

**Einfluss der koronaren Herzkrankheit auf die chronisch
obstruktive Lungenerkrankung – eine Risikobewertung der
Komorbidität**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Nikolas Lorenz

aus

Hamburg

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Hans F. E. Klose

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Alexandra M. Preisser

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Alexandra M. Preisser

Mitglied der Prüfungskommission: Dr. Lars Harbaum

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Volker Harth

Datum der mündlichen Prüfung: 07.01.2026

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung.....	4
2. Einleitung	5
2.1 Grundlagen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)	5
2.1.1 Definition	5
2.1.2 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung	6
2.1.3 Pathogenese	7
2.1.3.1 Systemische Inflammation und Freisetzung von Entzündungszellen- und -mediatoren	8
2.1.3.2 Oxidativer Stress	9
2.1.3.3 Protease-Antiprotease-Dysbalance	9
2.1.4 Klinisches Bild	10
2.1.5 Diagnostisches Vorgehen.....	11
2.1.6 Exazerbation	12
2.1.7 Therapie.....	13
2.1.7.1 Nicht-medikamentöse Therapie	14
2.1.7.2 Medikamentöse Therapie.....	14
2.2 Grundlagen der koronaren Herzkrankheit (KHK)	17
2.2.1 Definition	17
2.2.2 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung	18
2.2.3 Pathogenese	19
2.2.4 Klinisches Bild	20
2.2.5 Diagnostisches Vorgehen.....	22
2.2.6 Therapie.....	24
2.2.7.1 Nicht-medikamentöse Therapie	25
2.2.7.2 Medikamentöse Therapie.....	25
2.2.7.3 Revaskularisationstherapie.....	29
2.3 Bedeutung der Komorbidität von COPD und KHK	30
2.3.1 Definition	30
2.3.2 KHK als Komorbidität bei COPD	32
2.3.3 Pathogenetische Zusammenhänge der Komorbidität	34
3. Material und Methoden.....	39
3.1. Patientenkollektive	40

3.1.1 COPD-Patientenkollektiv.....	40
3.1.2 KHK-Patientenkollektiv	41
3.2 Datenerhebung der Kollektive.....	42
3.2.1 COPD-Schweregrade.....	42
3.2.2 Schwere der KHK.....	43
3.2.3 Raucherstatus	43
3.2.4 Aufnahmegründe.....	44
3.2.5 Anzahl der Exazerbationen und Krankenhausaufenthalte	44
3.2.6 Komorbiditäten.....	44
3.2.7 Koronarangiographie	45
3.2.8 Medikation.....	46
3.2.9 Laborparameter	46
3.2.10 Mortalität.....	47
3.2.11 Statistik	47
3.2.12 Literaturrecherche	48
3.2.13 Ethikvotum.....	49
4. Ergebnisse	50
4.1 COPD-Patientenkollektiv	50
4.2 COPD-Patientenkollektiv mit KHK	73
4.3 KHK-Patientenkollektiv	88
4.4 KHK-Patientenkollektiv mit COPD	94
5. Diskussion.....	102
6. Zusammenfassung	110
7. Literaturverzeichnis	112
8. Abkürzungsverzeichnis.....	125
9. Abbildungsverzeichnis	128
10. Tabellenverzeichnis.....	131
11. Erklärung des Eigenanteils	132
12. Eidesstattliche Versicherung	133
13. Danksagung	134

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, zunächst die beiden Krankheitsentitäten, COPD und KHK, darzustellen und eine mögliche kausale Erklärung der Komorbidität dieser Erkrankungen zu geben. Daraus werden die Fragestellungen hergeleitet, die Ausgangspunkt für die Methodik und Ergebnisse des empirischen Teils dieser Arbeit sind. Im Rahmen einer Single Center Studie an der Asklepios Klinik Hamburg Altona erfolgt eine retrospektive Analyse von Patienten mit COPD und/oder KHK, um die Prävalenz, die wechselseitige Beeinflussung und die Auswirkungen einer Komorbidität der KHK bei COPD zu untersuchen. Die Fragestellungen werden im Hinblick auf die Ergebnisse und die vorhandene Literatur diskutiert.

Es wurden folgende Fragestellungen formuliert:

1. Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit COPD, die zusätzlich an einer KHK leiden?
2. Lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der KHK als Komorbidität und der Erkrankungsschwere der COPD sowie weiteren Faktoren, wie Alter, Geschlecht etc., erkennen?
3. Welchen Einfluss hat die KHK auf die COPD in Hinblick auf die Morbidität sowie Mortalität?
4. Wie hoch ist das Risiko einer kardialen Ischämie bei einer Exazerbation einer COPD?
5. Wie hoch ist der Anteil der COPD bei KHK-Patienten?
6. Lassen sich Parameter finden, um eine Bewertung des Risikos für das Vorliegen einer KHK bei COPD-Patienten vorzunehmen?

2. Einleitung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) zählt zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Aktuell ist die COPD weltweit die dritthäufigste Todesursache (1).

Viele Patienten, die an der COPD erkrankt sind, weisen eine ganze Reihe von Komorbiditäten auf. Der Begriff Komorbidität bezeichnet das gemeinsame Auftreten zweier Krankheitsentitäten bei einem Patienten, die entweder von einer gemeinsamen Ursache abhängen oder sich gegenseitig bedingen, aber auch unabhängig voneinander gemeinsam bei einem Patienten auftreten. Neben Gewichtsverlust, Osteoporose und Depressionen zählen insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen zu den bedeutendsten Komorbiditäten bei der COPD (2). Vieles deutet darauf hin, dass die lokale und systemische Inflammation, aber auch der gemeinsame Risikofaktor des Tabakkonsums, eine große Rolle für die Komorbidität von COPD und der koronaren Herzkrankheit (KHK) spielen, die nach dem arteriellen Hypertonus, die häufigste kardiovaskuläre Komorbidität bei der COPD ist (3). Die Prävalenzen von sowohl COPD und KHK nehmen vor allem in den westlichen Ländern deutlich zu. Derzeit ist die koronare Herzkrankheit die weltweit häufigste Todesursache (4). Aufgrund der weiterhin steigenden Prävalenzen beider Krankheiten ist mit einer erheblichen Erhöhung der sozioökonomischen Belastung im Gesundheitswesen zu rechnen.

2.1 Grundlagen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)

2.1.1 Definition

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung ist eine Atemwegserkrankung, die durch eine nicht vollständig reversible und progrediente Obstruktion sowie eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert ist. Die Atemwegsobstruktion wird im Wesentlichen von den Komponenten der chronischen Bronchitis sowie des Emphysems, welche unter dem Begriff COPD subsumiert sind, bedingt. Während das Emphysem eine Destruktion und dauerhafte Erweiterung der Lungenalveolen beschreibt, ist die chronische Bronchitis durch einen Zustand mit produktivem Husten für mindestens drei Monate in zwei aufeinanderfolgenden Jahren definiert (5). Die Ausprägung und der Verlauf der COPD werden maßgeblich von Exazerbationen und Komorbiditäten bestimmt (6). In über 90% der Fälle ist ein langjähriger Nikotinabusus ursächlich für die COPD (5).

2.1.2 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung

Die COPD ist sowohl in Deutschland als auch weltweit für eine frühe Morbidität und erhöhte Mortalität sowie für signifikant steigende Kosten im Gesundheitssektor verantwortlich. Derzeit ist die COPD die dritthäufigste Todesursache weltweit (1). Im Jahr 1990 stand die Erkrankung noch an sechster Stelle (7). Seitdem ist ein Zuwachs der Sterblichkeit um 11,6% auf 3,2 Mio. Verstorbene im Jahr 2015 zu verzeichnen. Die Prävalenz ist dabei um 44,2% auf 174,2 Mio. Erkrankte angestiegen (8). In einer großangelegten Metaanalyse von *Halbert et al.*, bei der in dem Zeitraum von 1990 – 2004 aus 28 verschiedenen Ländern 37 Studien identifiziert wurden, lag die mittlere Prävalenz der COPD bei 7,6% (9). In der BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease) aus dem Jahr 2007 wurde die weltweit ermittelte Gesamtprävalenz mit 18,7% angegeben (10). Darunter hatten 10,1% der Studienpopulation das Stadium GOLD II oder höher und der Anteil der Männer (11,8%) war signifikant höher als der Anteil der Frauen (8,5%). In Deutschland lag dieser Studie zufolge die Prävalenz bei 13,2% (11). Neben geschlechtsspezifischen Unterschieden zeigte sich insbesondere ein Anstieg der Prävalenz im höheren Alter (s. Abb. 1). Nach wie vor ist das männliche Geschlecht häufiger an COPD erkrankt (12). Es ist jedoch damit zu rechnen, dass diese Diskrepanz aufgrund der Zunahme weiblicher Raucher zurückgehen wird (13).

Durch die weltweit, aber auch in Deutschland, steigende Prävalenz stellt die COPD eine enorme sozioökonomische Belastung für das Gesundheitssystem dar. Die Gründe für die hohen Kosten setzen sich aus verschiedenen Komponenten zusammen. Aufgrund einer Hospitalisierung entstehen hohe direkte und durch die Arbeitsunfähigkeit und den Verdienstausschlag zum Teil unterschätzte indirekte Kosten (13,14). Zudem stellt die verzögerte Diagnosestellung ein weiteres ökonomisches Problem dar (14).

