniveaus berücksichtigt. Erstens wären die Messungen an V1 und V2 durch Anlage/Abgabe des Armbandes um die Mittagszeit unvollständig und zweitens hätte die durch den Besuch im Pneumologischen Forschungsinstitut künstlich herbeigeführte Aktivität die Ergebnisse fälschlich positiv beeinflussen können. Dies bedeutet, dass zwischen dem ersten und dem letzten Tag, sechs Tage mit jeweils über 23h Aufzeichnung zur Auswertung zur Verfügung standen. In diesen sechs Tagen waren bei einer Mehrzahl der Studienteilnehmer vier Werktage und die beiden Wochenendtage enthalten.

Bei Visite 2 wurde das Armband im Pneumologischen Forschungsinstitut abgenommen und ausgelesen. Es wurde überprüft, ob die Aufzeichnungen vollständig waren und das Armband über sechs Tage mindestens 23 Stunden am Tag getragen worden war. Eine Auswertung von fünf vollständigen Tagen liefert ein repräsentatives Ergebnis (Watz et al. 2009). Bei völlig inaktiven Patienten liefert auch eine Tragedauer von drei vollständigen Tagen ein repräsentatives Ergebnis der täglichen körperlichen Aktivität (Watz et al. 2009).

Die Auswertung der Daten mit Hilfe der, vom Hersteller zur Verfügung gestellten, SenseWear® Professional Software (Body Media, Inc., Pittsburgh, USA) durchgeführt. Mit der Software wurde ein Protokoll für den erwünschten Zeitraum erstellt. Aus diesem Protokoll wurden Ruhe- und Schlafenszeiten sichtbar, die von dem Armband aufgezeichnet werden. Die Evaluation der Schlafzeiten war wichtig, um den Grundumsatz zu ermitteln (Watz et al. 2009). Der Grundumsatz entspricht dem Umsatz, welchen der Körper in vollständiger Ruhe zur Aufrechterhaltung der Organfunktionen braucht. Der Grundumsatz ist abhängig vom Alter, Geschlecht, Größe, Körperzusammensetzung, Hormonlage und Medikation. Der Grundumsatz entspricht in etwa dem Energieverbrauch im Schlaf (Hunter et al. 2006). Es wurde der Schlafrhythmus der Patienten in der aufgezeichneten Woche von uns analysiert und nur der Energieumsatz der Schlafstunden berechnet. Der Schlafumsatz wurde somit als Surrogat des Grundumsatzes genommen (Hunter et al. 2006).

Um die Aktivität zu klassifizieren wurde das körperlichen Aktivitätsniveaus (engl „physical activity level“ Abk.: PAL) bestimmt. Der „physical activity level“ entspricht dem gesamten täglichen Energieverbrauch im Verhältnis zum Grundumsatz (Manini et al. 2006). In unserer Follow-up Untersuchung bildet der Aktivitätslevel einen wichtigen Parameter bei der Bestimmung und Entwicklung der täglichen körperlichen Aktivität der Patienten. Der gesamte Tagesenergieumsatz der Patienten wurde gemessen und ein durchschnittlicher täglicher Energieverbrauch ermittelt. Der gesamte tägliche Energieumsatz (engl „total daily energy expenditure“ Abk.:TDEE) beschreibt die gesamte Anzahl der Kalorien, die der Körper täglich verbrennt.

Um das „physical activity level“ zu ermitteln, musste der gesamte tägliche Energieumsatz durch den Grundumsatz dividiert werden (Hunter et al. 2006, Watz et al. 2008). Auf diese Weise wird auch die Bestimmung des Aktivitätsbezogenen Energieumsatzes möglich, die die Patienten durch körperlich Aktivität täglich verbraucht haben (engl. „activity-related energy expenditure“ Abk.: AEE).

Unser Patientenkollektiv wurde in drei Aktivitätsgruppen unterteilt. Alle Patienten mit einem durchschnittlichen PAL > 1.70 wurden als körperlich aktiv eingestuft und gehören damit zur „aktiven“ Gruppe (Manini et al. 2006). Diese Gruppe verbraucht 70% ihres Gesamtenergieumsatzes durch körperliche Aktivität. Die Studienteilnehmer mit einem Aktivitätsniveau von 1.40-1.69 galten als moderat aktiv (Manini et al. 2006). Die Studienteilnehmer mit einem PAL unter 1.40 wurden zu den Inaktiven gezählt (Black et al. 1996). Personen, die ausschließlich sitzen oder liegen, haben ein körperliches Aktivitätsniveau von 1.2 (Black et al. 1996).

Parameter zur Bestimmung der körperlichen Aktivität in der vorliegenden Arbeit waren der „physical activity level“, Energieumsatz durch körperliche Aktivität und die getätigten Schritte pro Tag.

3. Ergebnisse/Auswertung

3.1 Demographie

Unsere Kohorte umfasste 163 Studienteilnehmer. Zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung waren die Patienten im Durchschnitt 66,4 (Standardabweichung: $\pm 6,3$) Jahre alt. Die Ausgangsuntersuchung lag im Median 2,8 Jahre (im Bereich von 1,8 bis 3,5 Jahre) zurück. In der Kohorte von 163 Patienten lag der Männeranteil mit 121 Teilnehmern bei 74,2% (Tabelle 1).

2006 waren noch 73 untersuchte Patienten Raucher, was einem Anteil von 45% entsprach. Bei der Follow-up Untersuchung betrug der Anteil der Raucher 38,6% und war somit auf 63 Patienten zurückgegangen. Die durchschnittlich gerauchten Packungsjahre stiegen von 52,8 im Jahre 2006 auf 54 Packungsjahre im Jahr 2008/2009. Der durchschnittliche BMI war von 26,6kg/m² auf 26,2kg/m² gesunken (P= 0.007).

Tabelle 1. Demographie des Patientenkollektives bei der Ausgangsuntersuchung und Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später; Die Daten zeigen n (%) oder arithmetischer Mittelwert (Abk.:MW) mit Standardabweichung (Abk.:SD)

	Ausgangsuntersuchung	Follow-up
Anzahl der Studienteilnehmer	163	163
Anteil der Männer, n (%)	121 (74.2)	121 (74.2)
Alter in Jahren, MW (SD)	63.3 (6.3)	66.4 (6.19)
Raucher, n (%)	73 (45)	63 (39)
Packungsjahre , MW (SD)	52.8 (25.2)	54.0 (25.7)
Body Mass Index, kg/m², MW (SD)	26.6 (4.9)	26.2 (5.1)

3.2. Lungenfunktion

In der Auswertung der Follow-up Daten zeigte sich eine Zunahme der Atemwegsobstruktion des Gesamtkollektives. Der durchschnittliche FEV_{1,0}-Wert in Litern betrug 2006 1,92 Liter (l). Bezogen auf die Sollwerte erreichte das Kollektiv damals 64,8% des Solls. Bei der Folgeuntersuchung hatte sich das Gesamtkollektiv signifikant verschlechtert. Der FEV_{1,0}-Wert war im Durchschnitt um 160 ml auf 1,76 l abgefallen (P<0,001). Somit wurde im Durchschnitt nur noch 60,8% des Sollwertes erreicht (P<0,001). Der Verlust an FEV_{1,0} pro Jahr betrug 57 ml (Tabelle 2).

Im Jahre 2006 waren 30 Patienten im GOLD Stadium I, 51 Patienten im GOLD Stadium II, 29 Patienten im GOLD III und 27 im GOLD Stadium IV. Als Kontrollgruppe waren 26 Patienten an chronischer Bronchitis erkrankt. Neun Patienten mit chronischer Bronchitis ohne lungenfunktionelle Einschränkung in der Ausgangsuntersuchung wiesen im Jahre 2008/2009 eine fixierte Atemwegsobstruktion auf und wurden anhand des Schweregrades nach GOLD klassifiziert. 2009 erfüllten noch 27 Patienten die Kriterien der leichten Atemwegsobstruktion. Das GOLD Stadium II blieb mit 52 anstatt 51 Patienten von der Anzahl der Patienten fast identisch. Dem Stadium III der GOLD Klassifikation wurden 2008/2009 27 Patienten zugeordnet. Bezüglich der Einteilung der Patienten nach den Schweregraden der Lungenerkrankung waren im GOLD Stadium IV die größten Veränderungen zu beobachten. Von ursprünglich 27 Patienten im Jahre 2006 vergrößerte sich der Anteil auf 40 Patienten und wuchs somit auf 24% an (Abbildung 3a, 3b).

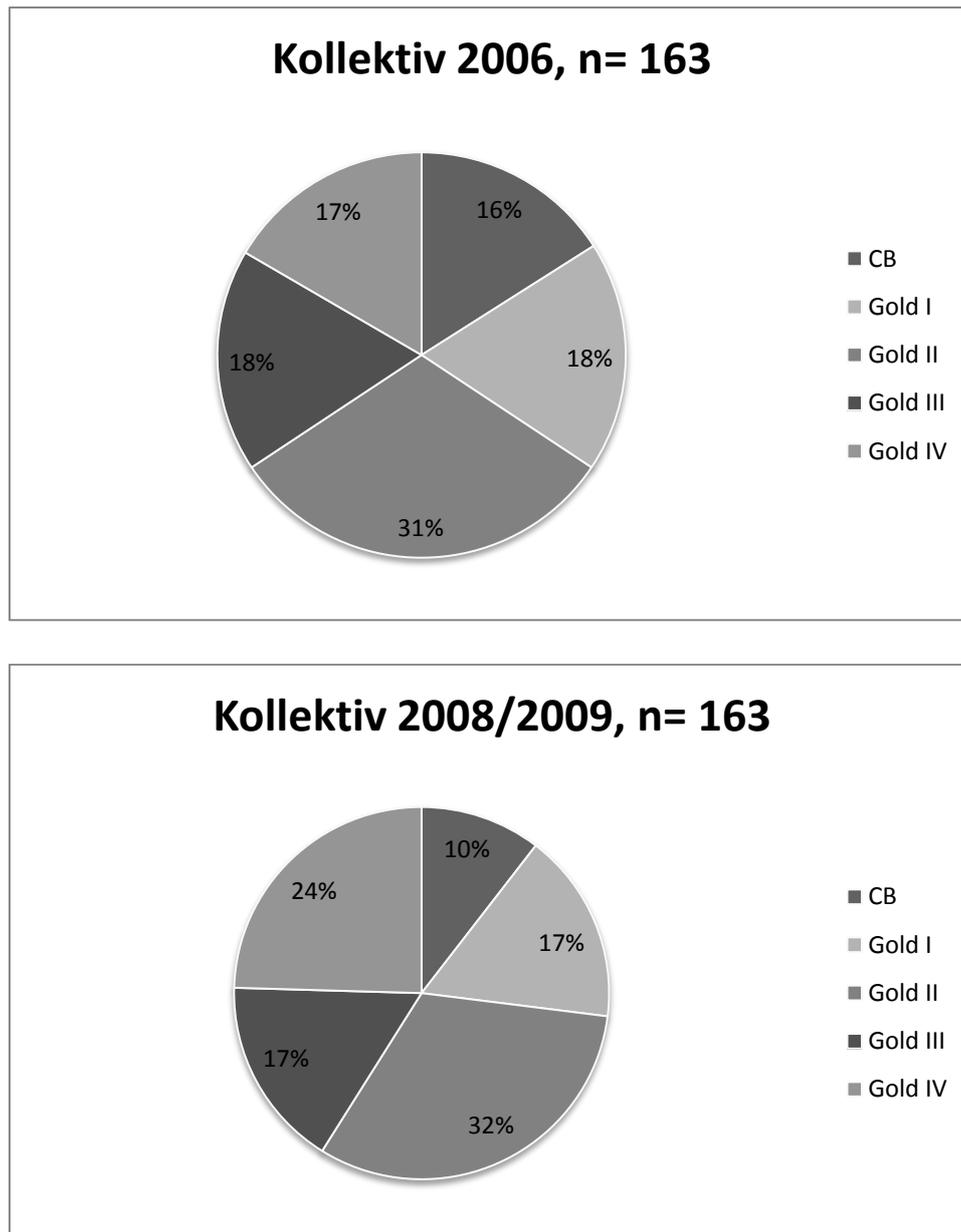


Abbildung 3a,b. a: Klassifizierung der Studienteilnehmer nach GOLD im Jahre 2006. CB: chronische Bronchitis, GOLD: "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease" b: Klassifizierung der Studienteilnehmer nach GOLD im Jahre 2008/2009. CB: chronische Bronchitis, GOLD: "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease"

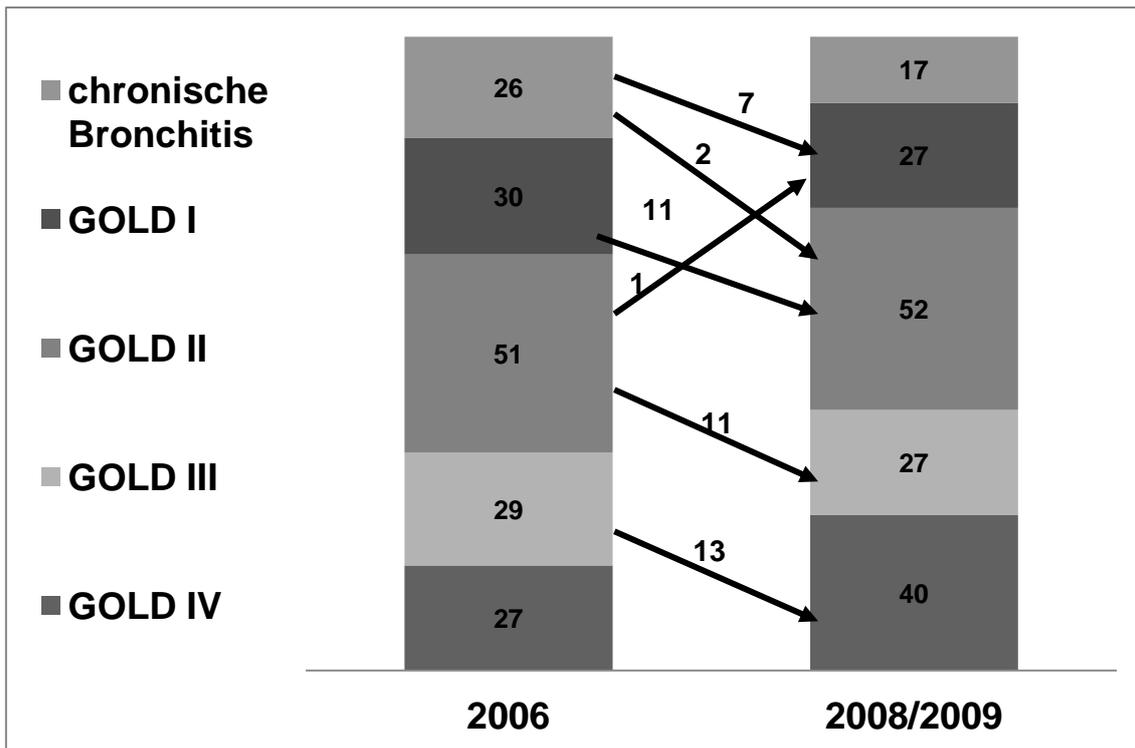


Abbildung 4.: Entwicklung der Patienten in der GOLD Klassifikation

Auch die forcierte Vitalkapazität (FVC) der Studienteilnehmer verringerte sich im Beobachtungszeitraum. 2006 betrug die FVC des Kollektivs im Durchschnitt noch 3,58 l. In der Follow-up Untersuchung betrug die FVC durchschnittlich nur 3,23 l. Damit gingen den Patienten jährlich 125 ml FVC verloren (Abbildung 5), was einer relativen Abnahme um 9,8% entsprach.

Das durchschnittliche intrathorakale Gasvolumen (ITGV) nahm im Rahmen der Lungenerkrankung im Untersuchungszeitraum um durchschnittlich 200 ml zu. Damit ergab sich eine jährliche Zunahme von 71,4 ml. Bezogen auf die Sollwerte betrug das ITGV der Patienten bei der Ausgangsuntersuchung 138,8% des Solls. Bei der Follow-up Untersuchung wiesen die Patienten 146% des Sollwertes auf (Tabelle 2). Das Residualvolumen (RV) der Lunge nahm in dem Beobachtungszeitraum bei den Patienten durchschnittlich um 370 ml zu. Von 3,57 l bei der Ausgangsuntersuchung 2006 nahm es auf 3,94 l zu. Das ergibt eine jährliche Zunahme von 132 ml. 2008/2009 erreichte unser Studienkollektiv 165,5% des Sollwertes (Abbildung 6). Die Diffusionskapazität der Lunge nahm im Beobachtungszeitraum ab. In der Untersuchung 2006 verfügte jeder Studienteilnehmer durchschnittlich über 5,41 mmol/min/kPa

Diffusionskapazität. Dieser Wert entsprach 61,6% vom Sollwert Lungengesunder. Nach 2,8 Jahren betrug die Diffusionskapazität im Durchschnitt 4,71 mmol/min/kPa, was einem Sollwert von 53,9% entsprach (Tabelle 2).