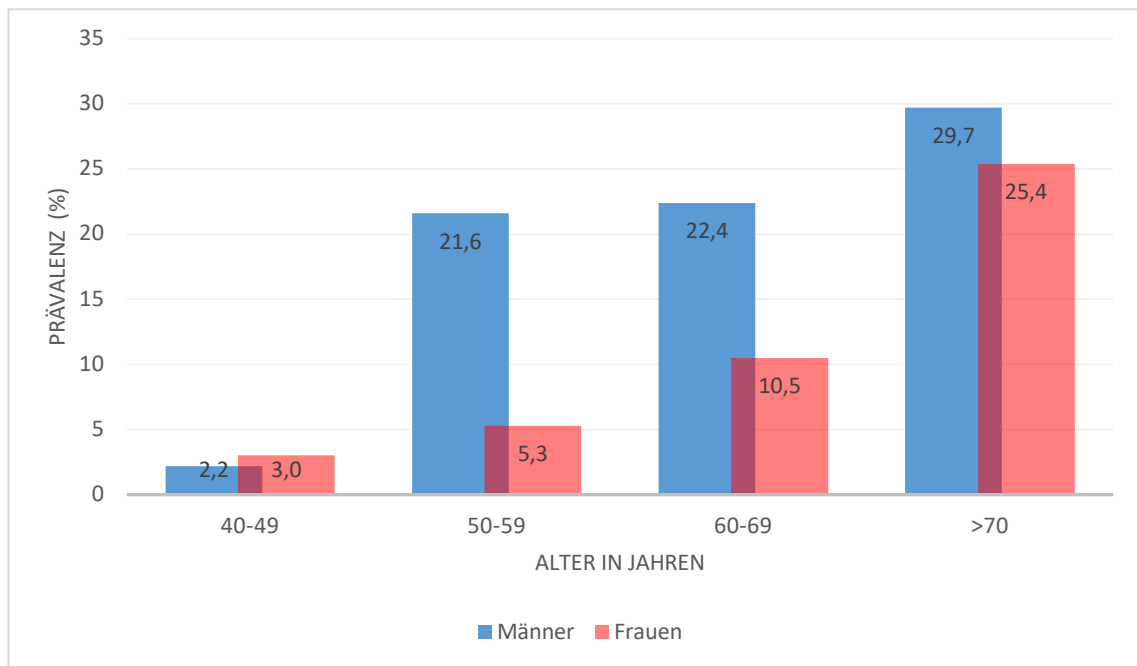


Abb. 1 Prävalenz der COPD in Deutschland nach Alter und Geschlecht (nach (11))

2.1.3 Pathogenese

Der COPD liegt eine multifaktorielle Genese zu Grunde. Es spielen dabei neben Umweltfaktoren, hier vor allem der Tabakrauch, auch genetische Komponenten eine wichtige Rolle. Nach wie vor gilt ein langjähriger Tabakkonsum als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD (15). In einer Studie aus dem Jahr 2006 konnte gezeigt werden, dass Raucher nach 25 Jahren in ca. 30-40% eine COPD entwickelten, wovon 25% eine klinisch signifikante Manifestation aufwiesen (16). Obwohl die COPD stark mit dem Rauchen assoziiert ist, variiert das populationsbezogene attributable Risiko des Rauchens zwischen 9,7%-97,9%, wobei es in zahlreichen Studien bei unter 80% liegt (17). Auch in zwei weiteren Studien wurde dieses Risiko bei 74,6% beziehungsweise 76,2% beobachtet (16,18). Demnach gibt es noch weitere Einflüsse, welche zur Ausbildung einer COPD beitragen. Eine berufliche Exposition gegenüber Schadstoffen, wie Emissionen von Abgasen aus Fahrzeugen in der Industrie und Inhalation von verbrannten organischen Stoffen in schlecht ventilierten Räumen, kann ebenfalls zur COPD führen (19). Ozon und Stickstoffdioxid können in hohen Konzentrationen als radikale Oxidantien zu systemischen und insbesondere pulmonalen Entzündungsreaktionen führen (20). Vor allem Frauen, die einer erhöhten Feinstaubexposition im Straßenverkehr ausgesetzt sind, haben eine reduzierte Lungenfunktion (gemessen am FEV₁ und FVC) (21). In Kombination mit Tabakrauch erhöht sich dann das Risiko eine COPD zu entwickeln deutlich (22). Obwohl die inhalativen

Noxen in der Lunge zunächst nur lokale Entzündungsreaktionen auslösen, bewirken sie bei der COPD eine modifizierte systemische Inflammation (23). Die genauen Mechanismen dahinter sind noch nicht in ihrer Gänze geklärt.

Neben den genannten Umweltfaktoren ist als genetische Ursache in ca. 1-2% der Fälle maßgeblich der Alpha-Antitrypsin-Mangel (AAT-Mangel) für die Entstehung der COPD bedeutsam (24). Bei diesem seltenen autosomal-rezessiven Mangel eines Protease-Inhibitors kommt es zur fehlenden Hemmung der neutrophilen Elastase. Hierdurch resultiert eine Zersetzung des Faserproteins Elastin und es kommt zur Zerstörung der Lungenalveolen mit Ausbildung eines panlobulären Emphysems (25). Es gibt noch zahlreiche weitere Studien, die genetische Aspekte in der Ätiologie der COPD identifiziert haben, auf welche hier jedoch nicht weiter eingegangen werden soll (26–30).

Verschiedene Komponenten und Mechanismen sind bekannt, die zur Manifestation der COPD beitragen. Dazu zählen folgende: systemische Inflammation und Freisetzung von Entzündungszellen- und -mediatoren, Protease-Antiprotease-Dysbalance, oxidativer Stress, Apoptose, ineffektive Reparationsmechanismen und Apoptose (siehe Abb. 2) (19).

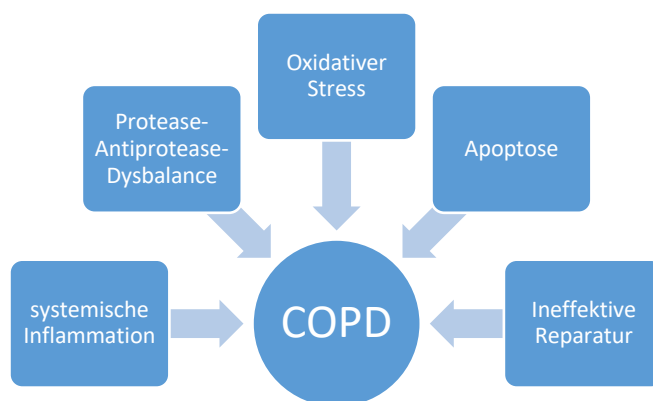


Abb. 2 Komponenten der pathogenetischen Mechanismen bei der COPD (nach (19))

2.1.3.1 Systemische Inflammation und Freisetzung von Entzündungszellen- und -mediatoren

Inhalative Noxen, wie der Zigarettenrauch, bewirken eine lokale Entzündungsreaktion, wodurch proinflammatorische Mediatoren (u.a. Zytokine und Chemokine) in die Zirkulation gelangen und eine systemische Inflammation auslösen. Von wesentlicher Bedeutung ist dabei die Aktivierung von Alveolarmakrophagen, die eine Freisetzung von Zytokinen wie Interleukin-6- (IL-6) und –8 (IL-8), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), C-reaktives Protein (CRP), Fibrinogen und Leukotrien B4 bedingen (31). *Agusti et al.* (2012) wiesen erhöhte Werte dieser inflammatorischen Marker bei 70% der COPD-Patienten nach. Bei 16% der Patienten gab es sogar Hinweise für eine persistierende systemische Inflammation (32). Hält dieser Entzündungsprozess länger an, wird

die chronisch systemische Inflammation initiiert bzw. vorangetrieben. So können Begleiterkrankungen, hier vor allem endothelschädigende, neoplastische und diabetogene Prozesse, verschlimmert werden (19). Erhöhte Werte proinflammatorischer Mediatoren sind mit einem 2- bis 4-fach gesteigerten Risiko der Ausbildung einer koronaren Herzkrankheit, einer Herzinsuffizienz sowie eines Typ 2 Diabetes mellitus, eines Bronchialkarzinoms und einer Pneumonie assoziiert (33).

2.1.3.2 Oxidativer Stress

Sowohl der Zigarettenrauch als auch die aktivierten Makrophagen und neutrophilen Granulozyten bedingen eine vermehrte Freisetzung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten (reactive oxygen species, ROS), wodurch die inflammatorische Antwort verstärkt wird (5). Zu diesen zählen H_2O_2 , O_2^- , OH^\bullet und ONOO^- (31). Beim oxidativen Stress wird der Transkriptionsfaktor NF- κ B (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) aktiviert und führt zur Expression zahlreicher proinflammatorischer Gene (34). Unter physiologischen Umständen wirkt die Histone-Deacetylase-2 (HDAC2) dieser Genaktivierung entgegen. Bei der COPD hingegen, lässt sich eine progrediente Verminderung der HDAC-2-Aktivität nachweisen (35). Der Transkriptionsfaktor Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), welcher ebenfalls durch oxidativen Stress aktiviert wird, bedingt eine Hochregulation der meisten Antioxidantien. Eine mangelnde HDAC-2-Aktivität ist mit einer Reduktion von Nrf2 assoziiert (36). Somit fällt bei COPD-Patienten die antioxidative Antwort zunehmend geringer aus, was den oxidativen Stress weiter aufrecht hält und so im Sinne eines Circulus vitiosus die HDAC-2-Aktivität noch mehr vermindert.

2.1.3.3 Protease-Antiprotease-Dysbalance

Bei der Protease-Antiprotease-Hypothese, welche erstmals im Jahr 1963 von Laurell und Eriksson beschrieben wurde, kommt es zu einer Dysbalance der proteolytisch wirkenden Elastasen und ihren Inhibitoren zugunsten der Elastasen (37). Wie bereits erwähnt, führt der Zigarettenrauch zur Akkumulation von aktivierten Alveolarmakrophagen, neutrophilen Granulozyten und CD8+ T-Lymphozyten. Die CD8+ T-Lymphozyten setzen INF- γ -induzierte Chemokine (CXCL-9, -10, -11) frei, welche wiederum die Expression und Freisetzung von Matrix-Metalloproteasen (MMPs), insbesondere MMP-9 und -12, aus den aktivierten Makrophagen bewirken (38). Zudem induzieren die Makrophagen durch die Sezernierung von TNF- α , IL-8 und Leukotrien B4 eine Aktivierung der neutrophilen Granulozyten, welche vermehrt neutrophile Elastase (NE) produzieren. Der Anstieg der elastolytisch-wirkenden Enzyme führt folglich über die Fragmentierung des Elastins zur zunehmenden Destruktion der Alveolarsepten und zur Ausbildung eines zentrolobulären Lungenemphysems (39). Zusätzlich zur Spaltung des Elastins kommt es durch den programmierten Zelltod (Apoptose) des alveolaren Epithels sowie der

Endothelzellen der Lunge und einer fehlenden Proliferation dieser Zellen zur irreversiblen Zerstörung des Lungengewebes (19).

Insbesondere in den kleinen Atemwegen führt die Infiltration von Entzündungszellen, die Metaplasie schleimproduzierender Becherzellen mit Hypersekretion von Mukus und die Hypertrophie der glatten Muskulatur zur Atemwegsobstruktion – der typischen klinischen Manifestation der COPD (39).

2.1.4 Klinisches Bild

Das klinische Erscheinungsbild ist geprägt von verschiedenen Kardinalsymptomen. Zu diesen zählt der chronische Husten mit Auswurf, welcher im Rahmen der chronischen Bronchitis einer COPD einige Jahre voraus geht, und die progrediente Belastungsdyspnoe, welche im Verlauf zur chronischen Ruhedyspnoe führt (5). Das Vorliegen von produktivem Husten für mehr als drei Monate in zwei konsekutiven Jahren definiert die chronische Bronchitis. Hierbei ist insbesondere das morgendliche Abhusten von Sputum typisch. Durch die Zufuhr weiterer inhalativer Noxen und rezidivierende Infekte manifestiert sich die COPD als typische Atemwegsobstruktion (5). Durch die daraus resultierende erhöhte Atemarbeit und progrediente Dyspnoe leidet die körperliche Belastbarkeit erheblich. Einige Patienten klagen aufgrund der vermehrten Anstrengungen über unspezifische Thoraxschmerzen, welche am ehesten auf eine übermäßige Kontraktion der Interkostalmuskulatur zurückzuführen sind. Schreitet die Erkrankung weiter voran, leiden die Patienten zunehmend unter Gewichtsverlust, Kachexie und chronischer Müdigkeit. Zudem fallen bei einigen Patienten aufgrund der Hypoxämie Lippen- und/oder Fingernagelzyanosen sowie gegebenenfalls Trommelschlägelfinger oder Uhrglasnägel auf. Horizontal verlaufende Rippen, im Sinne eines „Fassthorax“ indizieren dabei die chronische Lungenüberblähung, zurückzuführen auf die Progredienz der emphysematischen Destruktion der Alveolarsepten (5). Perkutorisch lässt sich hierbei ein hypersonorer Klopfschall über den Lungenfeldern nachweisen. Aufgrund der verengten Atemwege kann auskultatorisch ein verlängertes Expirium mit gegebenenfalls einem Giemen oder Brummen imponieren. Bei zunehmendem Emphysem werden die Resonanzen und Luftturbulenzen in den Alveolarräumen zunehmend abgeschwächt und es kann zum Ausbleiben der Schallweiterleitung, einer sogenannten „silent lung“, kommen.

Der durch die chronische Hypoxie und die Umbauprozesse in der Lunge bedingte erhöhte Gefäßwiderstand kann sich im weiteren Verlauf zu einer pulmonalen Hypertonie mit chronischer Rechtsherzbelastung im Sinne eines Cor pulmonale entwickeln. Die Rechtsherzbelastung bzw. -dekompensation präsentiert sich klinisch mit ausgeprägten Unterschenkelödemen, Aszites und gestauten Jugularvenen (40).

2.1.5 Diagnostisches Vorgehen

Der klinische Verdacht auf eine COPD ergibt sich aus der charakteristischen Beschwerdesymptomatik, der positiven Raucher- und/oder Berufsanamnese und weiteren endogenen Risikofaktoren. Die Lungenfunktionsprüfung mittels Spirometrie gilt als diagnostischer Goldstandard (6). Bei der Spirometrie werden verschiedene Lungenvolumina sowie deren dynamischen Veränderungen bei forcierten Atemexkursionen gemessen. Als wichtigstes diagnostisches Kriterium dient der Tiffeneau-Index, welcher sich aus dem Quotienten aus forciertem expiratorischem Volumen in der ersten Sekunde (FEV_1) / forcierte Vitalkapazität (FVC) zusammensetzt. Ist der Quotient nach Inhalation einer standardisierten Dosis eines bronchodilatatorischen Medikaments (in der Regel Salbutamol) $< 0,7$ liegt eine Atemwegslimitation durch Erhöhung des viskosen Atemwegswiderstands vor (5). Zusammen mit den Symptomen und vorliegenden Risikofaktoren dient die Lungenfunktion somit der Bestätigung der Verdachtsdiagnose der COPD.

Einzelne Patienten mit einem erheblichen Emphysem und fehlender obstruktiver Komponente können einen weitgehend uneingeschränkten Tiffeneau-Index aufweisen (6). Hierbei wird die Diagnose mithilfe eines Ganzkörperplethysmographen gestellt. Der Ganzkörperplethysmograph misst den Atemwegswiderstand über den gesamten Atemzyklus und das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) und gibt somit Auskunft über die funktionelle Residualkapazität (FRC_{pleth}) und die totale Lungkapazität (TLC). Diese Patienten weisen aufgrund der Lungenüberblähung eine Erhöhung der FRC_{pleth} und der TLC auf (6).

Derzeit gilt die Einteilung der COPD nach Schweregraden gemäß den aktuellen Empfehlungen der „Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease“ (GOLD) nach dem postbronchodilatatorischen FEV_1 -Wert in vier Stadien (siehe Tab. 1) (5).

Tab. 1 Einteilung der COPD in Schweregrade (I-IV) nach GOLD (5)

Stadium	Schweregrad	Patienten mit $FEV_1/FVC < 0,7$
I	leicht	$FEV_1 \geq 80\%$ vom Soll
II	mittel	$FEV_1 50 - 79\%$ vom Soll
III	schwer	$FEV_1 30 - 49\%$ vom Soll
IV	sehr schwer	$FEV_1 < 30\%$ vom Soll

Nach wie vor gilt der FEV_1 -Wert als prognostischer Marker für das Voranschreiten der COPD (41). Eine Abnahme ist dabei im Verlauf der Erkrankung charakteristisch (42). Aufgrund der Heterogenität der klinischen Symptome und der Schwierigkeit, die Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen abzuschätzen, erfasst die Atemwegslimitation alleine nicht das volle Ausmaß

der Erkrankung (43). In der aktuellen Leitlinie wird daher eine kombinierte Einschätzung der COPD empfohlen. Zu der herkömmlichen Einteilung nach GOLD (I-IV) fließen die Symptomschwere sowie die Anzahl der vorangegangenen Exazerbationen ein (6). So kann die Lungenfunktionseinschränkung besser eingeschätzt werden. Die Krankheitsstadien werden in drei Gruppen (A, B und E) eingeteilt (siehe Abb. 3). Die Symptome werden dabei anhand zweier validierter Fragebögen, dem mMRC (modified Medical Research Council) und dem CAT (COPD Assessment Test) in zwei Kategorien eingeteilt.

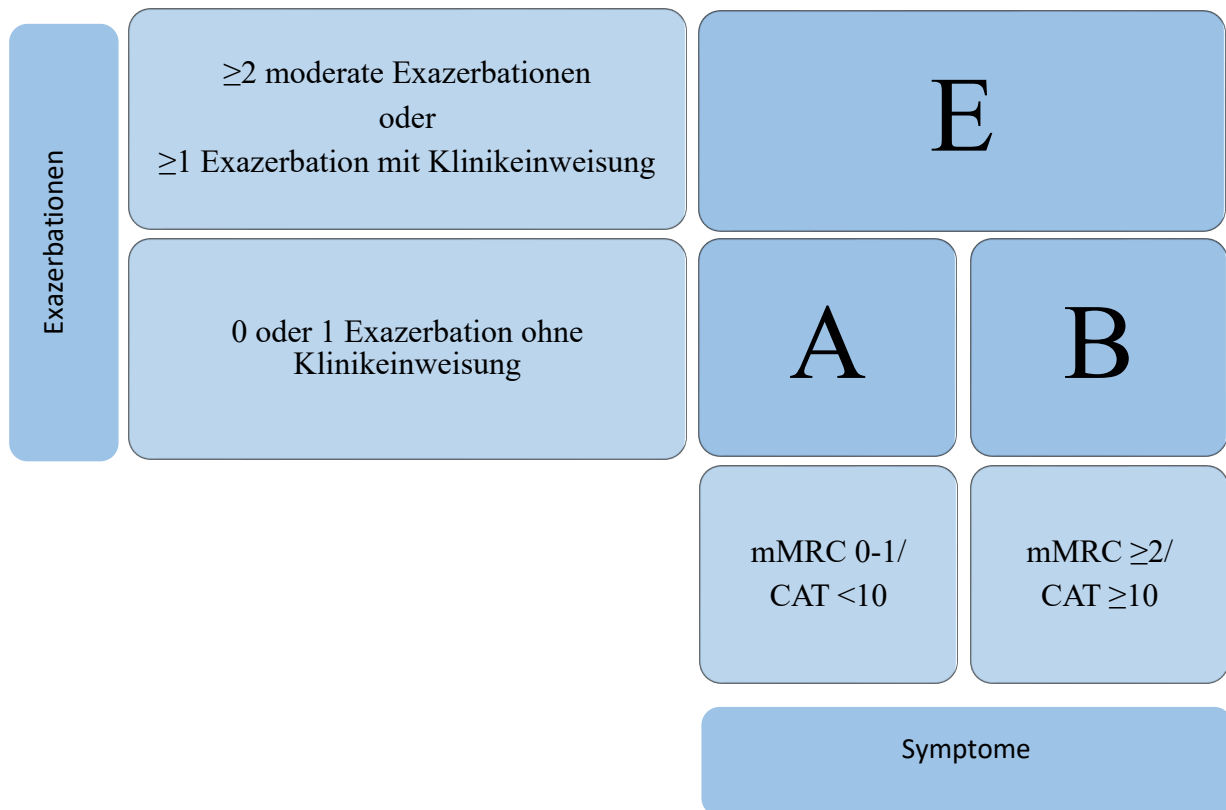


Abb. 3 ABE-Assessment-Tool der aktuellen GOLD-Leitlinie modifiziert nach (44)

CAT = COPD Assessment Test, mMRC = modified Medical Research Council

Nachdem bei einem Patienten mittels Spirometrie eine Atemwegsobstruktion nachgewiesen wurde, kann mithilfe der GOLD-Stadien (I-IV) sowie des ABE-Assessment-Tools auf das individuelle Exazerbationsrisiko sowie die Symptomschwere rückgeschlossen werden, um die Therapie und Prophylaxe entsprechend anzupassen.