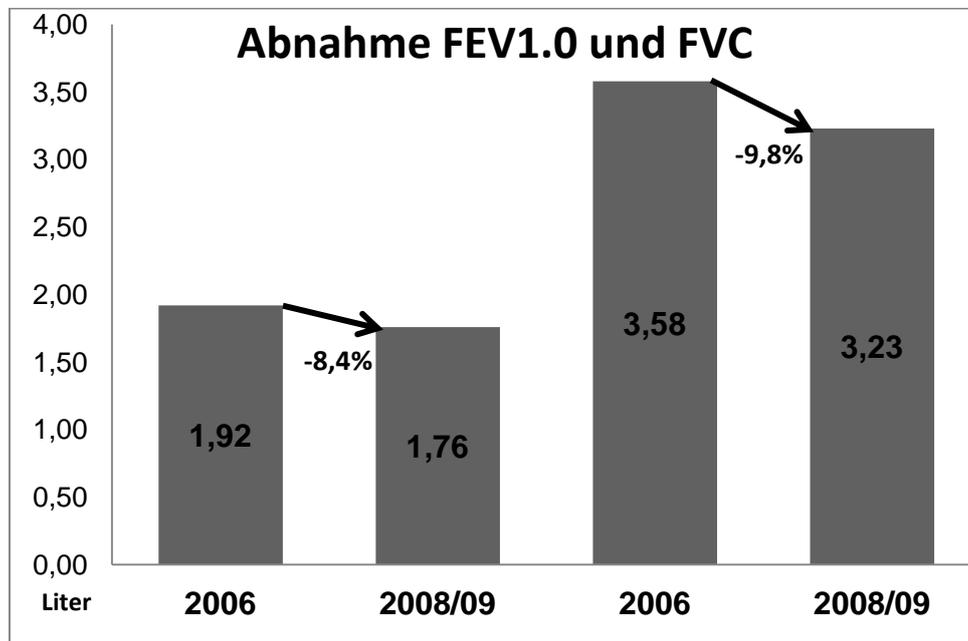


Abbildung 5.: Abnahme des forcierten expiratorischen Volumens der ersten Sekunde (FEV1.0) und der Forcierten Vitalkapazität (FVC) angegeben in Litern

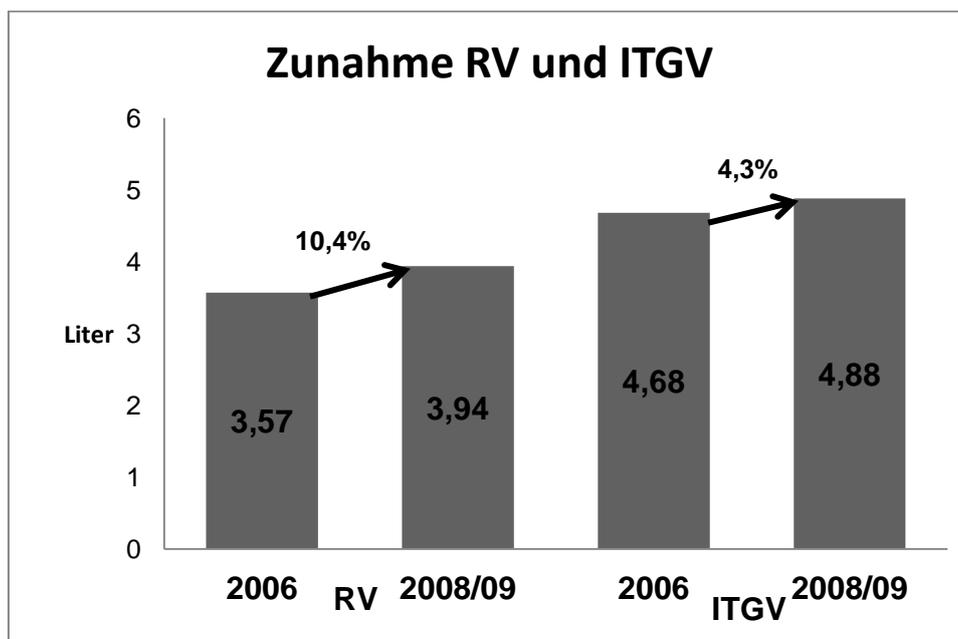


Abbildung 6.: Zunahme des Residualvolumens (RV) und des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) angegeben in Litern

Tabelle 2.. Entwicklung der Lungenfunktion des Patientenkollektives bei der Ausgangsuntersuchung und bei Follow-up Untersuchung nach 2,8 Jahren; Die Daten zeigen n (%) oder arithmetischer Mittelwert (Abk.:MW) mit Standardabweichung (Abk.:SD); *Die Signifikanzen wurden mit dem gepaarten t-Test ermittelt.

	Ausgangs- untersuchung n=163	Follow-up n=163	P Wert*
FEV _{1.0} (%), MW (SD)	64.8 (25.0)	60.8 (26.5)	<0.001
FEV _{1.0} (l), MW (SD)	1.92 (0.84)	1.76 (0.85)	<0.001
FVC (l), MW (SD)	3.58 (0.99)	3.23 (1.07)	0.0025
ITGV I, MW (SD)	4.68 (1.31)	4.88 (1.28)	0.1642
ITGV pred (SD)	138.8 (38.85)	146 (38.29)	<0.001
IC/TLC MW (SD)	36.8 (10.65)	32.8 (10.83)	<0.001
RV/TLC MW (SD)	0.49 (0.106)	0.54 (0.12)	<0.001
Diffusion (mmol/min/kPa) MW (SD)	5.41 (2.04)	4.71 (2.0)	<0.001
Diffusion (%)	61.6	53.9	<0.001
RV I, MW (SD)	3.57 (1.09)	3.94 (1.22)	0.0041
RV pred % (SD)	152.5 (47)	165.5 (50.8)	0.0170

3.3 Entwicklung der körperlichen Aktivität

In der Auswertung zeigte sich eine signifikante Abnahme des durchschnittlichen „physical activity level“ von 1.57 (± 0.28) auf 1.48 (± 0.25) ($P < 0.001$) (Tabelle 3). Dies bedeutet, dass im Jahre 2006 noch 57% des gesamten Energieumsatzes durch körperliche Aktivität erzielt wurde, wogegen 2009 die körperliche Aktivität bei der Follow-up Untersuchung nur noch 47% des gesamten Energieumsatzes ausmachte. Jedes Jahr nahm der „physical activity level“ des Kollektivs um 0,03 ab (Tabelle 3). Damit verbunden nahm der durch körperliche Aktivität hervorgerufene Energieverbrauch ab. Er sank im Durchschnitt um 161 kcal von 973 kcal auf 812 kcal. Damit betrug der jährliche Verlust des durch körperliche Aktivität hervorgerufenen täglichen Energieverbrauchs 57 kcal im Jahr. Diese Abnahme war statistisch signifikant ($P < 0,001$).

Der gesamte tägliche Energieverbrauch reduzierte sich ebenfalls. Im Jahre 2006 hatte das Studienkollektiv einen Gesamtverbrauch von 2708 (± 590) kcal täglich. Drei Jahre später hatte es sich um 190 kcal auf 2518 (± 536) kcal reduziert. Auch diese Entwicklung war statistisch signifikant ($P < 0.001$). Der Aktivitätsparameter „Schritte pro Tag“ hatte sich bei den Studienteilnehmern signifikant reduziert. 2006 tätigte jeder Patient noch 6822 (± 3786) Schritte täglich. 2,8 Jahre später wurden durchschnittlich nur noch 5685 (± 3546) Schritte pro Tag gemessen. Neben dem signifikanten absoluten Schrittverlust von 1137 Schritten ergab sich somit ein jährlicher Schrittverlust von 406 Schritten pro Tag (Tabelle 3).

Tabelle 3. Entwicklung der Aktivitätsparameter bei der Ausgangsuntersuchung und Follow-up Untersuchung 2,8 Jahren später ; Die Daten zeigen n (%) oder arithmetischer Mittelwert (Abk.:MW) mit Standardabweichung (Abk.:SD) ; *Die Signifikanzen wurden mit dem gepaarten t-Test ermittelt.

	Ausgangs- untersuchung n=163	Follow-up n=163	P Wert*
„physical activity level“, MW (SD)	1.57 (0.28)	1.48 (0.25)	<0.001
Gesamtenergieumsatz pro Tag, MW (SD)	2708 (590)	2518 (536)	<0.001
Schritte pro Tag, MW (SD)	6822 (3786)	5685 (3546)	<0.001

Betrachtet wurde die Verteilung des „physical activity level“ nach Schweregrad der Lungenerkrankung. In der Auswertung zeigte sich, dass sich die körperliche Aktivität bezogen auf den „physical activity level“ in allen GOLD Stadien verringerte. Auch bei den Patienten mit chronischer Bronchitis zeigte sich eine Abnahme des „physical activity level“ im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung (Abbildung 7).

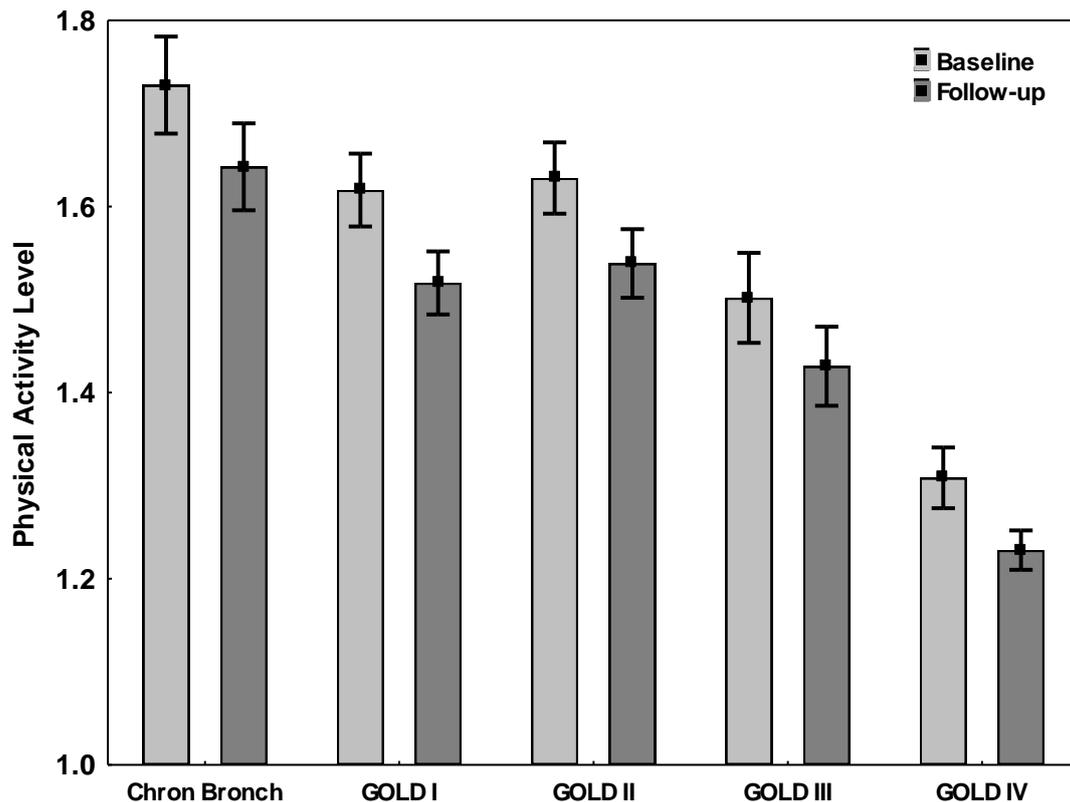


Abbildung 7. Entwicklung des „physical activity level“ in den einzelnen GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) Stadien bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später. Die statistische Signifikanz betrug im GOLD Stadium I: 0.021 ($P=0.021$), im Gold Stadium II: 0.007 ($P=0.007$), im GOLD Stadium III: 0.037 ($P=0.037$) und im GOLD Stadium IV: 0.002 ($P=0.002$). Bei den Patienten mit chronischer Bronchitis keine Signifikanz (P Wert: 0.204).

In allen Stadien der Lungenerkrankung ging ungefähr der gleiche Anteil an Energieverbrauch durch körperliche Aktivität verloren. Die Abnahme des „physical activity level“ pro Tag innerhalb des 2,8-jährigen Untersuchungszeitraumes war in den vier GOLD Stadien statistisch signifikant (Abbildung 7).

Einhergehend mit der Reduktion des Aktivitätsniveaus ließ sich auch eine Reduktion der täglich getätigten Schritte in den einzelnen GOLD Stadien beobachten (Abbildung 8).

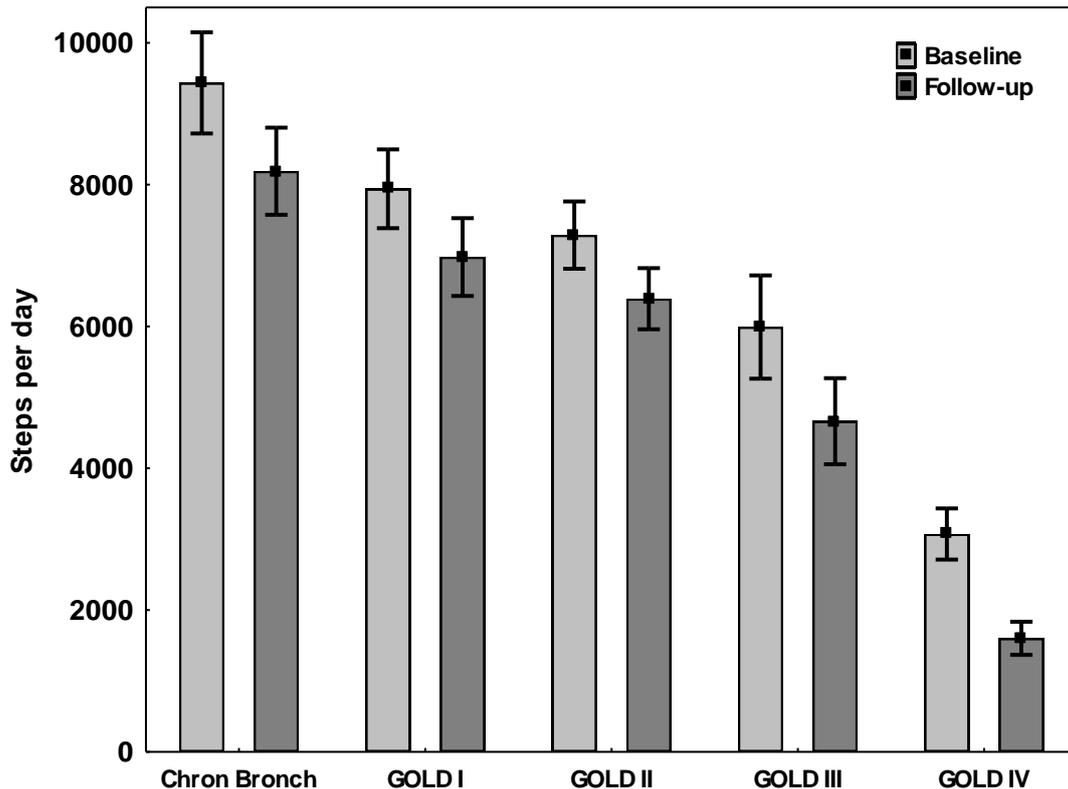


Abbildung 8. Entwicklung der getätigten Schritte pro Tag (Steps per day) in den einzelnen GOLD(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) Stadien bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2.8 Jahre später. Die statistische Signifikanz betrug im GOLD Stadium I: 0.017 ($P=0.017$), im Gold Stadium II: 0.001 ($P=0.001$), im GOLD Stadium III: 0.009 ($P=0.009$) und im GOLD Stadium IV: <0.001 ($P<0.001$). Bei den Patienten mit chronischer Bronchitis zeigte sich keine signifikante Abnahme der getätigten Schritte pro Tag ($P= 0.091$).

Aus Abbildung 8 ist ersichtlich, dass die Patienten mit sehr schwerer COPD im Durchschnitt nur noch 1700 Schritte pro Tag tätigten. Bei der Ausgangsuntersuchung waren es noch durchschnittlich 1200 Schritte mehr pro Tag. Auch in den anderen Krankheitsstadien zeigte sich eine massive Abnahme der getätigten Schritte pro Tag. Ebenso wie bei dem „physical activity level“ zeigte sich in allen Stadien der Lungenerkrankung ein ähnlicher Verlust der Schrittzahl. Relativ gesehen hatten jedoch die Patienten mit schwerer COPD die stärkste Reduktion.

Betrachtet wurde auch die Verteilung der Aktivitätsniveaus in den einzelnen Schweregraden, wobei die Stadien GOLD I+II sowie GOLD III+IV zusammengefasst wurden (Abbildung 9).