2.1.6 Exazerbation

Während die COPD eine chronisch progrediente Erkrankung ist, leiden zahlreiche Patienten unter akuten Exazerbationen unterschiedlichen Ursprungs. Dabei ist die akute Exazerbation der

COPD (AECOPD) definiert als eine andauernde Verschlechterung des respiratorischen Zustands eines an COPD erkrankten Patienten, welche über das Maß täglicher Schwankungen hinausgeht, plötzlich auftritt und eine Anpassung der Medikation sowie eine Einweisung ins Krankenhaus erfordert (45). Obwohl die Auslöser einer AECOPD vielseitig sind, liegt einer schweren Exazerbation in 78% eine virale oder bakterielle Infektion zu Grunde (46). Insbesondere Rhinoviren, respiratorische Syncytial-Viren (RSV) aber auch Influenza- und Parainfluenza-Viren prädisponieren zu einer Exazerbation. Zu den bakteriellen Erregern gelten vorwiegend *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* als Ursache einer Exazerbation (47). Neben Infekten der Atemwege können weitere nicht-infektiöse Mechanismen eine AECOPD auslösen. Hierzu kann zum einen eine erhöhte Luftverschmutzung mit beispielsweise Ozon, Schwefel- oder Stickstoffdioxid sowie anderer Partikel gezählt werden, welche ebenfalls oxidativen Stress auslösen und somit eine ähnlich schädigende Wirkung wie der Zigarettenrauch haben (47). Zum anderen können niedrige Temperaturen bei COPD-Patienten zu einer Einschränkung der Lungenfunktion führen (48). Beim Vorliegen von Komorbiditäten kann die Frequenz von Exazerbationen erhöht werden. Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (v.a. koronare Herzkrankheit, dekompensierte Herzinsuffizienz mit Asthma cardiale) können die Symptomatik einer AECOPD sogar imitieren und die Diagnostik sowie Therapie maßgeblich erschweren (49).

Eine hohe Frequenz an Exazerbationen ist vornehmlich mit einer deutlichen Reduktion der Lungenfunktion assoziiert (50). Dabei zeigten vereinzelte Studien, dass bereits eine einmalige AECOPD zu einer dauerhaften Abnahme des FEV₁-Werts führen kann (51).

Exazerbationen sind die Hauptursache für eine Hospitalisierung von COPD-Patienten und tragen trotz zahlreicher prophylaktischer und symptomlindernder Medikamente zu 40 – 75% der gesamten Gesundheitskosten der Erkrankung bei (52). Eine AECOPD ist nach wie vor mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (53).

2.1.7 Therapie

Die Säulen der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung stützen sich auf die nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapie. Ziel der Behandlungsstrategie ist neben der Verbesserung der Lebensqualität durch Linderung der Symptomatik und Steigerung der physischen Belastbarkeit ein Verhindern der Abnahme der Lungenfunktion sowie die Prävention von Exazerbationen und Senkung der Mortalität (54).

2.1.7.1 Nicht-medikamentöse Therapie

Die erste Säule der Therapie der COPD bilden die nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen. Zu diesen zählt die Prävention eines Voranschreitens der Erkrankung, worunter die Tabakentwöhnung, Schutzimpfung gegen Pneumokokken und saisonale Influenza und Expositionsvermeidung von arbeitsplatzbedingten Schadstoffen fällt. Zudem sollte jedem Patienten eine pneumologische Rehabilitation angeboten werden (6). Sind jegliche konservative Therapieansätze ausgeschöpft, gibt es einige interventionelle beziehungsweise apparative Optionen. Mittels operativer oder endoskopischer Lungenvolumenreduktion (lung volume reduction surgery, LVRS) können ausgeprägte Emphysemareale reseziert werden, um so die Überblähung zu verringern, die Lungenfunktion zu verbessern und die Luftnot zu lindern (55). Zeigt sich auch nach Langzeit-Sauerstoff-Therapie (long term oxygen therapy, LTOT) keine Stabilisierung der Erkrankung, gilt die Lungentransplantation als ultima ratio (6).

2.1.7.2 Medikamentöse Therapie

Zur zweiten Säule, der Pharmakotherapie, werden verschiedene Medikamente gezählt, welche zwei Ansatzpunkte verfolgen – Bronchodilatation und Antiinflammation. Die inhalativ applizierten, bronchodilatatorisch wirkenden Substanzen verbessern dabei die Lebensqualität der Patienten, in dem sie die Anzahl der Exazerbationen senken, die Luftnot lindern und trotz der geringen Auswirkung auf die Lungenfunktion zu einer Reduktion der Hyperinflation und des Residualvolumens führen (56). Zu dieser Gruppe gehören primär die inhalativen β_2 -Sympathomimetika und die Anticholinergika. Als Drittlinienmedikament ist in den Leitlinien noch das orale Methylxanthin, Theophyllin, aufgeführt, welches jedoch aufgrund schlechterer Verträglichkeit und geringerer Effektivität gegenüber inhalativen Bronchodilatoren immer weniger eingesetzt wird (6). Zur akuten Linderung der Dyspnoe werden kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika (z.B. Salbutamol oder Fenoterol) oder Anticholinergika (Ipratropiumbromid) verwendet, wohingegen langwirksame Präparate, wie beispielsweise Tiotropium (Anticholinergikum) oder Salmeterol (β_2 -Sympathomimetikum) regelmäßig eingenommen werden (57).

β_2 -Sympathomimetika bewirken durch die Stimulation der β_2 -Rezeptoren eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur (6). Bei einer akuten Dyspnoe können kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika (short acting beta agonists, SABA) aufgrund ihrer rasch einsetzenden Wirkung (innerhalb von 1 – 5 Minuten) zu einer frühzeitigen Linderung der Beschwerden führen und werden deshalb vorzugsweise als Bedarfsmedikation eingesetzt (58). Die langwirksamen β_2 -Sympathomimetika (long acting beta agonists, LABA) können bis zu 24h wirken und führen neben der Linderung der Symptome zu einer verbesserten Lungenfunktion sowie geringeren Mortalität (59).

Anticholinergika haben eine antagonistische Wirkung an verschiedenen muskarinergen Rezeptoren und blockieren damit den parasymphatischen Neurotransmitter Acetylcholin (Ach). Im Bronchialsystem sind M1-, M2-, und M3-Rezeptoren vorhanden. Durch die Hemmung der M3-Rezeptoren wird der bronchiale Muskeltonus reduziert und die bronchodilatatorische Wirkung entfaltet sich (60). Sie erhalten die Lungenfunktion und reduzieren die Symptomatik, was sich in einer verbesserten Lebensqualität widerspiegelt (6). Hinsichtlich der Reduktion von Exazerbationen ist der langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonist (long acting muscarin-antagonists, LAMA) Tiotropium dem langwirksamen β_2 -Sympathomimetikum Salmeterol überlegen (61).

Werden die inhalativen Bronchodilatoren kombiniert, kann der additive Effekt die Lungenfunktion weiter verbessern, die Exazerbationsrate verringern und damit die Lebensqualität erheblich steigern ohne dabei eine Zunahme der Nebenwirkungen zu verzeichnen (62). Die Kombination aus einem SAMA (short acting muscarin-antagonist) und einem SABA kann den FEV₁-Wert im Gegensatz zu den Einzelpräparaten langfristiger stabil halten (63).

Die antiinflammatorisch wirksamen Substanzen bilden den zweiten Ansatzpunkt der medikamentösen Therapie der COPD. Als wichtigster Vertreter gelten die inhalativen Kortikosteroide (ICS). Die Wirkung der Kortikosteroiden beruht auf der Bindung an Glukokortikoid-Rezeptoren, wodurch steroid-sensitive Gene aktiviert werden. Diese führen zum einen zu einer Transkription antiinflammatorischer Zytokine und zum anderen zu einer Inhibierung proinflammatorischer Zytokinproduktion (64). Bei Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen bewirken die Kortikosteroide eine Hemmung der Hyperplasie von Becherzellen und folglich eine verringerte Sekretion von Schleim (65). Wie bereits beschrieben, führt die vermehrte Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B, bedingt durch oxidativen Stress, zu einer Histon-Acetylierung und schließlich zur Transkription inflammatorischer Gene (36). Glukokortikoide können durch Bindung an Glukokortikoid-Rezeptoren eine Rekrutierung der Histon-Deacetylase-2 (HDAC-2) bewirken und der Aktivierung inflammatorischer Gene entgegenwirken (66). Einige COPD-Patienten reagieren jedoch nur eingeschränkt auf inhalative Steroide oder weisen gar eine Resistenz ihnen gegenüber auf (64). Dies ist am ehesten durch den vermehrten oxidativen Stress bedingt, ausgelöst durch inhalativen Zigarettenrauch. Dieser beeinträchtigt die Aktivität der HDAC-2, wodurch die inflammatorische Antwort durch NF- κ B weiter verstärkt wird (66).

Inhalative Kortikosteroide reduzieren die Anzahl an Exazerbationen und verbessern die Lebensqualität. Dennoch werden sie als Monotherapie aufgrund des eingeschränkten Einflusses

auf die Abnahme des FEV₁ und der Mortalität der COPD nicht empfohlen (67). Durch eine Kombination mit einem LABA kann die Lungenfunktion, die Belastbarkeit und Lebensqualität verbessert und die Exazerbationsfrequenz weiter reduziert werden (68–71). Dennoch konnte in der SUMMIT-Studie, wo die Kombination von Fluticasonfuorat und Vilanterol untersucht wurden, kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (72). Einige Patienten könnten von der sogenannten „Triple-Therapie“, bei dem der Kombination ICS/LABA ein LAMA hinzugefügt wird, profitieren. In mehreren Studien konnte eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion und weitere Senkung der Exazerbationsfrequenz gezeigt werden (73–76). Die Dreifachtherapie aus Fluticasonfuorat, Vilanterol und Umeclidinium zeigte neben der Senkung der Exazerbationsrate im direkten Vergleich mit der Kombination aus Vilanterol und Umeclidinium zusätzlich eine Reduktion der Hospitalisierungen (IMPACT-Studie) (76). Insbesondere in der ETHOS-Studie von *Rabe et al.* konnte die Triple-Therapie, bestehend aus Glycopyrronium (LAMA), Formoterol (LABA) und Budesonid (ICS), das Risiko für mittelschwere und schwere Exazerbationen signifikant reduzieren. Verglichen wurde die Dreifachtherapie mit einer jeweiligen dualen Therapie aus LABA/LAMA und LABA/ICS (77).

Ein weiteres antiinflammatorisch wirksames Medikament ist der Phosphodiesterase-4(PDE-4) - Hemmer Roflumilast. Dessen entzündungshemmende Wirkung beruht auf der Inhibierung des Abbaus des intrazellulären zyklischen AMP in Leukozyten und anderen Entzündungszellen, wodurch die Freisetzung von Zyto- und Chemokinen gehemmt wird (78). Roflumilast findet insbesondere bei schwerer und sehr schwerer COPD und bei häufigen Exazerbationen als „Add-On“ zur Therapie mit LABA/ICS oder LABA/LAMA Anwendung (78,79).

Die aktuellen GOLD-Leitlinien (2023) empfehlen eine initiale Stufentherapie (siehe Abb. 4), welche bei Beschwerdeprogression oder Häufung der Exazerbationen sowie anhand der Anzahl der eosinophilen Granulozyten entsprechend angepasst werden soll.

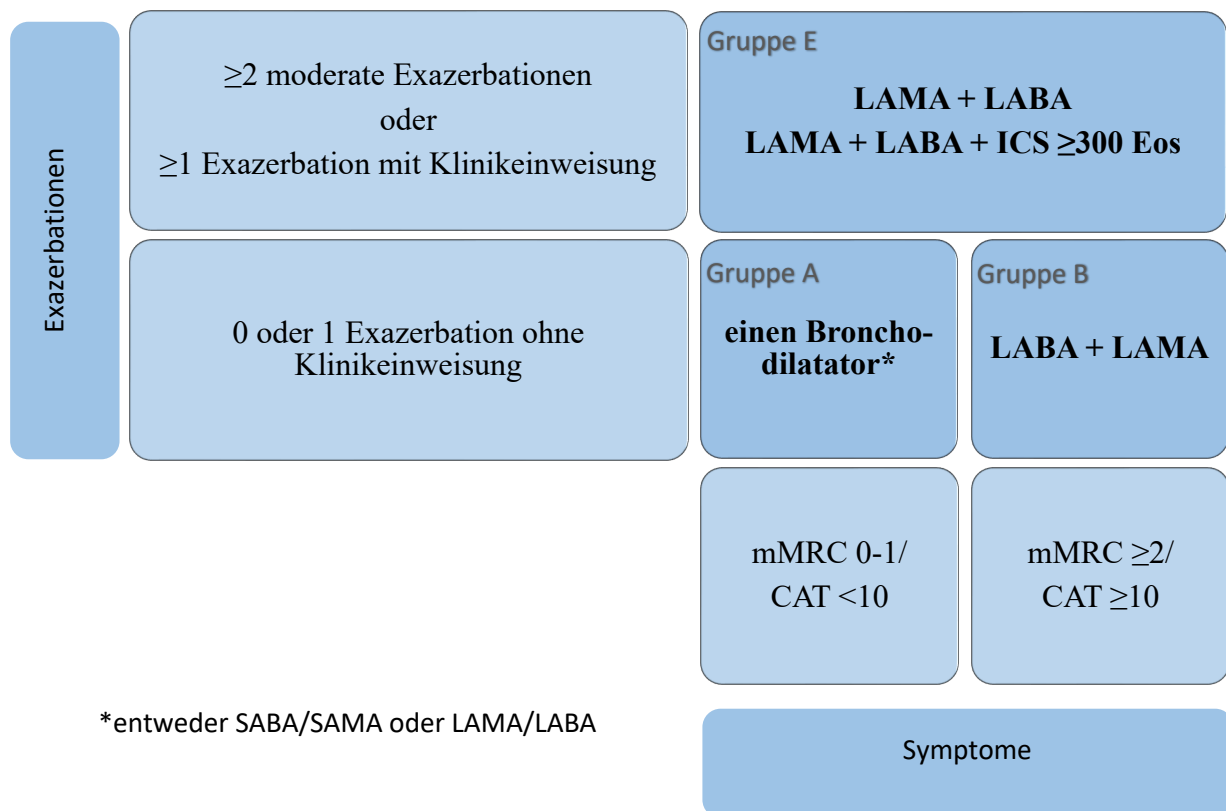


Abb. 4 Initiale Stufentherapie bei COPD nach GOLD-Leitlinie (44)

CAT = COPD Assessment Test, Eos = eosinophile Granulozyten (Zellen/ μ L), ICS = inhalative Kortikosteroide, LABA = langwirksame β_2 -Agonisten, LAMA = langwirksame Muscarinrezeptor-Antagonisten, mMRC = modified Medical Research Council

2.2 Grundlagen der koronaren Herzkrankheit (KHK)

2.2.1 Definition

Die koronare Herzkrankheit (KHK) beschreibt die Manifestation von atherosklerotischen Veränderungen an den Herzkranzarterien, bei der es zu einem Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot kommt. Die daraus resultierende Minderversorgung beziehungsweise Hypoxie des Herzmuskelgewebes präsentiert sich klinisch typischerweise als Angina pectoris („Herzenge“, „Brustenge“) (80). Von der chronischen KHK (chronic coronary syndrom, CCS) mit stabiler Angina pectoris wird die akute Form, das akute Koronarsyndrom (acute coronary syndrom, ACS) unterschieden. Dieses lebensbedrohliche Krankheitsbild umfasst neben der instabilen Angina pectoris, den STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction) bzw. NSTEMI (non-ST-segment elevation myocardial infarction) als Ausdruck eines transmuralen bzw. nicht-transmuralen Myokardinfarkts und den plötzlichen Herztod. Letzterer, ausgelöst durch Kammerflimmern oder Asystolie, ist in 20% der Fälle die klinische Erstmanifestation der KHK (81).

2.2.2 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung

Nach wie vor gilt die KHK gemeinsam mit dem akuten Myokardinfarkt als weltweit häufigste Todesursache (4). In Deutschland sind 14% der Sterbefälle auf die chronische KHK zurückzuführen. Bei einer Lebenszeitprävalenz von 9,3% für die 40 – 79-Jährigen gehört die KHK zu den wichtigsten Volkskrankheiten (80). In den Jahren 2007 bis 2017 ist die Anzahl der an KHK Verstorbenen weltweit von 7,3 Mio. auf 8,9 Mio. angestiegen (4). In Abbildung 5 ist die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit anhand des Geschlechts und Sozialstatus abgebildet. Hieraus wird ersichtlich, dass insbesondere das männliche Geschlecht bei niedrigem sozialem Status mit einer deutlich erhöhten Lebenszeitprävalenz einhergeht.

Wie sich bei der beschriebenen Prävalenz erwarten lässt, stellt die KHK eine erhebliche sozioökonomische Belastung für das Gesundheitswesen dar. Für das Jahr 2015 erstreckten sich die Krankheitskosten auf ca. 6,7 Mrd. € (82).