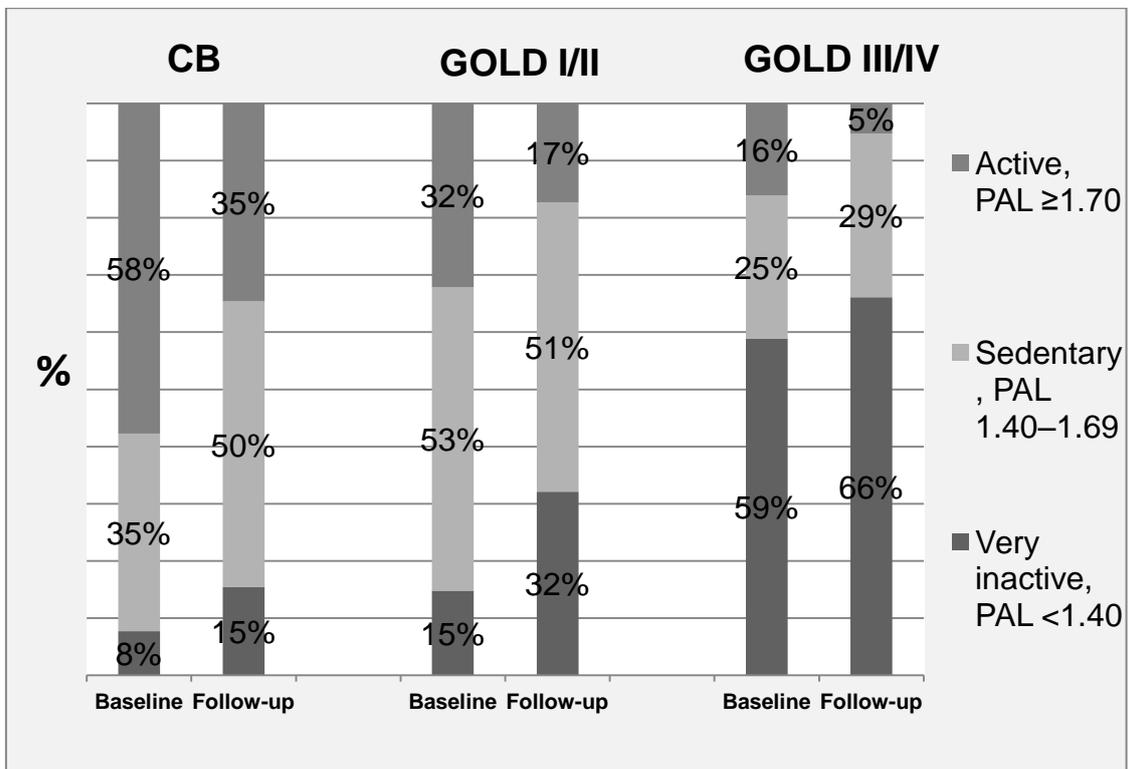


Abbildung 9.: Prozentualer Anteil der Aktivitätsniveaus bezogen auf den „physical activity level“ (PAL) in den verschiedenen Schweregraden der Lungenerkrankung bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später.

Hier zeigte sich, dass in allen drei Gruppen der Patientenanteil der aktiven Studienteilnehmer abnahm. In der Gruppe der chronischen Bronchitiker hatte sich der Anteil der Patienten mit aktivem Lebensstil um 40% verringert. In der Patientengruppe mit leichter bis mittelgradiger COPD verdoppelte sich der Anteil der Personen mit inaktivem Lebensstil. Im Gegenzug reduziert sich der Anteil der aktiven Patienten fast um die Hälfte. Unter den Patienten mit schwerer bis sehr schwerer COPD hatten zwei Drittel der Patienten einen inaktiven Lebensstil. Nur 5% aus diesem Kollektiv setzen noch über 70% ihres Energieumsatzes mit körperlicher Aktivität um. 2,8 Jahre zuvor waren es noch 16%.

Die Abbildung 10 mit den drei Aktivitätsparametern: Schritte pro Tag, „physical activity level“ und täglicher Energieumsatz durch körperliche Aktivität zeigt die relative Abnahme der Parameter in den verschiedenen GOLD Stadien in dem 2,8 jährigen Beobachtungszeitraum. In allen Stadien der Lungenerkrankung hat bei allen drei Aktivitätsparametern ein relativer Verlust stattgefunden. Bei den Patienten mit chronischer Bronchitis sowie bei Patienten mit milder und moderater COPD bewegen sich die relativen Verluste im Bereich von 10-16% des Ausgangswertes von 2006. Insbesondere im GOLD Stadium III und IV zeigte sich eine deutlichere relative Zunahme der Verluste. Besonders bei dem Aktivitätsparameter Schritte pro Tag zeigten sich die stärksten relativen Veränderungen. Bei Patienten mit schwerer COPD (GOLDIII) nahmen die Schritte pro Tag um 22% im Vergleich zur Untersuchung 2006 ab. Jeder Patient in diesem GOLD Stadium tätigte somit fast ein Viertel weniger Schritte pro Tag als bei der Ausgangsuntersuchung. Patienten mit sehr schwerer COPD (GOLDIV) zeigten den stärksten relativen Verlust aller drei Aktivitätsparameter. Die Patienten tätigten 2008/2009 im Durchschnitt nur noch 50% der Schritte im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung 2006. Mit der Halbierung der täglich getätigten Schritte hatten sich auch der tägliche Energieumsatz und der „physical activity level“ deutlich reduziert. Der „physical activity level“ sank um 25%, der tägliche Energieverbrauch durch körperliche Aktivität um 27%.

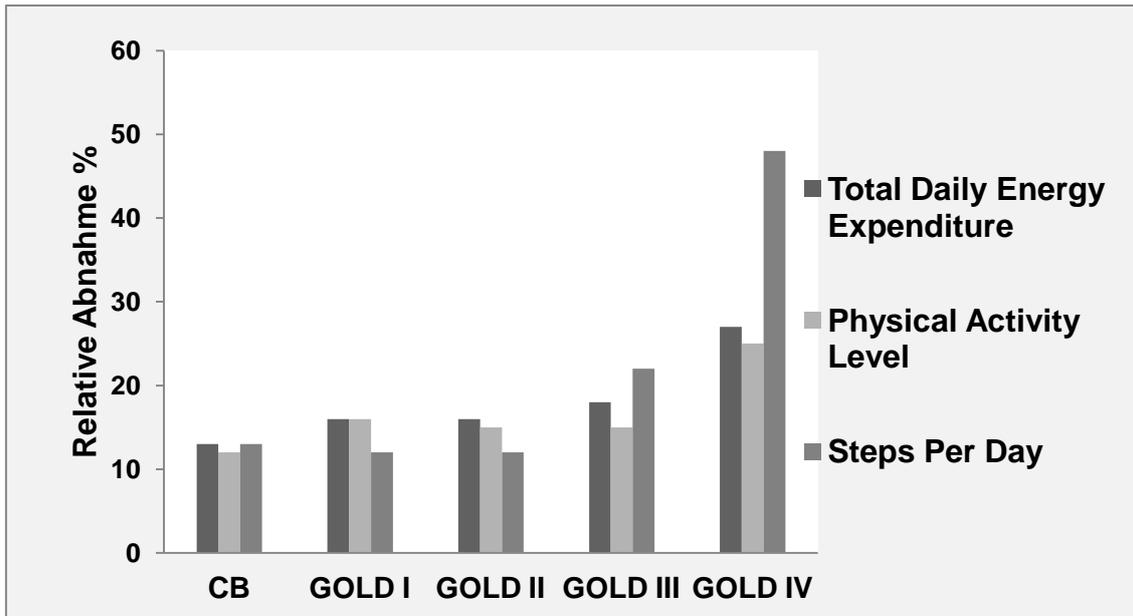


Abbildung 10. Die relative Abnahme der drei Aktivitätsparameter: Schritte pro Tag, Aktivitätsniveau und täglicher Energieumsatz durch körperliche Aktivität gezeigt für die einzelnen GOLD Stadien und die chronische Bronchitis (CB) innerhalb des 2,8 jährigen Beobachtungszeitraum.

3.4 Entwicklung der extrapulmonalen Manifestationen

Im Weiteren wurden die Zusammenhänge zwischen der körperlichen Aktivität und der systemischen Inflammation, dem kardiovaskuläre System und der körperlichen Belastbarkeit der Patienten näher untersucht.

Beim 6-Minuten-Gehtest wurden bei der Ausgangsmessung 2006 durchschnittlich 457(\pm 110) Meter in den sechs Minuten zurück gelegt. In der Follow up Untersuchung reduzierte sich die durchschnittliche Wegstrecke signifikant ($P < 0.001$) um 72 Meter auf 385(\pm 146) Meter. Für unser Kollektiv bedeutete dies durchschnittlich einen jährlichen Verlust von 25,7 Meter Gehstrecke bei dem 6-Minuten-Gehtest.

Tabelle 4. Systemische Manifestationen der COPD bei der Ausgangsuntersuchung und bei der 2,8-jährigen Follow-up Untersuchung; Die Daten zeigen n (%) oder arithmetischer Mittelwert (Abk.:MW) mit Standardabweichung (Abk.:SD); * Die Signifikanzen wurden mit dem gepaarten t-Test ermittelt.; *1Muskelmassenverlust ist definiert als ein Fett-freie Masse Index <17,1kg/m² für Männer und <16,4 kg/m² für weibliche Patienten

	Ausgang n=163	Follow-up n=163	P Wert*
6-Minuten Gehstrecke, m, MW (SD)	457 (110)	385 (146)	<0.001
Fett-freie Masse , MW (SD)	56.3 (10.4)	55(10.6)	<0.001
Fett-freie Masse Index, MW (SD)	18.8 (2.4)	18.3 (2.5)	<0.001
Muskelmassenverlust*1, n (%)	16 (10.3)	24 (15.4)	0.057
Ankle-brachial Index, Median (IQR)	1.02 (0.92 – 1.11)	0.95 (0.87 – 1.05)	<0.001
Ankle-brachial Index <1.00, n (%)	75 (46)	100 (62)	0.003
Fibrinogen, mg/dl, MW (SD)	424 (89)	458 (90)	<0.001
hsCRP , mg/dl, Median (IQR)	2.6 (1.2-5.2)	3.0 (1.4-6.1)	0.434
Handgrip rechts, kPa, MW (SD)	32.5(10)	31(9.25)	0.160
Handgrip links, kPa, MW (SD)	31(9.09)	28(9.82)	0.004

Die Fett-freie Masse hatte sich signifikant in unserer Kohorte reduziert. Von ursprünglich 56,3 kg bei der Ausgangsuntersuchung hatte sie sich auf 55 kg reduziert (P<0.001). Jährlich wurde somit 0,46 kg Muskelmasse verloren. Betrachtet wurde der Muskelmassenverlust der Patienten auch unter dem Gesichtspunkt, wie groß der Anteil der Patienten war, die unter dem empfohlenen Wert von 17,1kg/m² für Männer und 16,4 kg/m² für Frauen lagen. So waren es bei der Ausgangsuntersuchung 16 Patienten unserer Kohorte, was einem Anteil von 10,3% entspricht. 2009 hatte sich dieser Anteil mit 24 Patienten schon auf 15,4% erhöht (P=0.057). Nicht nur der Anteil der Muskelmasse, sondern auch die individuelle Muskelkraft hatte sich verringert. Im Gesamtkollektiv hatte die Muskelkraft, die mit der rechten Hand mobilisiert werden kann, um 1,5 kPa, die Muskelkraft, welche mit der linken Hand mobilisiert werden kann, sogar signifikant (P=0.004) um 3 kPa reduziert. Bei der Betrachtung der Entzündungsparameter Fibrinogen und hs-CRP zeigte sich, dass lediglich die Fibrinogen-Konzentration in dem Beobachtungszeitraum

signifikant anstieg. Von einer durchschnittlichen Fibrinogen-Konzentration von 424 (± 89) mg/dl hat die Konzentration im Kollektiv durchschnittlich um 34 mg/dl auf 458 (± 90) mg/dl zugenommen ($P < 0.001$). Bei den Studienteilnehmern erhöhte sich somit das Fibrinogen durchschnittlich jährlich um 12,1 mg/dl. Der Referenzbereich des Fibrinogens liegt von 150-400 mg/dl. Die hs-CRP Konzentration war im Untersuchungszeitraum nicht signifikant von 2,6 mg/dl auf 3,0 mg/dl angestiegen ($P = 0.434$). Der Ankle-Brachial-Index zeigt eine signifikante ($P < 0.001$) Reduktion. Bei der Ausgangsuntersuchung lag der Median über > 1 mit 1,02 (0,92-1,11). 2,8 Jahre später wurde ein Ankle-Brachial-Index von 0,95 (0,87–1,05) ($P < 0.001$) gemessen. 2006 hatten 75 Patienten (46%) einen ABI unter 1,00, drei Jahre später waren es schon 100 Patienten (62%) ($P = 0.003$).

3.4.1 Unterteilung des Kollektivs in drei Aktivitätsgruppen

In dieser Studie zeigte sich im Patientenkollektiv von sehr schwerer bis leichter COPD sowie bei Patienten mit chronischer Bronchitis eine Zunahme des Patientenanteils mit einem vollkommen inaktiven Lebensstil. Um genauere Analysen von den individuellen Veränderungen der körperlichen Aktivität zu erhalten, haben wir die Patienten in drei Kategorien eingeteilt. Diese Kategorien waren unabhängig von dem Stadium ihrer Lungenerkrankung, sondern bezogen sich nur auf ihre körperliche Aktivität in der Ausgangsuntersuchung und in der Follow-up Untersuchung.

Patienten, die einen PAL < 1.4 bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung aufwiesen ($n = 39$), wurden als „stayed very inactive“ definiert. 28 Patienten hatten in der Ausgangsuntersuchung einen PAL > 1.4 und 2,8 Jahre später bei der Follow-up Untersuchung einen PAL < 1.4 . Diese Gruppe wurde definiert als „became very inactive“. Die Referenzgruppe „stayed or became sedentary or active“ wurde definiert als PAL ≥ 1.4 bei der Ausgangsuntersuchung und beim Follow-up ($n = 88$) oder PAL < 1.4 bei der Ausgangsuntersuchung und ≥ 1.4 bei der Follow-up Untersuchung ($n = 8$). Das Alter, Geschlecht und der Status des Zigarettenrauchens differierte in den drei Gruppen nicht signifikant. In allen drei Kategorien sind die Kollektive somit

vergleichbar. Um den Zusammenhang der körperlichen Inaktivität mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen, dem Verlust der Belastbarkeit und der systemischen Entzündung aufzuzeigen, haben wir die Entwicklung des Ankle-Brachial-Index, des Fibrinogens und des 6-Minuten-Gehtests sowie der Fettfreien Masse ermittelt.

3.4.2 Abnahme des Ankle-Brachial-Index

Es zeigten sich in den Aktivitätsgruppen aber deutliche Unterschiede. Der stärkste Verlust des ABI zeigte sich in der Patientengruppe, welche bei der Ausgangsuntersuchung sowie beim Follow up einen PAL unter <1.4 aufgewiesen. Auch die Patienten, die im Untersuchungszeitraum ihre körperliche Aktivität unter 1.4 reduziert hatten, verloren im Index deutlich mehr als die aktiven Patienten (Abbildung 11).

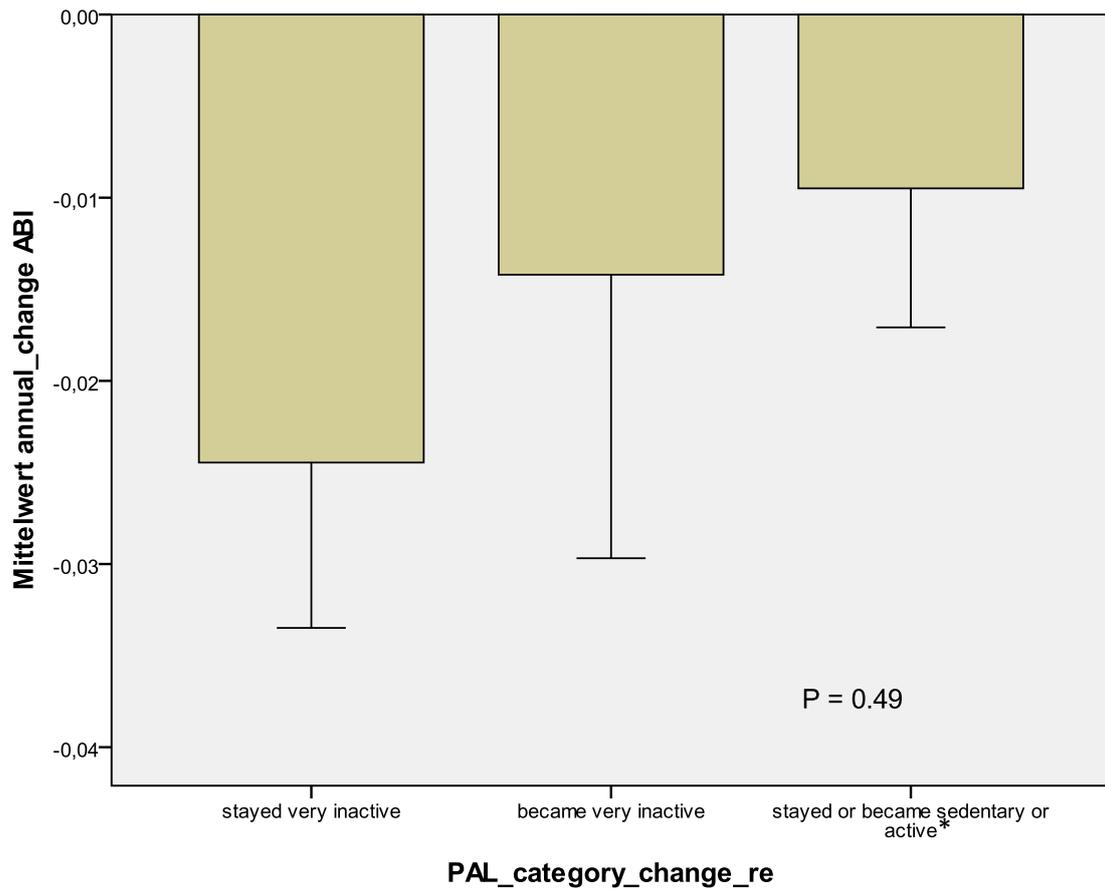


Abbildung 11. Die Abbildung zeigt die Abnahme des Ankle-brachial Index bei den drei Aktivitätsgruppen: persistierend inaktiv, inaktiv geworden und die Patienten, die noch aktiv sind. (*:sedentary or active definiert als $PAL \geq 1.4$)

3.4.3 Verlust von Wegstrecke im 6-Minuten-Gehtest

Im Durchschnitt wiesen alle Teilnehmer unserer Studie einen Verlust an Gehstrecke im Beobachtungszeitraum auf (Abbildung 12). Es zeigte sich, dass die Patienten mit andauernder körperlicher Inaktivität den stärksten Verlust hatten. Sie hatten im Mittel einen Verlust von 42 Metern jährlich. Der Unterschied zwischen den Aktivitätsgruppen ist signifikant ($P < 0.001$).