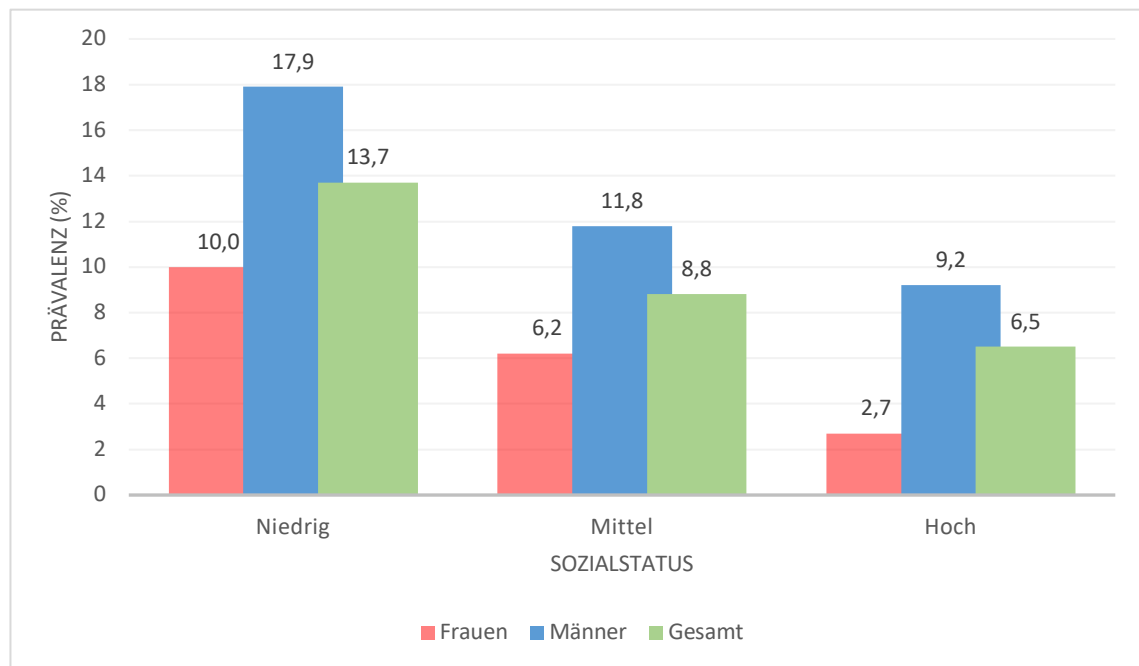
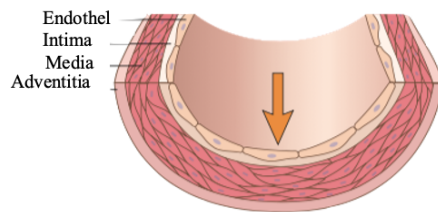


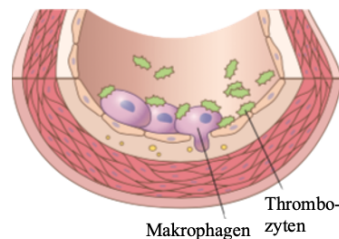
Abb. 5 Prävalenz der koronaren Herzkrankheit nach Geschlecht und Sozialstatus (nach (80))

2.2.3 Pathogenese

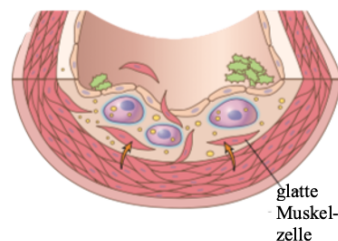
Die atherosklerotischen Veränderungen der Herzkranzarterien sind die Ursache der koronaren Herzkrankheit. Es gibt zahlreiche Risikofaktoren, die mit der Entstehung der Atherosklerose



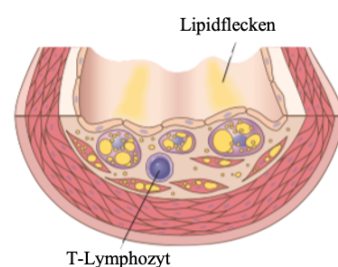
Chronische Endothelbelastung [1]



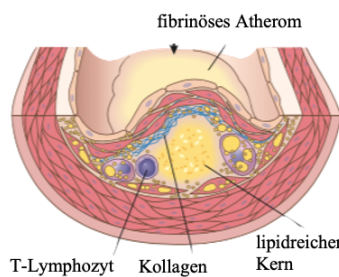
Endotheliale Dysfunktion [2]



Makrophagenaktivierung und Proliferation glatter Muskelzellen [3]



Phagozytose des oxidierten LDLs [4]



Formation eines atherosklerotischen Plaques mit lipidreichen Kern und fibrinöser Kappe [5]

Abb. 6 Pathogenese der Atherosklerose (aus Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9. Auflage. Elsevier; 2014. S. 494–501)

assoziiert sind. Zu den wichtigsten zählt neben der arteriellen Hypertonie, dem Diabetes mellitus, dem Tabakkonsum und der Dyslipidämie ein hohes Lebensalter sowie eine familiäre Prädisposition. Das seit 2002 etablierte PROCAM Scoring-System aus der PROCAM-Studie (Prospective Cardiovascular Münster Study) kann anhand der genannten Risikofaktoren das 10-Jahres-Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts ermitteln (83). Den Risikofaktoren werden dabei verschiedene Punktwerte zugeteilt, diese werden summiert, woraus sich der Score ergibt. Beispielsweise liegt bei 53 Punkten das kardiale Risiko bei knapp 20%.

Ausgangspunkt der atherosklerotischen Läsionen ist die endotheliale Dysfunktion, die eine Funktionsstörung der innersten (luminalen) Schicht der Gefäßwand (Intima) beschreibt und durch chronische Belastung des Endothels, vorwiegend bei langjährigem arteriellem Hypertonus, bedingt ist [1]. In Abbildung 6 sind schematisch die pathogenetischen Veränderungen dargestellt (nach (84)). Aufgrund der endothelialen Dysfunktion fehlt die vasodilatatorische Wirkung von Stickstoffmonoxid (NO). Die konsekutive Vasokonstriktion führt zu der Aktivierung

der Endothelzellen, welche luminal vermehrt Adhäsionsmoleküle exprimieren. Durch die Adhäsion von überwiegend Monozyten und T-Lymphozyten werden vermehrt proinflammatorische Zytokine, Chemokine (v.a. Interleukin-1 (IL-1) und monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)) und Wachstumsfaktoren freigesetzt, wodurch die Gefäßpermeabilität erhöht und das Einwandern von Entzündungszellen begünstigt wird [2]. Neben der Aktivierung von Makrophagen kommt es bedingt durch die Wachstumsfaktoren zur Migration und Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen aus der Tunica media in die Intima. Durch diese Proliferation wird vermehrt extrazelluläre Matrix (v.a. Kollagen und Proteoglykane) gebildet, was die Intimaverdickung verstärkt [3]. Ein weiterer Kernaspekt in der Pathogenese der Atherosklerose ist die Hypercholesterinämie. Bedingt durch die endotheliale Schädigung kommt es zur übermäßigen Akkumulation von Lipiden, in Form von LDL (low-density lipoprotein), in der Gefäßwand. Die durch Zigarettenrauch begünstigten freien Sauerstoffradikale oxidieren die LDL-Moleküle, was zur weiteren Aktivierung von Entzündungszellen und proinflammatorischen Mediatoren führt und zur Progression der Inflammation beiträgt. Das oxidierte LDL wird durch aktivierte Makrophagen phagozytiert, wodurch sogenannte Schaumzellen (engl. „foam cells“) entstehen. Diese akkumulieren und sind makroskopisch als intraluminale Lipidflecken (engl. „fatty streaks“) sichtbar [4]. Neben der Synthese von Kollagen und Proliferation und Migration von Zellen kommt es zur Apoptose von insbesondere Schaumzellen und zum Abbau extrazellulärer Matrix. Dadurch entsteht die typische Formation eines atherosklerotischen Plaque mit lipidreichem Kern und fibrinöser Kappe [5] (84–86).

Schreitet dieser inflammatorische Prozess weiter voran, kann die vulnerable Gefäßwand rupturieren oder sich aneurysmatisch verändern. Stenosierte das Lumen durch abluminale Wachstum der Plaques, kann es poststenotisch zu einer Minderperfusion des Gewebes kommen. Manifestiert sich dies nun an einer Koronararterie, resultiert eine Koronarinsuffizienz, welche sich klinisch als Angina pectoris präsentiert. Im Verlauf führt dies zur ischämischen Herzerkrankung (87). Rupturieren diese Plaques, kommt es zur Thrombusbildung, wodurch das Lumen der Koronararterie vollständig okkludiert werden kann. Die Folge ist die Manifestation des ischämischen Myokardinfarkts mit absolutem Sauerstoffmangel und der Ausbildung einer Myokardnekrose.

2.2.4 Klinisches Bild

Die klinische Ausprägung der chronischen KHK ist variabel. Das typische Leitsymptom bildet hierbei die belastungsabhängige Angina pectoris, welche als anfallsartiger reversibler

Thoraxschmerz aufgrund einer Myokardischämie definiert ist (88). Die Patienten beschreiben die Beschwerden häufig als retrosternales Druckgefühl mit oder ohne Ausstrahlung in den linken Arm, Kiefer, Oberbauch oder Rücken und klagen über vegetative Symptome, wie Unruhe und Schwitzen. Zusätzlich kann eine subjektive Belastungsdyspnoe angegeben werden. Das Beschwerdebild kann sich jedoch auch atypisch präsentieren. Insbesondere wenn eine Polyneuropathie, beispielsweise bei Typ-2-Diabetikern vorliegt, kann die damit einhergehende gestörte viszerale Nozizeption das Auftreten von Schmerzen verhindern und eine sogenannte stumme Myokardischämie oder silent Angina bedingen (89). Die Angina pectoris wird in die instabile und stabile unterteilt. Letztere beschreibt einen durch bestimmte Auslöser (z.B. körperliche Belastung, psychischer Stress) reproduzierbaren Thoraxschmerz, welcher in Ruhe oder nach Nitroglyzerin-Gabe vollständig verschwindet (80). Die instabile Angina pectoris ist dabei Teil des akuten Koronarsyndroms (ACS) und definiert sich über einen länger als 20 Minuten anhaltenden Thoraxschmerz ohne elektrokardiographische oder serologische Auffälligkeiten.

In den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) liegt eine typische Angina pectoris bei Erfüllung folgender Kriterien vor (88):

1. Retrosternale Beschwerden charakteristischer Ausprägung
2. Ausgelöst durch körperliche oder psychische Belastung
3. Rückgang der Beschwerden durch körperliche Ruhe und/oder nach Einnahme eines kurz wirksamen Nitrats

Wenn lediglich zwei der drei Kriterien erfüllt sind, spricht man von atypischer Angina pectoris. Trifft nur einer der Punkte zu, liegt am ehesten ein nicht-anginöser thorakaler Schmerz vor.

Zur besseren Einschätzung der subjektiven Angaben der Beschwerden hat die Canadian Cardiovascular Society (CCS) die Belastungstoleranz der Angina pectoris entsprechend steigender Schweregrade unterteilt (siehe Tab. 2) (nach (90)).

Tab. 2 Schweregrade der Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (nach (90))

Schweregrade	Belastungstoleranz
CCS 1	Keine Angina pectoris bei Alltagsbelastung (Laufen, Treppensteigen), jedoch bei plötzlicher oder längerer physischer Belastung
CCS 2	Angina pectoris bei stärkerer Anstrengung (schnelles Laufen, Bergaufgehen, Treppensteigen nach dem Essen, bei Kälte, Wind oder psychischer Belastung)
CCS 3	Angina pectoris bei leichter körperlicher Belastung (normales Gehen, Ankleiden)
CCS 4	Ruhebeschwerden oder Beschwerden bei geringster körperlicher Belastung

Die KHK kann sich je nach Ausprägung der myokardialen Ischämie in verschiedenen Formen manifestieren. Diese werden wie folgt unterschieden (aus (91)):

- Asymptomatische KHK („stumme“ Ischämie)
- Symptomatische KHK
 1. Stabile Angina pectoris
 2. Akutes Koronarsyndrom (ACS)
 - a. Instabile Angina pectoris (AP)
 - Angina pectoris ohne Troponin-Anstieg und ST-Strecken-Hebungen
 - b. NSTEMI (nicht transmural)
 - Angina pectoris mit Troponin-Anstieg und ohne ST-Strecken-Hebungen
 - c. STEMI (transmural)
 - Angina pectoris mit Troponin-Anstieg und mit ST-Strecken-Hebungen
 - d. Plötzlicher Herztod
 3. Herzinsuffizienz
 4. Herzrhythmusstörungen

2.2.5 Diagnostisches Vorgehen

Zur Diagnosestellung einer koronaren Herzkrankheit wird mit einer zielgerichteten Anamnese das kardiovaskuläre Risiko (z.B. mittels des PROCAM-Scores) ermittelt und zur Differenzierung des Thoraxschmerzes der Marburger Herz-Score herangezogen. Dieser Score ist hilfreich bei der Einschätzung, ob die thorakalen Beschwerden durch eine stenosierende KHK verursacht werden (siehe Tab. 3) (92).

Tab. 3 Marburger Herz-Score (nach (92))

Kriterien	Punkte	Interpretation:
Männer ≥ 55 Jahre; Frauen ≥ 65 Jahre	1	0-2 Punkte: < 2,5%
Bekannte vaskuläre Erkrankung	1	
Beschwerden sind belastungsabhängig	1	
Schmerzen sind durch Palpation nicht reproduzierbar	1	3 Punkte: 17%
Der Patient vermutet, dass der Schmerz vom Herzen kommt	1	4-5 Punkte: ca. 50%

Um das diagnostische Vorgehen zu vereinfachen, empfiehlt die aktuelle Leitlinie, eine sogenannte klinische Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK bei typischer stabiler Angina pectoris zu ermitteln (siehe Tab. 4) (80).

Tab. 4 Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stenosierenden KHK als Ursache für den Thoraxschmerz (nach (80))

	Typische Angina pectoris		Atypische Angina pectoris		Nicht-anginöser Brustschmerz	
Alter (Jahre)	Männer (%)	Frauen (%)	Männer (%)	Frauen (%)	Männer (%)	Frauen (%)
30 – 39	59	28	29	10	18	5
40 – 49	69	37	38	14	25	8
50 – 59	77	47	49	20	34	12
60 – 69	84	58	59	28	44	17
70 – 79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von <15% ist keine weiterführende Diagnostik notwendig und andere Ursachen der Beschwerden sollten in Betracht gezogen werden. Bei 15–85% sollten je nach Patienten weitere nicht-invasive Untersuchungen (siehe unten) in Abhängigkeit des Patienten durchgeführt werden. Liegt die Vortestwahrscheinlichkeit bei >85%, gilt die KHK bei gleichzeitigem Vorliegen entsprechender Risikofaktoren und Komorbiditäten als gesichert und es sollte gegebenenfalls direkt eine invasive Koronarangiographie (Herzkatheteruntersuchung) erfolgen.

Zusätzlich zur Anamnese und körperlichen Untersuchungsbefund, welcher weitgehend unauffällig sein kann, gehören ein 12-Kanal-Ruhe-EKG sowie eine transthorakale Echokardiografie (TTE) zur Basisdiagnostik der koronaren Herzkrankheit. Elektrokardiografische Hinweise können, sofern kein abgelaufenes Infarktgeschehen vorliegt, jedoch bei der stabilen KHK fehlen (93). Auf einen abgelaufenen Infarkt können ausgeprägte Q-Zacken und ST-Strecken- sowie T-Wellenveränderungen hinweisen (80). Ein Vergleich mit vorherigen EKGs ist lohnend. Die TTE dient neben dem Ausschluss anderer Angina pectoris verursachenden Erkrankungen (z.B. Klappenvitien, Kardiomyopathien) dem Nachweis von regionalen Wandbewegungsstörungen sowie der Bestimmung der systolischen und diastolischen Myokardfunktion (88).

Bei Patienten mit mittlerer bis hoher Vortestwahrscheinlichkeit ist eine weiterführende nicht-invasive Ischämie-Diagnostik notwendig. Zu diesen zählen Belastungs-EKG (Ergometrie), Stressechokardiografie, Dobutamin-Stress-MRT, Myokard-Perfusions-SPECT (Myokardperfusionsszintigrafie (MPS) als Single-Photonen-Emissionscomputertomografie (SPECT)) oder -PET (Positronen-Emissionstomografie) sowie die Mehrschicht-Spiral-Computertomografie (MSCT) mit Kontrastmittel. Letzteres dient, als morphologisches Verfahren, dem direkten Nachweis des Koronarkalks und einer Gefäßstenose. Mithilfe der anderen aufgeführten funktionellen Verfahren kann, mit unterschiedlicher Genauigkeit, eine

belastungsinduzierte Minderperfusion als Folge einer Gefäßverengung nachgewiesen werden (80). In Tabelle 5 sind Sensitivität und Spezifität sowie der Stenosegrad der KHK der unterschiedlichen nicht-invasiven Methoden dargestellt.

Tab. 5 Sensitivität und Spezifität von nicht-invasiven Untersuchungsmethoden bei KHK (modifiziert aus (81))

Nicht-invasive Methoden	Stenosegrad	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Ergometrie	75	45 – 50	85 – 90
Stress-Echo	70	80 – 85	80 – 88
Dobutamin-Stress-MRT	70	79 – 88	81 – 91
Stress-SPECT/MPS	70	73 – 92	63 – 87
Kardio-CT	50	95 – 99	64 – 83

Das diagnostische Verfahren mit der höchsten Sensitivität zum Nachweis von koronaren Gefäßstenosen und der Möglichkeit einer interventionellen Therapie ist die invasive Koronarangiografie (Herzkatheteruntersuchung) inklusive Laevokardiografie. Die Grundvoraussetzung für die Untersuchung ist neben dem Einverständnis des Patienten ein potenzieller Nutzen einer Revaskularisation für den Patienten. Bei folgenden Indikationen sollte eine Koronarangiografie durchgeführt werden (80,81):

- Angina pectoris der CCS-Klasse III – IV oder hohe Vortestwahrscheinlichkeit (>85%) für das Vorliegen einer Koronarstenose
- hochgradiger Verdacht auf stenosierende KHK in nicht-invasiver Diagnostik, bei der Patienten zu einer Bypass-OP prinzipiell bereit sind (prognostische Indikation)
- persistierende Symptomatik trotz optimaler medikamentöser Therapie (OMT) (symptomatische Indikation)
- Patienten mit Hochrisikomerkmale, wo eine nicht-invasive Diagnostik aufgrund von Komorbiditäten nicht durchführbar ist oder unzuverlässige Ergebnisse erzielt hat

2.2.6 Therapie

Die Säulen der Behandlung der koronaren Herzkrankheit stützen sich auf die Lebensstil-anpassenden nicht-medikamentösen Maßnahmen, der medikamentösen (symptomatischen und präventiven) Therapie und bei ausbleibenden Therapieerfolg und entsprechender Indikation die interventionelle oder operative Revaskularisationstherapie (88). Die Ziele der Behandlung umfassen neben der Symptomlinderung den Erhalt der Belastungsfähigkeit und damit eine Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (80).

2.2.7.1 Nicht-medikamentöse Therapie

Die erste und sehr wichtige Säule bei der Behandlung der KHK bildet die nicht-medikamentöse Therapie. Hierbei stehen eine Lebensstilanpassung sowie die Kontrolle der Risikofaktoren im Vordergrund. Wie bei der COPD spielt hier ebenfalls die konsequente Tabakentwöhnung eine wichtige Rolle. Jeglicher Verzicht auf Tabakkonsum, dies inkludiert auch den passiven Zigarettenrauch, ist bei kardiovaskulär Vorerkrankten mit einer Reduktion der Mortalität assoziiert (94). Ein moderates körperliches Ausdauertraining kann die kardiovaskuläre Mortalität senken sowie zu einer Verbesserung der koronaren Endothelfunktion führen (95,96). Des Weiteren ist eine Gewichtszunahme bei normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten ($\text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$) zu vermeiden (80). Obwohl Übergewicht und Adipositas in der Primärprävention als erhöhte kardiovaskuläre Risikofaktoren identifiziert sind, gibt es bislang keine randomisierten kontrollierten Studien, die einen positiven Effekt einer Gewichtsreduktion auf die kardiovaskuläre Mortalität nachweisen konnten (80). Zusätzlich wird chronischen KHK-Patienten eine ausreichende kaloriengerechte und ballaststoffreiche Ernährung empfohlen.