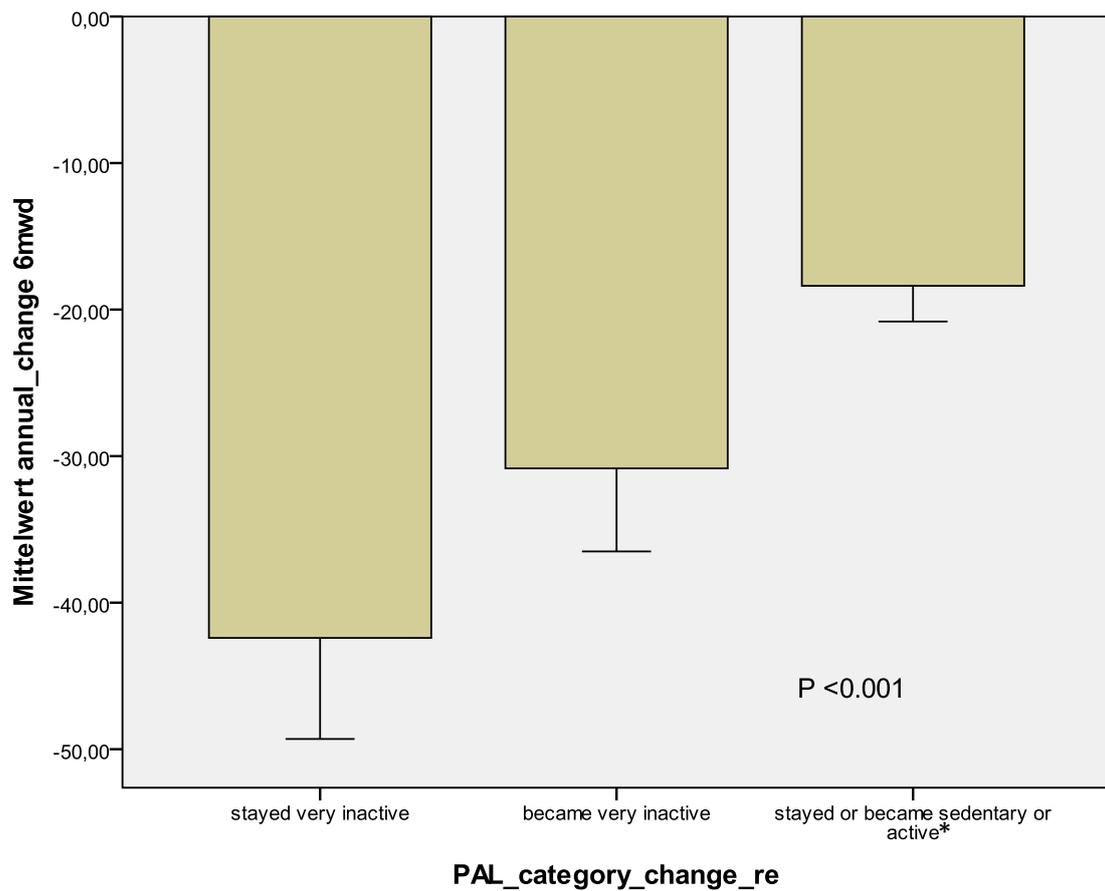


Abbildung 12. Die Abbildung zeigt die Abnahme der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest in Metern bei den drei Aktivitätsgruppen: persistierend inaktiv, inaktiv geworden und die Patienten, die noch aktiv sind. (*: sedentary or active definiert als $PAL \geq 1.4$)

3.4.4 Zunahme des Fibrinogens

Die Patienten, die ein gewisses Maß an körperlicher Aktivität im Jahr 2008/2009 aufwiesen, zeigten einen deutlich geringeren jährlichen Anstieg der Fibrinogenkonzentration. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($P=0.063$).

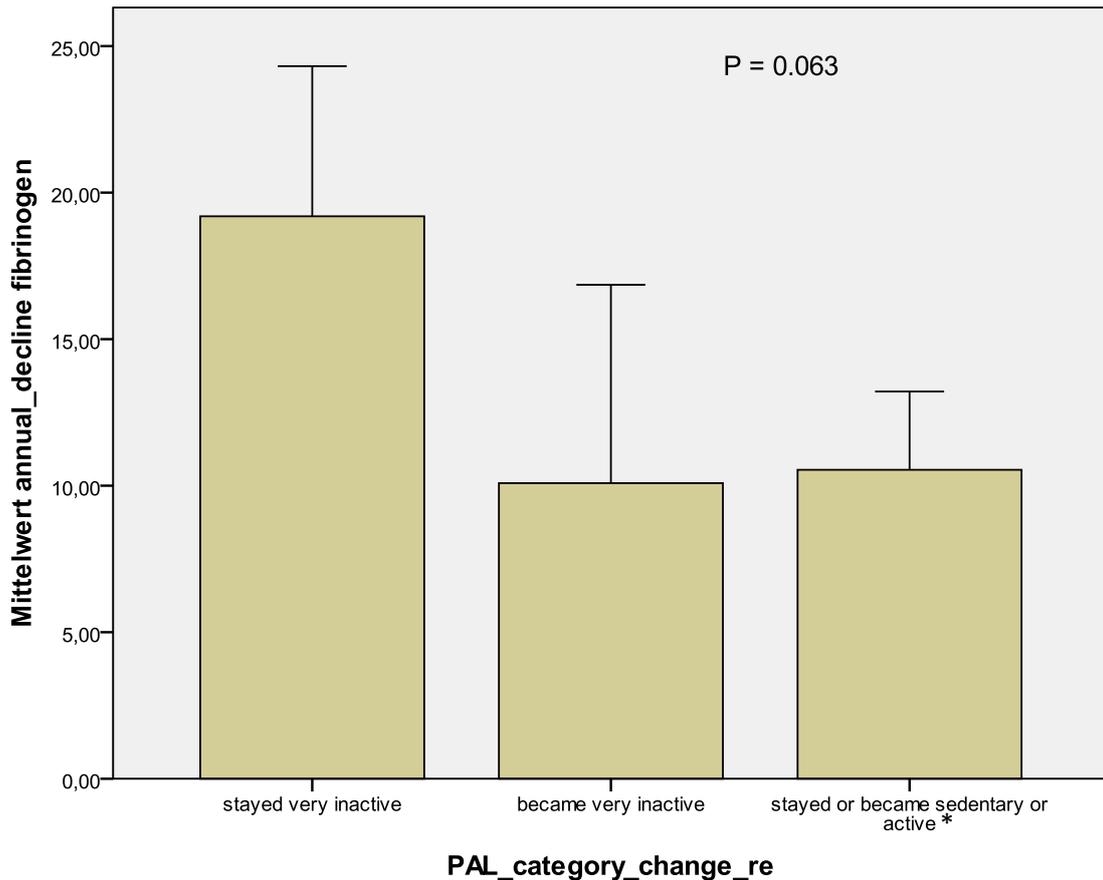


Abbildung 13. die Abbildung zeigt die Zunahme des Fibrinogens in den drei Aktivitätsgruppen: persistierend inaktiv, inaktiv geworden und die Patienten, die noch aktiv sind. (*:sedentary or active definiert als $PAL \geq 1.4$)

3.4.5 Verlust von Fett-freier Masse

Das Gesamtstudienkollektiv hatte bei der Follow-up Untersuchung Fett-freie Masse verloren. Die inaktiven Studienteilnehmer haben über 1 kg Fett-freie Masse verloren (Abbildung 14). Wohingegen die Gruppe der „became very inactive“ Patienten und die Referenzgruppe „stayed or became sedentary or active“ wesentlich weniger Fett-freie Masse verloren haben. In diesen beiden Kollektiven bildet sich ein Verlust von 0,1-0,3 Kilogramm ab. Der unterschiedliche Verlust in den drei Aktivitätskollektiven ist statistisch signifikant ($P < 0.001$).

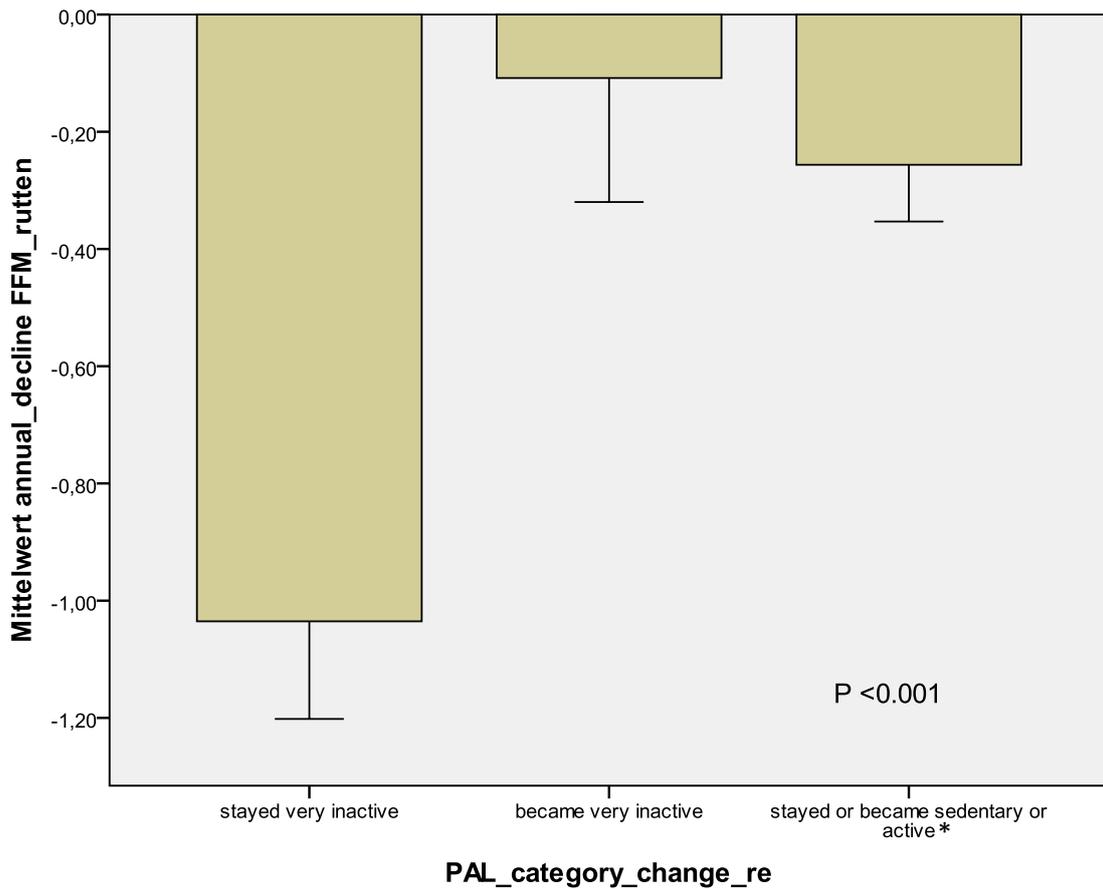


Abbildung 14. die Abbildung zeigt den Verlust von Fett-freier Masse in den drei Aktivitätsgruppen: persistierend inaktiv, inaktiv geworden und die Patienten, die noch aktiv sind. (*: sedentary or active definiert als $PAL \geq 1.4$)

3.5 Kardiovaskuläre Biomarker bei Patienten mit COPD

Biomarker, die die systemische Entzündungsreaktion und die globale Herzfunktion reflektieren, spielen eventuell eine Rolle bei den extrapulmonalen Manifestationen der COPD. Wenig ist über die Entwicklung von hs-CRP, Fibrinogen und NT-pro-BNP bekannt, so dass wir diese Marker noch in einem Unterkollektiv untersucht haben. Von unserem Kollektiv mit 163 Patienten haben wir die Entwicklung der Marker bei den Patienten, die bei der Ausgangsuntersuchung 2006 schon eine COPD nach GOLD Klassifikation aufwiesen, untersucht. Diese 136 Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt und hatten ein Ausgangslungenfunktion mit einem $FEV_{1.0}$ von 58% des Solls.

Tabelle 5. Die Entwicklung der COPD Patienten n=136 (Kollektiv ohne die Patienten mit chronischer Bronchitis);(Waschki et al. 2010)

	Baseline	Follow-up	P Wert
Raucher, n (%)	58 (42)	46 (34)	0.002
Packungsjahre, MW (SD)	52.8 (25.7)	53.9 (25.9)	<0.001
BMI, kg/m², MW (SD)	26.5 (5.1)	26.1 (5.4)	0.01
FEV_{1.0}, % pred., MW (SD)	58 (21)	54 (23)	<0.001
FEV_{1.0}, L, MW (SD)	1.71 (0.70)	1.55 (0.71)	<0.001
Inhalative Kortikosteroide, n (%)	68 (50)	79 (57)	0.08
Orale Kortikosteroide, n (%)	21 (15)	20 (14)	0.98
Statine, n (%)	23 (17)	27 (20)	0.39
Theophylline, n (%)	34 (25)	25 (18)	0.12
Hs-CRP, mg/L, Median (IQR)	2.8 (1.1-5.7)	3.0 (1.3-6.5)	0.13
Fibrinogen, mg/dL, MW (SD)	425 (91)	459 (93)	<0.001
NT-proBNP, pg/mL, Median (IQR)	68 (41-116)	93 (47-194)	<0.001

Wie auch beim Gesamtkollektiv zeigte sich keine signifikante Veränderung des durchschnittlichen hs-CRP Wertes (P=0.13). Im Gegensatz dazu zeigte sich eine signifikante Steigerung des Fibrinogenlevels (P <0.001). Die signifikante Zunahme konnte auch beim Gesamtkollektiv bewiesen werden. Auch bei dem mittlerem NT-pro-BNP Level zeigte sich eine Zunahme von 25 pg/mL. Von ursprünglich 68 pg/mL bei der Ausgangsuntersuchung auf 93 pg/mL bei der Follow-up Untersuchung zeigte sich eine Signifikanz (P <0.001) (Tabelle 5).