2.2.7.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie wird in die symptomatische und präventive Therapie eingeteilt und bildet die zweite Säule. Zu den symptomatischen Therapieoptionen zählen die antianginöse Akut- und Dauertherapie. Bei Angina pectoris-Beschwerden ist initial zur Anfallskupierung ein rasch wirksames Nitrat (i.d.R. Glycerolnitrat (Nitroglycerin)) mit einem Wirkeintritt nach 2 bis 5 Minuten sublingual zu applizieren (80). Die Wirkung der Nitrate beruht auf der Aktivierung der zytosolischen Guanylatcyclase, wodurch es zur Erhöhung der cGMP kommt und die cGMP-abhängige Proteinkinase G aktiviert wird. Dadurch kommt es zu Verringerung der intrazellulären Kalziumkonzentration, was folglich eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur bedingt. Diese Gefäßweitstellung betrifft zunächst nur die venösen Kapazitätsgefäße und senkt die Vorlast des Herzens. Dies bewirkt eine Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Drucks und der diastolischen Wandspannung, wodurch eine Verminderung der Herzarbeit und des myokardialen Sauerstoffbedarfs erzielt wird. Die durch die Koronardilatation verbesserte Perfusion des Herzmuskels lindert die anginösen Beschwerden. Lediglich in höheren Dosierungen führen Nitrate durch Erweiterung der arteriellen Gefäße zur Nachlastsenkung, wodurch die Kontraktionsleistung des Herzens und damit der Sauerstoffbedarf weiter abnehmen (97). Als Dauertherapie finden langwirksame Nitrate, wie Isosorbid-di-, beziehungsweise -mononitrat (ISDN, ISMN) und Pentaerythrityltetranitrat (PETN) Anwendung, wobei bisher keine Studie einen prognosebegünstigenden Effekt nachweisen konnte (80).

Andere Medikamente, welche zur Anfallsprophylaxe eingesetzt werden können, sind insbesondere Betablocker und Kalziumkanalantagonisten. Bei unzureichender Wirkung können

Ranolazin, Trimetazidin, Nicorandil oder Ivabradin als Zweitlinienmedikamente zur symptomatischen Therapie zusätzlich zu den Betablockern beziehungsweise Kalziumkanalblockern gegeben werden (88). Ivabradin sollte jedoch nicht mit einem Kalziumkanalblocker vom Verapamil- oder Diltiazem-Typen kombiniert werden (88).

Zur Behandlung der chronischen KHK werden kardioselektive β_1 -Blocker, wie Metoprolol, Bisoprolol, Atenolol und Nebivolol, bevorzugt eingesetzt. Die negativ ino-, chrono- und dromotrope Wirkung der Betablocker reduziert die Frequenz, Kontraktionskraft und Erregungsleitung des Herzens und führt durch den verminderten Sauerstoffverbrauch zu Linderung der Angina pectoris (98). Der antianginöse Effekt der Kalziumantagonisten ist mit dem der Betablocker vergleichbar (99). Die drei verschiedenen Typen der Kalziumkanalblocker (Verapamil-, Diltiazem- und Dihydropyridin-Typ) hemmen selektiv die spannungsgesteuerten Ca^{2+} -Kanäle vom L-Typ und reduzieren die zytosolische freie Kalziumkonzentration (100). Die Gruppe vom Dihydropyridin-Typ, zu der Nifedipin, Nitrendipin und Amlodipin zählen, bewirken vorwiegend durch ihre Wirkung an der Gefäßmuskulatur eine periphere Vasodilatation. Hingegen entfalten Substanzen des Verapamil- und Diltiazem-Typs ihre Wirkung am Myokard und der Erregungsleitung. Ähnlich wie die β -Blocker wirken die Kalziumkanalantagonisten negativ ino-, chrono- und dromotrop (100).

Die ESC Leitlinie von 2019 empfiehlt zur anti-ischämischen Dauertherapie bei chronischer KHK derzeit folgendes Stufenschema unter Berücksichtigung von klinischen Merkmalen (88). Das Schema ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tab. 6 Stufenschema zu anti-ischämischen Dauertherapie bei chronischer KHK (nach (88))

	Standard- therapie	Herzfrequenz >80/min	Herzfrequenz <50/min	Linksventrikuläre Dysfunktion oder Herzinsuffizienz	Erniedrigter Blutdruck
Stufe 1	β-Blocker oder CCB	β-Blocker oder nicht- DHP-CCB	DHP-CCB	β-Blocker	β-Blocker oder nicht-DHP-CCB (beides niedrig dosierte)
Stufe 2	β-Blocker + DHP-CCB	β-Blocker + CCB (niedrig dosierte)	Wechsel zum langwirksamen Nitrat	β-Blocker + langwirksames Nitrat oder β- Blocker + Ivabradin	Wechsel zu Ivabradin, Ranozalin oder Trimetazidin
Stufe 3	Zusätzlich Zweitlinien- medikament	β-Blocker + Ivabradin	DHP-CCB + langwirksames Nitrat	Zusätzlich ein weiteres Zweitlinien- medikament	Kombination aus zwei Zweitlinien- medikamenten
Stufe 4	-	-	Zusätzlich Nicorandil, Ranozalin oder Trimetazidin	-	-

Legende: CCB= calcium channel blocker (Kalziumkanalblocker); DHP-CCB= dihydropyridine calcium channel blocker (Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ)

Zur medikamentösen Prävention von kardiovaskulären Ereignissen, wie dem Myokardinfarkt, werden orale thrombozytenaggregationshemmende und gegebenenfalls antikoagulativ-wirksame Medikamente, Lipidsenker sowie ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptorblocker eingesetzt (80).

Die antithrombotische Therapie der KHK beinhaltet in erster Linie die klassischen COX-1-Hemmer, wie die Acetylsalicylsäure (ASS) und die P2Y₁₂-Inhibitoren (=ADP-Antagonisten), zu denen Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel zählen. Die Wirkung von ASS beruht auf der irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase-1 (COX-1), wodurch die Thromboxan-Synthese gehemmt und somit die Thrombozytenaggregation unterdrückt wird (101). Diese Wirkung wird ab einer dauerhaften Therapie mit 75-100mg/Tag erreicht (80,101,102). Obwohl Clopidogrel laut der CAPRIE-Studie bei stabiler KHK im Vergleich zu ASS nicht unterlegen ist (103), sieht das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) keinen Zusatznutzen bei der KHK, wenn nicht gleichzeitig eine behandlungsbedürftige pAVK vorliegt (104). Bei Unverträglichkeit oder Allergie gegenüber ASS kann jedoch Clopidogrel 75mg eingesetzt werden (80). Der antithrombotische Wirkungsmechanismus von Clopidogrel sowie Prasugrel und Ticagrelor liegt in dem irreversiblen Antagonismus am Adenosindiphosphat-P2Y₁₂-Rezeptor der Thrombozyten, wodurch eine Aggregation von Thrombozyten nicht möglich ist (105). In der COMPASS-Studie, welche das direkte orale Antikoagulanz Rivaroxaban als Alternative zu ASS untersuchte, zeigte sich in der Kombinationstherapie (Rivaroxaban plus ASS) ein geringeres

Vorkommen von kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) bei signifikant erhöhten Blutungskomplikationen im Vergleich zur ASS-Monotherapie (106). Sollte eine Indikation einer oralen Antikoagulation vorliegen, wird bei Patienten mit stabiler KHK ohne stattgehabter PCI keine zusätzliche thrombozytenaggregationshemmende Therapie empfohlen (107).

Eine lipidsenkende Therapie basiert auf den eingangs erwähnten konservativen Maßnahmen, wie Lebensstilanpassung, körperlicher Aktivität, ausgewogene Ernährung sowie Nikotin- und Alkoholkarenz. Zur medikamentösen Optimierung einer Dyslipidämie stehen vorwiegend Statine, aber auch Cholesterinresorptionshemmer, PCSK9-Inhibitoren, Fibrate und Anionenaustauscher zur Verfügung.

Hierbei empfiehlt die aktuelle Leitlinie, dass jeder KHK-Patient unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins (LDL-C) als sekundäre Prävention eine dauerhafte lipidsenkende Therapie mit einem Statin erhalten soll (80). Diese führt zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität (108). Das enorm hohe kardiovaskuläre Risiko von KHK-Patienten wird umso stärker reduziert, je konsequenter die Cholesterinsenkung ausfällt (80). Daher soll das LDL-C auf $< 70 \text{ mg/dl}$ ($< 1,8 \text{ mmol/L}$) beziehungsweise um $> 50\%$ des Ausgangswerts gesenkt werden, wenn dieser im Bereich von $70\text{-}135 \text{ mg/dl}$ liegt (80). In den neusten Dyslipidämie-Leitlinien der ESC (veröffentlicht 08/2019) wird bei KHK-Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko sogar eine noch konsequentere Reduktion des LDL-C empfohlen. Hierbei soll das LDL-C auf $< 55 \text{ mg/dl}$ ($< 1,4 \text{ mmol/L}$) oder um $> 50\%$ des Ausgangswerts reduziert werden. Bei Auftreten eines weiteren kardiovaskulären Ereignis sollte unter Beachtung der Nebenwirkungen der Statin-Therapie eine weitere Reduktion auf $< 40 \text{ mg/dl}$ ($< 1,0 \text{ mmol/L}$) in Betracht gezogen werden (109). Statine wirken über eine kompetitive Hemmung der HMG-CoA-Reduktase, wodurch die Synthese von Cholesterin in der Leber vermindert wird. Dabei bewirkt die erniedrigte