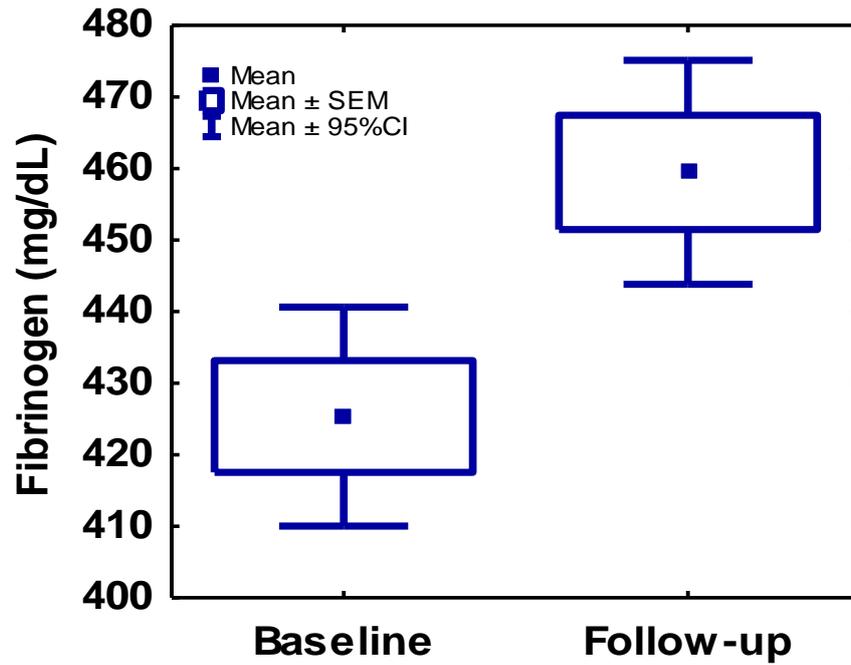


Abbildung 15. : Veränderung des Fibrinogens bei Patienten mit COPD in einem Beobachtungszeitraum von 2,8 Jahren (Waschki et al. 2010) mean=MW, SEM=SD

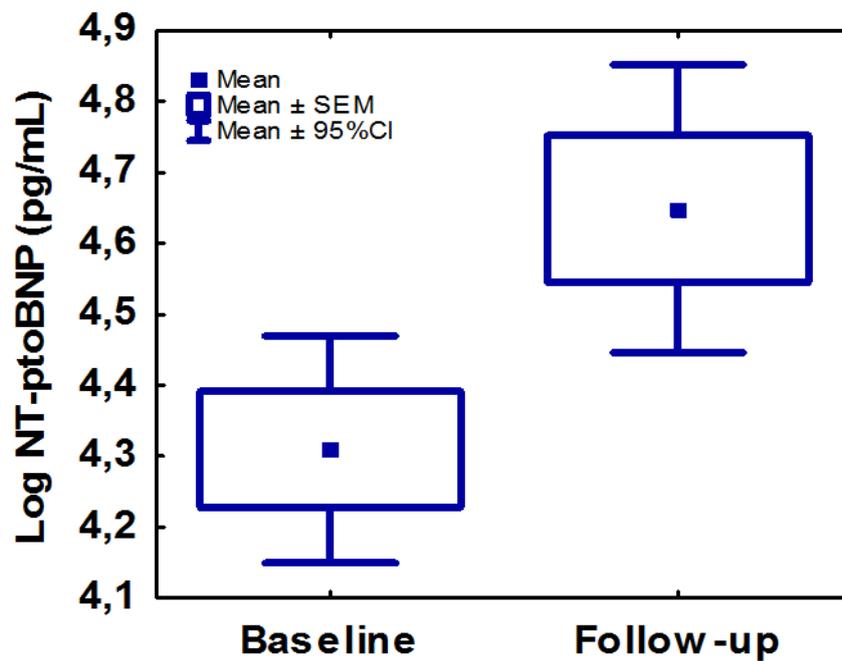


Abbildung 16 : Veränderung des NT-proBNP bei Patienten mit COPD in einem Beobachtungszeitraum von 2,8 Jahren (Waschki et al. 2010) mean=MW, SEM=SD

Die beiden Abbildungen zeigen deutlich, dass bei Patienten mit stabiler COPD die kardiovaskulären Biomarker über den Untersuchungszeitraum von 2,8 Jahren signifikant angestiegen sind.

3.6 Die multivariable Regressionanalyse

Die Analyse soll Zahlen liefern, welche die Wichtigkeit der körperlichen Inaktivität untermauern. In der multivariablen Regressionsanalyse wurde die Berechnung für das Alter, Geschlecht und die Ausgangswerte adjustiert. Es wurden wieder das Fibrinogen, der Gehstest, der ABI und auch die Fett-freie Masse bestimmt. Die Berechnung liefert den Anteil der Entwicklung der Parameter, welche kausal durch körperliche Inaktivität entstanden ist.

Tabelle 6. : Anteilberechnung der körperlichen Inaktivität bei der jährlichen Entwicklung der Fett-freie Masse, des 6-Minuten-Getest, des Ankle-Brachial Index und des Fibrinogens mit der multivariablen Regressionsanalyse.

	Δ FFM/Jahr			Δ 6MWD/Jahr			Δ ABI/Jahr			Δ Fibrinogen/Jahr		
	Regression koeffizient	SE	P Wert									
Konstante	1.738	1.300	0.18	-23.84	30.24	0.43	0.212	0.061	0.001	105.99	24.43	<0.001
Alter, Jahr	-0.005	0.013	0.72	0.163	0.385	0.42	-0.0002	0.001	0.81	-0.364	0.326	0.27
Sex, 1=Männer, 2=Frauen	-0.499	0.268	0.064	6.324	5.756	0.27	-0.006	0.011	0.58	-4.261	4.723	0.37
Ausgangswert	-0.019	0.011	0.085	-0.027	0.025	0.28	-0.201	0.025	<0.001	-0.163	0.023	<0.001
Aktive Patienten , n=96	Referenz			Referenz			Referenz			Referenz		
Inaktiv gewordene, n=28	0.133	0.226	0.56	-12.80	6.65	0.056	-0.016	0.013	0.23	3.623	5.629	0.52
Inaktive Patienten, n=39	-0.815	0.189	<0.001	-26.01	6.62	<0.001	-0.033	0.012	0.006	14.787	5.089	0.004
	R Ausgleich 14.0			R Ausgleich 12.0			R Ausgleich 30.4			R Ausgleich 25.7		

Auswertung der multivariablen linearen Regressionsanalyse

In der Berechnung zeigt sich, dass die körperliche Aktivität nach Abzug der statischen Komponenten und im Vergleich mit der Referenzgruppe für 12% des Verlustes beim 6-Minuten-Gehtest verantwortlich gemacht werden kann. Beim Verlust der fettfreien Masse zeigt sich mit 14% eine ähnliche Größenordnung. Bei dem Fibrinogen und dem Knöchel-Arm-Index zeigt sich eine deutlichere Auswirkung der körperlichen Inaktivität auf die Parameter. Die Erhöhung des Fibrinogenlevels lässt sich zu 25% mit Inaktivität erklären. Fast ein Drittel, 30%, des Verlustes des Knöchel-Arm-Index begründet sich auf körperlicher Inaktivität.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die körperliche Aktivität von Patienten mit COPD statistisch signifikant über einen Zeitraum von 2,8 Jahren abnimmt. Diese Abnahme der körperlichen Aktivität ist sowohl bei dem Aktivitätsparameter Schritte pro Tag als auch bei dem „physical activity level“ und dem Gesamtenergieumsatz pro Tag zu beobachten. Interessanterweise ist die Abnahme der körperlichen Aktivität über alle Schweregrade hinweg zu beobachten, wobei die relativen Veränderungen in den höheren Schweregraden die stärksten Ausprägungen zeigen. Patienten, die im Untersuchungszeitraum inaktiv blieben oder inaktiv wurden, waren die Patienten, bei denen eine stärkere Zunahme der systemischen Inflammation, gemessen anhand des Fibrinogens, eine stärkere Abnahme der Muskelmasse und stärkere Abnahme der Leistungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest beobachtet werden konnte. Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten legen nahe, dass die körperliche Inaktivität bedeutsame extrapulmonale Manifestationen der COPD beeinflusst.

4.1 FEV_{1,0} Abfall und Progress der Erkrankung

Der natürliche Verlauf der Erkrankung, gemessen anhand der jährlichen Abnahme des FEV_{1,0}, ist in den letzten Jahren wiederholt Gegenstand größerer Studien gewesen. In der „Lung-Health Study“ beobachteten Scanlon und Mitarbeiter 2000 den jährlichen FEV_{1,0}-Abfall bei Patienten mit milder bis moderater COPD. Das Kollektiv hatte eine Ausgangslungenfunktion mit einem FEV_{1,0} von 2,77 Litern, was einem Soll von 78,6% entsprach. Über einen Untersuchungszeitraum von 5 Jahren wurde der Abfall der Lungenfunktion gemessen und zwischen Rauchern und Exrauchern differenziert. Es zeigte sich ein Verlust des FEV_{1,0} von 31 (\pm 48) ml pro Jahr bei den Patienten, die das Rauchen aufgegeben hatten. Die Raucher hingegen hatten jährlich einen Verlust von 62 (\pm 55) ml pro Jahr (Scanlon et al. 2000).

Die UPLIFT-Studie („Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium“) untersuchte, ob das langwirksame Anticholinergikum Tiotropium gegenüber Placebo die Verschlechterung der Lungenfunktion langfristig reduzieren kann. In der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie wurden 5.993 Patienten mit COPD aufgenommen. Der mittlere FEV_{1,0} nach Bronchodilatation betrug 1.32 (\pm 0.44) Liter, was einem Sollwert von 48% entsprach. Die Studie lief über vier Jahre und wurde in 37 Ländern durchgeführt. Die jährliche Abnahme des FEV_{1,0} wies in den zwei Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Bei den Patienten mit Tiotropium zeigte sich nach den vier Jahren eine jährliche Abnahme des FEV_{1,0} von 38 (\pm 1) ml. In der Placebogruppe waren es 40 (\pm 1) ml pro Jahr. Der Verlust von FEV_{1,0} war in dem Patientenkollektiv, welches die Studie nicht beendet hat, deutlich größer. Im Tiotropiumarm waren es 55 (\pm 4) ml pro Jahr und in der Placebogruppe 57 (\pm 4) ml (Tashkin et al. 2008).

In der „Towards a Revolution in COPD Health“-Studie (Abk.: TORCH-Studie) untersuchten die Autoren die Auswirkungen der Kombination aus Salmeterol 50 μ g plus Fluticasonpropionat 500 μ g, beider Bestandteile alleine und Placebo auf die Mortalitätsrate innerhalb von drei Jahren (Calverley et al. 2007). 6112 Patienten mit COPD und einem FEV_{1,0} von 1,22 (\pm 0.42) l (44% des Solls) wurden in die Studie eingeschlossen. In einer sekundären Analyse wurde der jährliche Verlust des FEV_{1,0} bezogen auf die Studienmedikation näher untersucht. Hier zeigte sich nach 3 Jahren bei Analyse der jährlichen Abnahme des FEV_{1,0} bei Patienten unter Placebo ein Verlust von 55ml/Jahr. In den beiden Armen mit Salmeterol und Fluticason alleine betrug die Abnahme des FEV_{1,0} jeweils 42ml/Jahr. Unter Behandlung der Fixkombination Salmeterol/Fluticasonpropionat betrug die Abnahme des FEV_{1,0} 39ml/Jahr (Jenkins et al. 2009).

In einer aktuellen Analyse der ECLIPSE-Studie („Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points“) veröffentlichten Vestbo und Kollegen 2011 im „New England Journal of Medicine“ eine Studie mit einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren zur Bestimmung der jährlichen FEV_{1,0} Abnahme bei Patienten mit COPD. Das Kollektiv hatte eine Ausgangslungenfunktion mit einem FEV_{1,0} von 1,35 Litern, entsprechend 48%

vom Soll. Im Mittel verloren die beobachteten 2163 Patienten 33 ml FEV_{1,0} pro Jahr (Vestbo et al. 2011). Allerdings wies das Kollektiv erhebliche Unterschiede im jährlichen Abfall auf. So war der jährliche Verlust um 21 ml höher in der Gruppe der Raucher im Vergleich zu den Patienten, die das Rauchen aufgegeben haben. Bei Patienten mit Lungenemphysem war der Verlust im Durchschnitt um 13 ml höher als bei Patienten ohne Lungenemphysem. Patienten, die eine gute Reversibilität auf Bronchodilatoren zeigten, hatten 17 ml weniger Verlust als solche, die auf Bronchodilatoren nicht ansprachen (Vestbo et al. 2011). Unser Studienkollektiv erreichte 1,76 Liter FEV_{1,0} bei der Follow-up Untersuchung und somit 60,8% des Sollwertes des FEV_{1,0}. Bei der Ausgangsuntersuchung wurden noch 64,8% des Sollwertes erreicht, was einem FEV_{1,0} von 1,92 Litern entsprach.

Vergleichbar wäre das Kollektiv in dieser Arbeit somit am ehesten mit der Kohorte aus der „Lung-Health Study“. In unserem Studienkollektiv wurde ein durchschnittlicher jährlicher FEV_{1,0} Verlust von 57 ml ermittelt. Der Verlust in unserer Kohorte siedelt sich somit im höheren Bereich der publizierten Daten an. Einschränkend muss an dieser Stelle festgehalten werden, dass wir nur eine Ausgangsuntersuchung und eine Follow-up Untersuchung durchgeführt haben und die Patienten somit nicht in regelmäßigen Abständen lungenfunktionsanalytisch untersucht worden sind. Ebenso ist anzumerken, dass unser Studienkollektiv eine viel geringere Anzahl an Studienteilnehmern aufweist.

Im Gegensatz zum FEV_{1,0} sind die bodyplethysmographischen Parameter der Lungenüberblähung noch nicht in größeren longitudinalen Studien untersucht worden. Das Residualvolumen von 3,57 ($\pm 1,09$) Litern bei der Ausgangsuntersuchung war auf 3,94 ($\pm 1,22$) Liter bei der Follow-up angestiegen, womit sich eine jährliche Zunahme des Residualvolumens von 132 ml errechnet. Das intrathorakale Gasvolumen nahm bei den Patienten jährlich um 71,4 ml zu. Unterstützt wird diese Beobachtung der zunehmenden Lungenüberblähung durch die Tatsache, dass die forcierte Vitalkapazität (FVC) ebenfalls signifikant abnahm. In der vorliegenden Arbeit konnte zudem gezeigt werden, dass auch die Diffusionskapazität der Lunge signifikant abnimmt, was als Progress der emphysematösen Veränderungen gewertet werden könnte. Die Diffusionskapazität der Lunge reduziert sich um 0,25 mmol/min/kPa pro

Jahr. Weitere Untersuchungen müssen die bodyplethysmographischen Daten dieser Arbeit bestätigen.

4.2 Verlust von körperlicher Aktivität

Die körperliche Aktivität von Patienten mit COPD ist ab dem GOLD Stadium II erheblich eingeschränkt (Watz et al. 2009, Troosters et al. 2010). Unsere Daten zeigen die Abnahme der körperlichen Aktivität über die Zeit in allen Stadien der Lungenerkrankung. Als Parameter der körperlichen Aktivität wurde neben dem „physical activity level“ und der Schrittzahl pro Tag auch der tägliche Energieverbrauch durch körperliche Aktivität gemessen. Es existieren schon lange Bemühungen, die körperliche Aktivität der Patienten zu monitorieren. Die körperliche Aktivität der Patienten im Alltag wurde bislang in der Regel meist nur über die Auswertung von Fragebogendaten (Gallagher 1994, Griffiths et al. 2000, Yohannes 2001) oder über Schrittzähler, auch Pedometer genannt, erfasst (Steele et al. 2003). Ein Pedometer ist ein kleines mechanisches oder elektronisches Gerät zum Zählen von Schritten, das der Träger an einem Gürtel oder an seinem Hosenbund befestigt (Montoye et al. 1983). Bei einigen moderneren Pedometern kann man so bei vorausgegangener Einstellung der eigenen durchschnittlichen Schrittlänge eine geschätzte Angabe über die zurückgelegte Strecke erhalten. Manche Modelle erlauben auch eine ungefähre Berechnung des Kalorienverbrauches, dazu muss das Körpergewicht und die Körpergröße eingegeben werden.

In der Vergangenheit wurde die Aktivität mit sehr kostenintensiven Methoden, wie dem radioaktiv markiertem Wasser („doubly-labelled water“), zu messen versucht (Black et al. 1996). Leider waren durch die Kosten die Kollektive in solchen Untersuchungen streng limitiert. Bei der Aktivitätsmessung mithilfe des radioaktiv markierten Wassers, der sogenannten „DLW-Methode“, wurde der Energieverbrauch indirekt gemessen. Diese Methode ist neben immens hohen Kosten auch sehr arbeitsintensiv.

Der Verlauf der körperlichen Aktivität bei COPD über einen längeren Zeitraum hinweg ist bislang noch nicht untersucht worden.

Vereinzelt existieren Studien mit Accelerometern (Steele et al. 2000, Patel et al. 2007, Pitta et al. 2008, Hill et al. 2010).

Auch Trooster und Mitarbeiter (Troosters et al. 2010) haben die körperliche Aktivität von 70 COPD Patienten mit Hilfe des Sensewear® Armbandes untersucht. Die Lungenfunktion dieses Studienkollektives war mit einem FEV_{1,0} Wert von 54% des Solls im Vergleich zu unserem Kollektiv mit 60% etwas eingeschränkter. Die tägliche Schrittzahl von 5584 war geringfügig kleiner als die unseres Kollektivs mit 5685 Schritten (Troosters et al. 2010). Im Jahre 2008 haben Pitta und Mitarbeiter (Pitta et al. 2008) und Camillo und Kollegen (Camillo et al. 2008) zwei Untersuchungen mit dem Sensewear® Armband publiziert. Allerdings wurde bei beiden Studien das Armband nur 12 Stunden am Tag getragen, um die Schrittzahl pro Tag zu ermitteln. Bei einem Kollektiv von 40 Patienten mit COPD und einem FEV_{1,0} von 41% des Solls wurden im Durchschnitt 4178 Schritte gemessen (Pitta et al. 2008). Im zweiten Kollektiv wurden 31 Patienten mit einem FEV_{1,0} von 46% des Solls untersucht. Hier wurden täglich 4603 Schritte gezählt (Camillo et al. 2008). Vergleicht man diese Untersuchungsergebnisse mit unserer Untersuchung, fällt auf, dass unser Studienkollektiv eine geringere Atemwegsobstruktion aufwies und eine höhere Anzahl täglicher Schritte getätigt hat. Die Untersuchungsergebnisse legen nahe, dass die Schrittzahl pro Tag mit Zunahme der Atemwegsobstruktion abnimmt. Mit Verlust von FEV_{1,0} nimmt somit auch die körperliche Leistungsfähigkeit ab. Als Parameter der körperlichen Belastbarkeit haben wir die Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehtest ausgewertet. Es ist bekannt, dass der Verlust an Wegstrecke beim 6-Minuten-Gehtest assoziiert ist mit einem beschleunigten Fortschreiten der Erkrankung (Casanova et al. 2007). In unserer Studienkohorte sind die Patienten bei der Ausgangsuntersuchung 457 (±110) Meter gelaufen. Die Wegstrecke reduzierte sich in den 2,8 Jahren signifikant auf 385 (±146) Meter. Der durchschnittliche Verlust von 72 Metern ergibt einen jährlichen Verlust von 25,7 Metern. Bei einer Untersuchung von Casanova und Mitarbeitern wurden über einen Zeitraum von 5 Jahren 294 Patienten mit COPD (mittleres FEV_{1,0} 39% des Solls) untersucht und in regelmäßigen jährlichen Abständen die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest ermittelt (Casanova et al. 2007). Bei der Ausgangsuntersuchung wurden im Mittel noch eine Strecke von 380 m (range mit 160–600 m) zurück gelegt. Insgesamt zeigte sich eine jährliche Abnahme von 12,5 m. In den GOLD

Stadien III und IV war die jährliche Abnahme mit 16 m bzw. 15 m etwas stärker ausgeprägt (Casanova et al. 2007).

4.2.1 Die „downwards spirale“

In der Literatur wird der Mechanismus der körperlichen Inaktivität bei COPD Patienten samt Folgen und Zusammenhängen als Spirale beschrieben. Die Spirale steht für die negative Beeinflussung verschiedener Faktoren, welche wiederum zur Progredienz der Lungenerkrankung führen soll. Die negative Entwicklung wird als „downwards“ Spirale oder Abwärtsspirale betitelt.

Durch die Erkenntnis, dass körperliche Inaktivität mit einem beschleunigten Abfall der Lungenfunktion und Mortalität einhergeht, gewinnt die Untersuchung aller Faktoren, die zur Inaktivität führen, immens an Bedeutung (Garcia-Aymerich et al. 2006). Ziel der Forschung ist die frühzeitige Identifikation der Patienten mit einem hohen Risiko eine körperliche Inaktivität zu entwickeln, um die Spirale der Erkrankung zu durchbrechen (Decramer et al. 2008).

Zuerst muss man sich mit der Frage auseinandersetzen, welcher Mechanismus zur Inaktivität führt. Limitiert die Lungenfunktion die körperliche Aktivität der Patienten? Oder führt zuerst die Inaktivität zur Dekonditionierung von Herz und Kreislaufsystem sowie zum Muskelmassenverlust und somit zur geringeren Belastbarkeit und Luftnot (Polkey et al. 2009)? Oder führt die Muskelschwäche zur Inaktivität und ist somit der Eingang zur negativ Spirale (Polkey et al. 2006)? Der Muskelschwäche folgen dann ein anaerober Metabolismus und eine Reduktion der Mobilität (Polkey et al. 2006). Wenn ja, was führt zum Mechanismus der Muskelschwäche? Früher hatte man angenommen, dass die chronische systemische Entzündungsreaktion zu Muskelschwäche führt (Debigare et al. 2003). Diskutiert wird auch, ob der oxidative Stress im peripheren Muskel, ausgelöst durch das inhalative Zigarettenrauchen, direkt zum Muskelabbau führt (Montes de Oca et al. 2008).

Die Dyspnoe wird von den Patienten als sehr belastend und bedrohlich empfunden. Dieses Gefühl lässt den Patienten im Vorfeld die Belastung vermeiden. Dieser Mechanismus wird bei einer akuten Exazerbation der

Lungenerkrankung besonders deutlich. Es zeigte sich, dass fünf Wochen nach akuter Exazerbation die körperliche Aktivität immer noch reduziert ist (Donaldson et al. 2005). In einer zweiten Untersuchung mit Accelerometer basierter Messung der körperlichen Aktivität konnte dies von Pitta und Mitarbeitern bestätigt werden. Die Patienten brauchten einen langen Zeitraum, um wieder das gleiche Aktivitätsniveau zu erreichen, wie stabile Patienten im gleichen Krankheitsstadium. Bei einer Datenerhebung einen Monat nach akuter Exazerbation und Hospitalisation war die körperliche Aktivität noch nicht auf dem Niveau der stabilen Patienten (Pitta et al. 2006). Durch diesen Mechanismus geraten die Patienten in einen Teufelskreis, denn der mit Inaktivität wahrscheinlich einhergehende Muskelmassenverlust beeinflusst wiederum den Verlauf der Erkrankung sowie die Kurzatmigkeit vermutlich negativ. In Studien, in denen die körperliche Belastbarkeit in Form eines 6-Minuten-Gehtests, Luftnot als Lebensqualitätsparameter und Luftnot bei Belastung untersucht worden ist, zeigt sich die subjektive Luftnot als stärkste Limitation (von Leupoldt et al. 2008).

In der Literatur werden der Mechanismus der Inaktivität und das Ineinandergreifen der einzelnen Komponenten noch diskutiert. Die verminderte Belastbarkeit der Patienten führt meist zur sozialen Isolation (Roche 2009). Die Patienten sind aufgrund ihrer körperlichen Einschränkungen nicht mehr in der Lage, am gesellschaftlichen Leben teilzunehmen. Die tägliche körperliche Aktivität zu erhalten, ist in der Betreuung von Patienten mit COPD enorm wichtig (Roche 2009). Die Idee, Interventionen zu entwickeln, welche das Aktivitätsniveau anheben oder konservieren, um möglicherweise das Überleben zu verlängern und die Lebensqualität zu steigern, ist per se nicht neu (Casaburi et al. 2009). Um die Versorgung der Patienten zu optimieren, sollte die körperliche Aktivität routinemäßig im Management der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung bestimmt werden. Hierzu wäre es unter anderem notwendig, die Messung der täglichen körperlichen Aktivität zu standardisieren (Bossenbroek 2011).

4.3 Verlust der Fett-freien Masse bei COPD

Der Verlust von Muskelmasse ist eine wichtige Komplikation der COPD. Bei 20-40% der Patienten mit COPD kann eine Abnahme der Fett-freien Masse im Rahmen ihres Krankheitsprozesses beobachtet werden (Schols et al. 1993). Es existieren nur wenige prospektive Daten über die Entwicklung der Muskelmasse bei COPD. Man hat zeigen können, dass Patienten mit COPD Gewicht verlieren und dass dies ein prognostisch negativer Faktor ist (Schols et al. 1998). Es ist auch bekannt, dass der Hauptgrund des Gewichtsverlustes bei Patienten mit COPD ein Verlust an Muskelmasse, der sogenannten Fett-freien Masse, ist (Agusti et al. 2003). Eine verminderte Fett-freie Masse wurde in früheren Studien als Prädiktor für Mortalität bei Patienten mit moderater COPD identifiziert (Schols et al. 2005). Dieser Muskelmassenverlust bringt eine Muskelschwäche mit sich und führt zur Belastungsintoleranz (Debigare et al. 2001). Der Verlust der Fett-freien Masse bedeutet für die Patienten, neben dem Prognoseparameter bezüglich der Mortalität (Schols et al. 2005), auch eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität (Mostert et al. 2000, Hopkinson et al. 2007). Als Äquivalent der Muskelmasse wurde in einigen Studien die Kontraktionsfähigkeit des Quadrizeps bestimmt (Swallow et al. 2007). Die Muskelstärke reflektiert die körperliche Fitness der Patienten (Buchman et al. 2008). Die Abnahme der Kontraktionsfähigkeit korrelierte negativ mit den Überlebensraten (Swallow et al. 2007).

Die Muskelkraft der Quadrizeps-Gruppe erwies sich als potenterer Prädiktor der Mortalität als der Body-Mass-Index (Marquis et al. 2002). Neben der Inaktivität können möglicherweise auch endokrine Prozesse eine wichtige Rolle spielen. Es existieren nur vereinzelt Studien, die versuchen, den Muskelproteinmechanismus bei der COPD zu entschlüsseln (Jagoe et al. 2003). Ebenso werden orale Kortikosteroide (Decramer et al. 1994), systemische Inflammation und genetische Faktoren diskutiert (Hopkinson et al. 2004, Hopkinson et al. 2006, Hopkinson et al. 2007). Die These, dass die systemische Entzündungsreaktion zu Muskelmassenverlust führt, wird von mehreren Studien gestützt (Saudny-Unterberger et al. 1997, Spruit et al. 2003). So wurde bei Patienten mit akuter Exazerbation neben erhöhten Entzündungsparametern eine partiell reversible Muskelschwäche der beiden Quadrizepsmuskeln (Spruit et al. 2003) sowie eine Schwächung der Handkraft

festgestellt (Saudny-Unterberger et al. 1997). Diese Beobachtungen würden nahelegen, dass eine hohe Exazerbationsrate mit Abnahme der Fett-freien Masse korrelieren würde (Hopkinson et al. 2007).

In einer Arbeit von Hopkinson et al. wurde die Entwicklung der Fett-freien Masse und der Muskelkraft bei Patienten mit COPD über den Untersuchungszeitraum von einem Jahr untersucht (Hopkinson et al. 2007). Bei dieser Studie zeigte sich eine signifikante Reduktion der Quadrizepskraft zum Vergleich zu der gesunden Population. Die Fett-freie Masse reduzierte sich bei den 64 Studienteilnehmern von 47.5 (± 8.3) kg auf 47.3 (± 7.9) kg. Assoziiert mit einem Verlust der fettfreien Masse waren eine starke Einschränkung der Lungenfunktion, ein persistierender Nikotinabusus und vermehrte Exazerbationen (Hopkinson et al. 2007). Der jährliche Verlust von 0,2 kg Fett-freier Masse liegt somit deutlich unter unserem ermittelten Wert von 0.46 kg. Von ursprünglich 56.3 kg Fett-freier Masse bei der Ausgangsuntersuchung hatte unser Studienkollektiv eine Reduktion der Fett-freien Masse in der Bioimpedanzmessung bei der Follow-up Untersuchung auf 55 kg ($P < 0.001$). In der vorliegenden Arbeit hat sich der FFMI im Kollektiv von 18.8 (± 2.4) auf 18.3 (± 2.5) signifikant reduziert. Der Anteil der Patienten mit Muskelmassenverlust hat sich von 16 (10.3%) Patienten bei der Ausgangsuntersuchung auf 24 (15.4%) Patienten bei der Follow up Untersuchung erhöht. Anstatt der Quadrizepskraft wurde in unserer Kohorte die Handkraft bestimmt. Die Handkraft hat in unserer Untersuchung leicht abgenommen. In der Untersuchung 2006 wurde noch 32,5 (± 10) kPa mit der rechten und 31 ($\pm 9,09$) kPa mit der linken Hand mobilisiert. In der Follow-up Untersuchung waren es nur noch 31($\pm 9,25$) kPa mit der rechten und 28 ($\pm 9,82$) mit der linken Hand.

Es hat sich gezeigt, dass intensives körperliches Training die körperliche Belastbarkeit verbessert und den Verlust der Muskelmasse bei Patienten mit COPD verhindern kann (Franssen et al. 2004).

Der Verlust an Muskelmasse ist ein bedeutender Schritt in der Entwicklung einer Kachexie mit einem erniedrigten Body-Mass-Index und Bestandteil eines drohenden Erschöpfungszustandes bei chronisch kranken Patienten (Evans et al. 2007). Neben Verlust der Muskelmasse entwickeln COPD Patienten häufig einen Ernährungsmangelzustand (engl: „nutritional depletion“). Dieser ist gekennzeichnet durch eine starke Gewichtsabnahme mit stark erniedrigtem

Body-Mass-Index und erniedrigtem Fett-freie Masse Index. Als prognostisch bedeutsam hat sich für Patienten mit COPD ein BMI von $<21 \text{ kg/m}^2$ erwiesen (Landbo et al. 1999), wobei Patienten mit diesem BMI in der Literatur schon als unterernährt gelten und eine massiv erhöhte Mortalitätsrate aufweisen. In der vorliegenden Arbeit reduzierte sich der Body-Mass Index von $26.6 \text{ kg/m}^2 (\pm 4.9)$ auf $26.2 \text{ kg/m}^2 (\pm 5.1)$. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Neben dem Verlust von Appetit (Koehler et al. 2007), fehlender Nahrungszufuhr und Mangelernährung und dem Verlust der Muskelmasse durch Inaktivität (Kortebein et al. 2007) spielen auch hormonelle Komponenten eine Rolle (Koehler et al. 2007). Das Verhindern von Gewichtsverlust bzw. Muskelmassenverlust bei kachektischen Patienten kann die Sterberate senken (Schols et al. 2005). Eine kalorienreiche Nahrungsergänzung wird kontrovers diskutiert. Eine klare Korrelation zwischen Body-Mass-Index (BMI) und Lungenfunktionsparametern konnte ebenso gefunden werden wie zwischen BMI und Mortalität.

4.4 COPD körperliche Aktivität, systemische Inflammation

Regelmäßige körperliche Aktivität und allgemeine Fitness sind mit einer Reihe von gesundheitsfördernden Effekten assoziiert (US Department of Health and Human Service 1996, Thune et al. 2001). Auch die systemische Entzündungsreaktion, die bei COPD Patienten nachgewiesen worden ist (Gan et al. 2004), könnte durch die körperliche Aktivität positiv beeinflusst werden. In unserer Kohorte hat die Konzentration des Fibrinogens als Entzündungsparameter signifikant um 12.1 mg/dl pro Jahr zugenommen. Die inaktiven Patienten zeigten hierbei eine stärkere Zunahme von Fibrinogen als die aktiven Patienten. Das hs-CRP hingegen ist von $2,6 \text{ mg/dl}$ auf durchschnittlich 3 mg/dl nur leicht angestiegen ($P=0.434$).

Auch aus einer früheren Untersuchung der eigenen Gruppe existieren Daten, die eine umgekehrte Korrelation zwischen der hs-CRP-Konzentration und der körperlichen Belastbarkeit aufweisen, sprich Patienten mit ausgeprägter

systemischer Inflammation sind körperlich nicht so stark belastbar wie Patienten mit weniger ausgeprägter Entzündung (Watz et al. 2008).

Die stark erhöhten Entzündungsparameter bei der COPD stammen aus komplexen Zusammenhängen, welche bisher nur partiell verstanden worden sind. Die COPD ist eine chronische-inflammatorische Erkrankung und geht mit systemischer Entzündungsreaktion einher. Wesentliches Charakteristikum ist die neutrophile Atemwegsentzündung. Daneben ist eine systemische Inflammation zu beobachten, die den sogenannten extrapulmonalen Auswirkungen der Erkrankung zugeordnet wird. Erhöhte Entzündungsmarker lassen sich im Blut von COPD Patienten nachweisen (Gan et al. 2004). Diese lassen sich nicht nur bei Exazerbationen, sondern auch in stabilen Phasen der Erkrankung im peripheren Blut nachweisen (Gan et al. 2004). Als Entzündungsparameter gelten das hochsensitive CRP und das Akute-Phase-Protein Fibrinogen. Der früher angegebene untere CRP-Grenzwert von 5 mg/l muss aufgrund der heute verfügbaren hs-CRP Tests revidiert werden. Auch bei anderen chronischen Erkrankungen können erhöhte Entzündungsparameter nachgewiesen werden, wie zum Beispiel kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und Übergewicht (Dandona et al. 2004). Die hs-CRP-Essays erlauben die Erfassung von kleinen Entzündungsreaktionen bei Arteriosklerose, koronarer Herzkrankheit und COPD. Es scheint keine Rolle zu spielen für die systemische Entzündungsantwort, ob der Patient aktuell raucht oder dieses aufgegeben hat (Gan et al. 2004).

Zum Ursprung der Entzündungsreaktionen bei der COPD gibt es unterschiedliche Hypothesen. Laut der „Spill over“-Hypothese ist die systemische Entzündung Folge des Übertritts der lokalen Entzündung in der Lunge (Barnes et al. 2009). Zwei kürzlich erschienene Publikationen konnten keine Korrelation der Neutrophilen im Sputum zum hs-CRP herstellen (Broekhuizen et al. 2006, Singh et al. 2010). Weitere drei Studien konnten keine Korrelation des hs-CRP und des FEV_{1.0} nachweisen (Broekhuizen et al. 2006, De Torres et al. 2006, Watz et al. 2009). Es gibt somit bisher noch keinen wissenschaftlichen Nachweis, der die „Spill-over“-Hypothese stützt. Als Alternativhypothese ist die systemische Entzündung eine Komponente der systemischen Manifestation (Fabbri et al. 2007).

Für Patienten mit COPD ließ sich zeigen, dass die Konzentration des hs-CRP mit eingeschränktem Metabolismus, verminderter Belastbarkeit sowie mit dem Grad der Atemnot korreliert (Broekhuizen et al. 2006). In der Arbeitsgruppe in Großhansdorf konnte gezeigt werden, daß auch ein Zusammenhang zwischen körperlicher Inaktivität und erhöhter systemischer Inflammation besteht (Watz et al. 2008). Dies bestätigten frühere Untersuchungen bei gesunden Personen. Bei gesunden Personen mit inaktivem Lebensstil zeigt sich ein höherer CRP-Level als im aktiven Vergleichskollektiv (Fischer et al. 2007). Personen mit einem Alter über 65 Jahren und inaktivem Lebensstil hatten eine signifikant höhere hs-CRP Konzentration als Personen gleichen Alters, die eine regelmäßige körperliche Aktivität aufwiesen (Eosua et al. 2005). Bei gesunden Probanden unterschiedlicher Altersklasse wurde bei regelmäßiger körperlicher Belastung eine Reduktion der CRP-Konzentration beobachtet (Stewart et al. 2007). Als Hypothese der Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und dem Entzündungslevel haben neuere Untersuchungen gezeigt, dass die Muskulatur wohl nicht nur Effektororgan der körperlichen Aktivität ist, sondern auch anti-entzündliche Wirkung hat. Die Muskulatur hat sozusagen eine Auswaschfunktion für Entzündungsparameter. Dieses konnte auf molekularer Ebene gezeigt werden (Handschin et al. 2008). Durch körperliche Aktivität wird der „peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator“ 1 α (Abk.: PGC-1 α) in den Muskelzellen induziert. Erhöhte Konzentrationen in der Muskelzelle sind mit günstigen Veränderungen auf verschiedene Gene assoziiert, die auch eine Reduktion der systemischen Inflammation bewirken können. Einer anderen Theorie zufolge ist die Muskulatur ein endokrines Organ. So sezernieren Muskelzellen während der körperlichen Aktivität Interleukin-6 (Abk.:IL-6). Bei moderater körperlicher Aktivität über 2 bis 6 Stunden steigen die IL-6-Konzentrationen passager im Blut um das 10- bis 100-fache an. (Pedersen et al. 2008). Dieser Anstieg von IL-6 geht mit normalen TNF-alpha Spiegeln einher. Bei entzündlichen Reaktionen des Körpers hingegen kommt es zu einem simultanen Anstieg von IL-6- und TNF-alpha-Spiegeln. Nach diesen Daten ist IL-6 nicht nur ein „unerwünschtes“ Zytokin, sondern es kann bei normalen TNF- α -Konzentrationen auch als „antiinflammatorisches Myokin“ betrachtet werden (Mathur et al. 2008).

Auch bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit und somit eingeschränkter Gehstrecke zeigte sich bei den körperlich Aktiven ein niedrigerer CRP-Spiegel (Tisi et al. 1997). Bei der Reduktion der systemischen Entzündungsreaktion spielt somit auch die Muskelmasse der Patienten eine wichtige Rolle. In unserer Studienkohorte erhöhte sich das Fibrinogenlevel signifikant von 424 (± 89) mg/dl auf 458 (± 90) mg/dl. Bei der Auswertung der Subgruppen mit unterschiedlichen Aktivitätsniveaus war erkennbar, dass in der Gruppe der inaktiven Patienten die Zunahme des Fibrinogens am stärksten ist. Unsere Beobachtung würde die Hypothese, dass körperliche Aktivität die systemische Entzündungsreaktion reduzieren kann, stützen.

4.5 Kardiovaskulärer Status bei COPD

Der im klinischen Alltag einfach anzuwendende Knöchel-Arm-Index hat sich als Messgröße einer arteriellen Verschlusskrankheit oder generell als Indikator eines kardiovaskulären Risikos durchgesetzt. Durch Bestimmung des Knöchel-Arm-Index lässt sich der kardiovaskuläre Status des Kollektivs abschätzen (Criqui et al. 2010).

In der Physicians Health I Study (Steering Committee of the Physicians Health Research Group 1989) war das relative Risiko eines Herzinfarktes für Patienten in der höchsten CRP-Quartile (hs-CRP > 2,11 mg/l) dreifach, für Schlaganfall zweifach höher als bei Patienten mit Werten < 0,55 mg/l.

Wissenschaftler aus Edinburgh haben 16 Studien nach der Korrelation eines erniedrigten ABI und der 10-Jahres Mortalität ausgewertet. Ein niedriger ABI (<0.9) war assoziiert mit 10-jähriger Mortalität, kardiovaskulärer Mortalität und Ereignissen an den Koronararterien (Fowkes et al. 2008).

Der Gefäßstatus in dieser Untersuchung hatte sich im Beobachtungszeitraum signifikant verschlechtert. Von einem durchschnittlichen ABI von 1.02 (0.92 – 1.11) bei der Ausgangsuntersuchung wies das Kollektiv beim Follow-up nur noch einen ABI von 0.95 (0.87 – 1.05) auf. Bei der Ausgangsuntersuchung wurde bei 75 Patienten (46%) ein ABI unter 1.00 ermittelt. Drei Jahre später zeigte sich eine signifikante Zunahme. Bei der Follow-up Untersuchung wiesen

schon 100 Patienten (62%) einen ABI unter 1.00 auf ($P=0.003$). Auch bei der Unterteilung in die drei Aktivitätsgruppen sieht man deutlich, dass die inaktiven Studienteilnehmer den größten Verlust des Ankle-Brachial-Index haben. Beobachtet wurde, dass moderate körperliche Aktivität den Alterungsprozess der großen Arterien verhindert bzw. reduziert (Seals et al. 2008). Moderates regelmäßiges körperliches Training moduliert die Dicke der Wandschicht der Femoralgefäße (Moreau et al. 2002). Durch das Dezinieren der Wandschicht nimmt im Gegenzug der Durchmesser des Gefäßes zu (Moreau et al. 2002). Dies führt zu der Annahme, dass sich körperliche Aktivität direkt zu einer Verbesserung des Knöchel-Arm-Index bzw. des Gefäßstatus des Patienten führt.

4.6 COPD als Systemerkrankung: Veränderung des Management?

Zwischen COPD, Komorbiditäten, körperlicher Inaktivität und systemischer Inflammation bestehen komplexe Beziehungen. Einige Zusammenhänge sind bekannt, aber es gibt wahrscheinlich noch eine Menge unbekannter Komponenten bzw. Mechanismen, die aber bisher noch nicht bewiesen worden sind. Um die systemischen Manifestationen der Erkrankung besser zu erfassen und zu behandeln, wird eine Änderung der Kategorisierung der COPD als alleinige Lungenerkrankung diskutiert (Agusti et al. 2003, Agusti 2006). Zunehmend setzt sich die Erkenntnis durch, dass die COPD als eine Systemerkrankung angesehen werden muss. Dies beinhaltet weg von der Ansicht der alleinigen Lungenerkrankung mit isolierter Therapie der pulmonalen Symptome und hin zum Bewusstsein, dass chronisch Kranke meist mehrere Komorbiditäten aufweisen, welche umfangreichere Therapiekonzepte erfordern als die isolierte Behandlung der COPD (Fabbri et al. 2007). So konnte kürzlich anhand einer Auswertung einer retrospektiven Kohortenstudie gezeigt werden, dass die Gabe von Betablockern die Mortalität und Exazerbationsrate von Patienten mit COPD mindert (Short et al. 2011). Ähnliches konnte kürzlich in einer neuseeländischen Kohortenstudie für Statine gezeigt werden (Lawes et al. 2012).

Das von Fabbri und Rabe vorgeschlagene chronische inflammatorische systemische Syndrom (Fabbri et al. 2007) beinhaltet neben den pulmonalen

Komponenten, dem Alter und der Raucheranamnese, das metabolische Syndrom, eine Herzerkrankung und ein erhöhtes CRP. Es ist die damit geäußerte Hypothese, dass inhalatives Zigarettenrauchen neben der pulmonalen Schädigung auch eine systemisch-zelluläre und humorale Entzündungsantwort sowie systemisch oxidativen Stress hervorruft. Dies läßt sich unter anderem durch endothelliale Dysfunktion und erhöhte Konzentration von koagulativen Faktoren im Organismus erklären (Agusti 2006, Yanbaeva et al. 2007). Diese Reaktionen könnten die systemischen Begleiterkrankungen des chronisch inflammatorischen Syndroms erklären. Die Kenntnis um die Bedeutung insbesondere der kardiovaskulären Komorbidität könnte in Zukunft einen veränderten diagnostischen und therapeutischen Algorhythmus von Patienten mit erfordern. So ist zu prüfen, ob die frühzeitige Kenntnis eines pathologisch veränderten Knöchel-Arm-Indexes oder das Ausmaß der körperlichen Inaktivität nicht andere Maßnahmen nach sich ziehen sollten als die alleinige symptomorientierte Therapie der COPD.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die körperliche Aktivität von Patienten mit COPD statistisch signifikant über einen Zeitraum von 2,8 Jahren abnimmt. Diese Abnahme der körperlichen Aktivität ist sowohl bei den Aktivitätsparameter Schritte pro Tag als auch bei den energiebezogenen Aktivitätsparametern zu beobachten. Interessanterweise ist die Abnahme der körperlichen Aktivität über alle Schweregrade hinweg zu beobachten, wobei die relativen Veränderungen in den höheren Schweregraden die stärksten Ausprägungen zeigen. Patienten, die im Untersuchungszeitraum inaktiv blieben oder inaktiv wurden, waren die Patienten, bei denen eine stärkere Zunahme der systemischen Inflammation, eine stärkere Abnahme der Muskelmasse und starke Abnahme der Leistungsfähigkeit, gemessen im 6-Minuten-Gehtest, beobachtet werden konnten. Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten legen nahe, dass die körperliche Inaktivität bedeutsame extrapulmonale Manifestationen der COPD beeinflussen könnte. Unsere Untersuchung zeigt eine erste Entwicklung. Um eine genaue Angabe der Abnahme der Aktivität pro Jahr in den einzelnen Gold-Stadien zu geben, hätten wir jährliche Aktivitätsmessungen in dem Follow-up Zeitraum durchführen müssen. Außerdem müsste die Untersuchung der Patienten weitergehen, um ihre weitere körperliche Entwicklung zu dokumentieren. Mit dem Hinweis, welcher Stellenwert der körperlichen Aktivität im Rahmen der Erkrankung zukommt, sollten sich auch die Therapieoptionen anpassen. Somit ist zu überlegen, ob die Messung der körperlichen Aktivität und die Bestimmung der Magermasse nicht in den Leitlinien beim Management dieser Erkrankung aufgenommen werden sollten. Ebenso ist zu diskutieren, ob die Erkrankung von der Klassifizierung einer reinen Lungenerkrankung hin zu einer integralen Einschätzung unter Berücksichtigung der extrapulmonalen Manifestationen mit angepassten Therapiekonzepten geändert werden sollte.

Abkürzungsverzeichnis:

COPD	Chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Bronchitis und Lungenemphysem
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
FVC	Forcierte Vitalkapazität, angegeben in Litern
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen der ersten Sekunde, angegeben in Litern
BODE-Index	Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise Capacity-Index
BMI	Body-Mass-Index
MMRC	Modifizierten Dyspnoeskala des Medical Research Council
ADO-Index	Age, Dyspnoe, Airflow Obstruction-Index
WHO	World Health Organisation
CRP	C-reactive protein; C-reaktives Protein
hs-CRP	high sensitivity C-reactive protein; hoch sensitives C-reaktives Protein
NT-pro BNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
FFMI	Fett-freie Masse Index
ATS	American Thoracic Society
ERS	European Respiratory Society
TLC	Totale Lungenkapazität, angegeben in Litern
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen, angegeben in Litern
RV	Residualvolumen, angegeben in Litern
ABI	Ankle-Brachial-Index, Knöchel-Arm Index
PY	Pack years, Packungsjahre
CB	Chronische Bronchitis
PAL	physical activity level
6-MWD	6-minute walk distance, 6-Minuten-Gehtest
l	Liter
ml	Milliliter
kg	Kilogramm
m	Meter

mmol	Millimol
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
kPa	Kilopascal
P	Signifikanzniveau
V1	Visite 1
V2	Visite 2
VC	Vitalkapazität, angegeben in Litern
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes

Literaturverzeichnis

- Agusti AGN (2006) Thomas a. Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc.*;3:478-81.
- Agusti AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X (2003) Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease *Eur Respir J*; 21: 347–360.
- Albert RK, Spiro SG, Jett JR (2011) *Clinical Respiratory Medicine*, 3rd Edition; Mosby Elsevier, Philadelphia.
- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE (2005) The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.*; 142:233-239.
- Arne M, Janson C, Janson S, Boman G, Lindqvist U, Berne C, Emtner M (2009) Physical activity and quality of life in subjects with chronic disease: chronic obstructive pulmonary disease compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Scand. J. Prim. Health Care*; 27:141–147.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories (2002) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.*; 166:111–117.
- Barnes PJ, Celli BR (2009) Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*; 33: 1165–1185.
- Black AE, Coward WA, Cole TJ, Prentice AM (1996) Human energy expenditure in affluent societies: an analysis of 574 doubly-labelled water measurements. *Eur J Clin Nutr.*; 50:72–92.
- Bossenbroek L, de Greef MH, Wempe JB, Krijnen WP, Ten Hacken NH (2011) daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systemic review. *COPD.*; 8:306-19.

- Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM (2006) Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*; 61:17-22.
- Buchman S, Boyle PA, Wilson RS, Liping Gu, Bienias JL, Bennett DA (2008) Pulmonary Function, Muscle Strength and Mortality in Old Age. *Mech Ageing Dev.*; 129:625–631.
- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AMB (2007) International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*; 370:741-50.
- Calverley P, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J (2007) Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.*; 356:775-789.
- Camillo CA, Pitta F, Possani HV, Barbosa MV, Marques DS, Cavalheri V, Probst VS, Brunetto AF (2008) Heart rate variability and disease characteristics in patients with COPD. *Lung*; 186:393-401.
- Casaburi R, ZuWallack R (2009) Pulmonary Rehabilitation for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease *N Engl J Med.*; 360:1329-1335.
- Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, Dordelly L, Cellie BR (2007) The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J.*; 29:535–540.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ (2004) The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.*; 350:1005-1012.
- Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force (2004) Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper *Eur Respir J.*; 23:932-46.
- Claus A 1957 [Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen.] *Acta Haematol.*; 17:237-46.

- Cote CG, Casanova C, Marin JM, Lopez MV, Pinto-Plata V, de Ocae MM, Dordelly LJ, Nekach H, Celli BR (2008) Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J.*; 31:571-8.
- Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC (1993) Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.*; 16:41-5.
- Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, Ix JH, Burke GL, Liu K, Shea S (2010) The Ankle-Brachial Index and Incident Cardiovascular Events in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.*; 56: 1506–1512.
- Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A (2004) Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.*; 25:4-7.
- De Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, Celli BR, Casanova C (2006) C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J.*; 27:902–7.
- Debigare R, Cote CH, Maltais F (2001) Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med.*; 164:1712-7.
- Debigare R, Marquis K, Cote CH, Tremblay RR, Michaud A, LeBlanc P, Maltais F (2003) Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest.*; 124:83–89.
- Decramer M, Cooper CB (2010) Treatment of COPD: the sooner the better? *Thorax.*; 65:837-841.
- Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P (1994) Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.*; 150:11-16.

- Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel D, Giardino D, Mannino D, Wouters E, Sethi S, Cooper C (2008) COPD as a Lung Disease with Systemic Consequences – Clinical Impact, Mechanisms, and Potential for Early Intervention. *COPD.*; 5:235-256.
- Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA (2005) Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*; 171:446–452.
- Elosua R, Bartali B, Ordovas JM, Corsi AM, Lauretani F, Ferrucci L; InCHIANTI Investigators (2005) Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*; 60:760–67.
- Evans WJ, Lambert CP (2007) Physiological basis of fatigue. *Am J Phys Med Rehabil.*; 86:29-46.
- Fabbri LM, Rabe KF (2007) From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*; 370:797–9.
- Fischer C, Berntsen A, Perstrup L B , Eskildsen P, Pedersen B K (2007) Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports.*; 17:580-7.
- Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d’Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodríguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CDA, Ferrucci L, McDermott MM , Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA , Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MMB, Hunink MGM, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE , Guralnik J (2008) Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality Ankle Brachial Index Collaboration. *JAMA.*; 300:197-208.

- Franssen FME, Broekhuizen R, Janssen RP, Wouters EFM, Schols AMWJ (2004) Effects of whole-body exercise training on body composition and functional capacity in normal-weight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.*; 125:2021-28.
- Gallagher CG (1994) Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.*; 15:305-326.
- Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD (2004) Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.*; 59:574-80.
- Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM (2006) Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax.*; 61:772-78.
- Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM (2007) Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*; 175:458–63.
- Garcia-Aymerich J, Serra I, Gómez FP, Farrero E, Balcells E, Rodríguez DA, de Batlle J, Gimeno E, Donaïre-Gonzalez D, Orozco-Levi M, Sauleda J, Gea J, Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agustí AG, Antó JM (2009) Physical activity and clinical and functional status in COPD. *Chest.*; 136:62-70.
- Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T (2011) Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet.*; 378: 991-6.
- GOLD http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf [Stand 23.07.2012].
- Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, Ensrud KE (2003) Relationship of Changes in Physical Activity and Mortality Among Older Women. *JAMA.*; 289:2379-86.

- Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, Turner-Lawlor PJ, Payne N, Newcombe RG, Ionescu AA, Thomas J, Tunbridge J (2000) Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet.*; 355:362–8.
- Handschin C, Spiegelman BM (2008) The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature.*; 454:463–9.
- Hill K, Dolmage TE, Woon L, Goldstein R, Brooks D (2010) Chronic obstructive pulmonary disease Measurement properties of the SenseWear armband in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.*; 65:486-91.
- Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, Swallow EB, Hansel TT, Moxham J, Polkey MI (2007) A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.*; 8:25.
- Hopkinson NS, Nickol AH, Payne J, Hawe E, Man WD, Moxham J, Montgomery H, Polkey MI (2004) Angiotensin converting enzyme genotype and strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*; 170:395-9.
- Hopkinson NS, Eleftheriou KI, Payne J, Nickol AH, Hawe E, Moxham J, Montgomery H, Polkey MI (2006) +9/+9 Homozygosity of the bradykinin receptor gene polymorphism is associated with reduced fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.*; 83:912-7.
- Hunter GR, Larson-Meyer DE, Sirikul B, Newcomer BR (2006) Muscle metabolic function and free-living physical activity. *J Appl Physiol.*; 101:1356–61.
- Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S (2007) Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables expressing disease severity. *Chest.*; 132:164-9.
- Jagoe RT, Engelen MPKJ (2003) Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl.*; 46:52-63.

- Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Yates JC, Willits LR, Vestbo J (2009) Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res.*; 10:59.
- Koehler F, Doehner W, Hoernig S, Witt C, Anker SD, John M (2007) Anorexia in chronic obstructive pulmonary disease-association to cachexia and hormonal derangement. *Int J Cardiol.*; 119:83-9.
- Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ (2007) Effect of 10 Days of Bed Rest on Skeletal Muscle in Healthy Older Adults. *JAMA.*; 297:1772-74.
- Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP (1999) Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*; 160:1856-61.
- Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W (2006) Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med.*; 144:73-81.
- Lawes CM, Thornley S, Young R, Hopkins R, Marshall R, Chan WC, Jackson G (2012) Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. *Prim Care Respir J.* ; 21:35-40.
- Leupoldt von A, Hahn E, Taube K, Schubert-Heukeshoven S, Magnussen H, Dahme B (2008) Effects of 3-week Outpatient Pulmonary Rehabilitation on Exercise Capacity, Dyspnea, and Quality of Life in COPD. *Lung.*; 186:387-91.
- Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S (2006) Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J.* ;27:397-412.
- Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R,

- Wanger J (2005) SERIES "ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING" Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi Number 4 in this Series Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.*; 26:720-35.
- Manini TM, Everhart JE, Patel KV, Schoeller DA, Colbert LH, Visser M, Tylavsky F, Bauer DC, Goodpaster BH, Harris TB (2006) Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA.*; 296:171–9.
- 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 mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*; 166:809-13.
- Mathur N, Pedersen B (2008) Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. *Mediators Inflamm.*; 2008:109502.
- McDermott M, Liu K, Criqui MH, Ruth K (2005) Ankle-Brachial Index and Subclinical Cardiac and Carotid Disease The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol.*; 162:33-41.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J (2005) Series "ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing" Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi Number 2 in this Series Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.*; 26:319–38.
- Montes de Oca M, Loeb E, Torres SH, De Sanctis J, Hernandez N, Talamo C (2008) Peripheral muscle alterations in non-COPD smokers. *Chest.*; 133:13–18.
- Moreau KL, Donato AJ, Seals DR, Dinunno FA, Blackett SD, Hoetzer GL, Desouza CA, Tanaka H (2002) Arterial intima-media thickness: site-

- specific associations with HRT and habitual exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*; 283:1409-17.
- Mostert R, Goris A, Weling-Scheepers C, Wouters EF, Schols AM (2000) Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.*; 94:859-67.
- Nowak D, Berger K, Lippert B, Kilgert K, Caeser M, Sandtmann R (2006) Epidemiology and health economics of COPD across Europe. A critical analysis. *Treat Respir Med.*; 4:381-95.
- Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF (2011) Systemic manifestations of COPD. *Chest.*; 139:165-73
- Patel SA, Benzo RP, Slivka WA, Sciruba FC (2007) Activity monitoring and energy expenditure in COPD patients: a validation study. *COPD.*; 4:107-12.
- Pedersen BK, Febbraio MA (2008) Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.*; 88:1379–1406.
- Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical activity guidelines advisory committee report and 2008 physical activity guidelines for Americans. <http://www.health.gov/paguidelines/committeereport.aspx> and <http://www.health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf> [Stand 23.07.2012].
- Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR (2004) The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J.*; 23:28-33.
- Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R (2006) Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest.*; 129:536–44.
- Pitta F, Takaki MY, Oliveira NH, Sant'anna TJ, Fontana AD, Kovelis D, Camillo CA, Probst VS, Brunetto AF (2008) Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir. Med.* 102, 1203–07.

- Polkey MI, Moxham J (2006) Attacking the disease spiral in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Med.*; 6 :190-6.
- Polkey MI, Rabe KF (2009) Chicken or egg: physical activity in COPD revisited *Eur Respir J.*; 33:227-9.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J (2007) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.*; 176:532-55.
- Robles P, Mathur S, Janaudis-Ferreira T, Dolmage TE, Goldstein RS, Brooks D (2011) Measurement of Peripheral Muscle Strength in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *J Cardiopulm Rehabil Prev.*; 31:11-24.
- Roche N (2009) Activity limitation: a major consequence of dyspnoea in COPD. *Eur Respir Rev.*; 18:54-7.
- Saudny-Unterberger H, Martin JG, Gray-Donald K (1997) Impact of nutritional support on functional status during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*; 156:794-99.
- Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Tashkin DP (2000) Smoking Cessation and Lung Function in Mild-to-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.*; 161:381-90.
- Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM (1998) Weight Loss is a Reversible Factor in the Prognosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.*; 157:1791-7.
- Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers C, Wouters EF (2005) Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.*; 82:53-9.

- Schols AM, Soeters PB, Dingemans AMC, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EFM (1993) Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis.*; 147:1151–56.
- Seals DR, DeSouza CA, Donato AJ, Tanaka H (2008) Habitual exercise and arterial aging. *J Appl Physiol.*; 105:1323–32.
- Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ (2011) Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study *BMJ.*; 10:342.
- Singh D, Edwards L, Tai-Singer R, Rennard S (2010) Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study. *Respir Res.*; 11:77.
- Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Gayan-Ramirez G, Bogaerts P, Bouillon R, Decramer M (2003) Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax.*; 58:752-756.
- Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, Vestbo J, Calverley PM, Pinto-Plata V, Celli BR, Tai-Singer R, Wouters EF (2010) Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: the ECLIPSE cohort. *Respir Med.*; 104:849-57.
- Steele BG, Holt L, Belza B, Ferris S, Lakshminaryan S, Buchner DM (2000) Quantitating Physical Activity in COPD Using a Triaxial Accelerometer. *Chest.*; 117:1359-67.
- Steele BG, Belza B, Cain K, Warms C, Coppersmith J, Howard J (2003) Bodies in motion: monitoring daily activity and exercise with motion sensors in people with chronic pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev.*; 40:45-58.
- Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group (1989) Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med.*; 321:129-35.
- Stewart L, Flynn M, Campbell W, Craig B, Robinson J. P, Timmerman K, McFarlin B, Coen P, Talbert E (2007) The Influence of Exercise Training on

Inflammatory Cytokines and C-Reactive Protein. *Med Sci Sports Exerc.*; 39:1714-9.

Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD-C, Porcher R, Cetti EJ, Moore AJ, Moxham J, Polkey MI (2007) Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*; 62:115-120.

Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D (2008) A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.*; 359:1543-54.

Thompson P, Buchner D, Piña I L (2003) Exercise and Physical Activity in the Prevention and Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease A Statement From the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation.*; 107:3109-16.

Thune I, Furberg AS (2001) Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc.*; 33:530-50.

Tisi P, Hulse M, Chulakadabba A, Gosling P, Shearman C.P. (1997) Exercise training for intermittent claudication: Does it adversely affect biochemical markers of the exercise-induced inflammatory response? *Eur J Vasc Endovasc Surg.*; 14:344-50.

Troosters T, Sciurba F, Battaglia S, Langer D, Valluri SR, Martino L, Benzo R, Andre D, Weisman I, Decramer M (2010) Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir Med.*; 104:1005–11.

US Department of Health and Human Services (1996) Physical activity and health: report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.

Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, Wouters EF; COSMIC Study Group (2006) Prevalence of nutritional

- depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med.*; 100:1349-55.
- Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P (2011) Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD. *N Engl J Med.*; 365:1184-92.
- Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Petro W, Rabe K, Schultz K, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R, Worth H (2007) [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie*; 61:e1-40.
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G (2005) SERIES "ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING" Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi Number 3 in this Series Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.*; 26:511–522.
- Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS (2006) Health benefits of physical activity: the evidence. Review on the health benefits of physical activity in general. *CMAJ.*; 174:801-9.
- Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H (2011) Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*; 140:331-42.
- Waschki B, Schaper M, Sack AL, Paasch K, Mueller KC, Feindt B, Holz O, Kirsten A, Kretschmar G, Meyer T, Magnussen H, Watz H (2010) Cardiovascular biomarkers in COPD patients during three years of follow-up. *ATS Poster 2010*.

- Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H (2009) Physical activity in patients with COPD: *Eur Respir J.*; 33:262–72.
- Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. (2008) Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med.*; 177:743–751.
- Watz H, Waschki B, Kirsten A, Müller KC, Kretschmar G, Meyer T, Holz O, Magnussen H (2009) The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest.*; 136: 1039–104.
- Wegner RE, Jorres RA, Kirsten DK, Magnussen H (1994) Factor analysis of exercise capacity, dyspnoea ratings and lung function in patients with severe COPD. *Eur Respir J.*; 7:725-29.
- Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, Chan HT, Tsao CK, Tsai SP, Wu X (2011) Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet.*; 378:1244-53.
- WHO The global burden of disease: 2004 update published 2008. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf [Stand am 25.07.2012].
- Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF (2007) Systemic effects of smoking. *Chest.*; 131:1557-66.
- Yohannes AM (2001) Pulmonary rehabilitation and outcome measures in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Gerontology.*; 47:241-45.

Tabellenverzeichnis:

	Seite
Tabelle 1. Demographie des Patientenkollektives bei der Ausgangsuntersuchung und Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später; Die Daten zeigen n (%) oder arithmetischer Mittelwert (Abk.:MW) mit Standardabweichung (Abk.:SD).....	22
Tabelle 2.. Entwicklung der Lungenfunktion des Patientenkollektives bei der Ausgangsuntersuchung und bei Follow-up Untersuchung nach 2,8 Jahren; Die Daten zeigen n (%) oder arithmetischer Mittelwert (Abk.:MW) mit Standardabweichung (Abk.:SD); *Die Signifikanzen wurden mit dem gepaarten t-Test ermittelt.....	27
Tabelle 3. Entwicklung der Aktivitätsparameter bei der Ausgangsuntersuchung und Follow-up Untersuchung 2,8 Jahren später ; Die Daten zeigen n (%) oder arithmetischer Mittelwert (Abk.:MW) mit Standardabweichung (Abk.:SD) ; *Die Signifikanzen wurden mit dem gepaarten t-Test ermittelt.....	28
Tabelle 4. Systemische Manifestationen der COPD bei der Ausgangsuntersuchung und bei der 2,8-jährigen Follow-up Untersuchung; Die Daten zeigen n (%) oder arithmetischer Mittelwert (Abk.:MW) mit Standardabweichung (Abk.:SD); * Die Signifikanzen wurden mit dem gepaarten t-Test ermittelt.; *1Muskelmassenverlust ist definiert als ein Fett-freie Masse index <17,1kg/m ² für Männer und <16,4 kg/m ² für weibliche Patienten.....	34
Tabelle 5. Die Entwicklung der COPD Patienten n=136 (Kollektiv ohne die Patienten mit chronischer Bronchitis);(Waschki et al. 2010).....	41
Tabelle 6. : Anteilberechnung der körperlichen Inaktivität bei der jährlichen Entwicklung der Fett-freie Masse, des 6-Minuten-Getest, des Ankle-Brachial Index und des Fibrinogens mit der multivariablen Regressionsanalyse.....	44

Abbildungsverzeichnis:

	Seite
Abbildung 1: Entwicklung der Studienkohorte von 2006 bis 2009.....	10
Abbildung 2: Studiendesign.....	12
Abbildung 3a,b. a: Klassifizierung der Studienteilnehmer nach GOLD im Jahre 2006. CB: chronische Bronchitis, GOLD: "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease" b: Klassifizierung der Studienteilnehmer nach GOLD im Jahre 2008/2009. CB: chronische Bronchitis, GOLD: "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease"	24
Abbildung 4: Entwicklung der Patienten in der GOLD Klassifikation	25
Abbildung 5: Abnahme des forcierten expiratorischen Volumens der ersten Sekunde (FEV1.0) und der Forcierten Vitalkapazität (FVC) angegeben in Litern	26
Abbildung 6: Zunahme des Residualvolumens (RV) und des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) angegeben in Litern	26
Abbildung 7: Entwicklung des „physical activity level“ in den einzelnen GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) Stadien bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später. Die statistische Signifikanz betrug im GOLD Stadium I: 0.021(P=0.021), im Gold Stadium II: 0.007 (P=0.007), im GOLD Stadium III: 0.037 (P=0.037) und im GOLD Stadium IV: 0.002 (P=0.002). Bei den Patienten mit chronischer Bronchitis keine Signifikanz (P Wert: 0.204).....	29
Abbildung 8: Entwicklung der getätigte Schritte pro Tag (Steps per day) in den einzelnen GOLD(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) Stadien bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2.8 Jahre später. Die statische Signifikanz betrug im GOLD Stadium I: 0.017	

($P=0.017$), im Gold Stadium II: 0.001 ($P=0.001$), im GOLD Stadium III: 0.009 ($P=0.009$) und im GOLD Stadium IV: <0.001 ($P<0.001$). Bei den Patienten mit chronischer Bronchitis zeigte sich keine signifikante Abnahme der getätigten Schritte pro Tag ($P=0.091$). **30**

Abbildung 9: Prozentualer Anteil der Aktivitätsniveaus bezogen auf den „physical activity level“ (PAL) in den verschiedenen Schweregraden der Lungenerkrankung bei der Ausgangsuntersuchung und bei der Follow-up Untersuchung 2,8 Jahre später. **31**

Abbildung 10: Die relative Abnahme der drei Aktivitätsparameter: Schritte pro Tag, Aktivitätsniveau und täglicher Energieumsatz durch körperliche Aktivität gezeigt für die einzelnen GOLD Stadien und die chronische Bronchitis (CB) innerhalb des 2,8 jährigen Beobachtungszeitraum. **33**

Abbildung 11: Die Abbildung zeigt die Abnahme des Ankle-brachial Index bei den drei Aktivitätsgruppen: persistierend inaktiv, inaktiv geworden und die Patienten, die noch aktiv sind. **37**

Abbildung 12: Die Abbildung zeigt die Abnahme der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest in Metern bei den drei Aktivitätsgruppen: persistierend inaktiv, inaktiv geworden und die Patienten, die noch aktiv sind. **38**

Abbildung 13: die Abbildung zeigt die Zunahme des Fibrinogens in den drei Aktivitätsgruppen: persistierend inaktiv, inaktiv geworden und die Patienten, die noch aktiv sind. **39**

Abbildung 14: die Abbildung zeigt den Verlust von Fett-freier Masse in den drei Aktivitätsgruppen: persistierend inaktiv, inaktiv geworden und die Patienten, die noch aktiv sind. **40**

Abbildung 15: Veränderung des Fibrinogens bei Patienten mit COPD in einem Beobachtungszeitraum von 2,8 Jahren(Waschki et al. 2010) mean=MW, SEM=SD **42**

Abbildung 16: Veränderung des NT-proBNP bei Patienten mit COPD in einem Beobachtungszeitraum von 2,8 Jahren (Waschki et al. 2010) mean=MW, SEM=SD.....**42**

Danksagung:

Herrn Prof Dr. Magnussen möchte ich für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit, das Projekt am Pneumologischen Forschungsinstitut durchzuführen und die engagierte Betreuung der Arbeit danken.

Mein großer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Watz, der mir stets unterstützend zur Seite stand und mich an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt hat. Auch beim Erstellen der Dissertationsschrift möchte ich mich für die geduldige Unterstützung von Herrn Dr. Watz bedanken.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Herrn Waschki, der mit seiner Auswertung und Statistik die Entstehung dieser Arbeit wesentlich unterstützt hat.

Frau Kirsten Paasch möchte ich für ihre tatkräftige Unterstützung und Mitarbeit bei der Durchführung dieses Projektes danken.

Den Mitarbeitern des Pneumologischen Forschungsinstitutes möchte ich für ihre stetige Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Klärung von Fragen oder Problemen danken. Ebenso möchte ich mich bei allen Beteiligten für die Durchführung der Ausgangsuntersuchung bedanken, ohne die eine longitudinale Beobachtung überhaupt nicht möglich gewesen wäre.

Dem Verein zur Förderung der Lungenforschung am Krankenhaus Großhansdorf möchte ich für ihre tatkräftige und umfangreiche Unterstützung danken.

Zuletzt möchte ich meiner Familie für die langjährige Unterstützung während des Studiums und der Promotion danken. Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Schwester, die mich sehr bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt hat und mir immer hilfsbereit zur Seite stand.

Eidestaatliche Erklärung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: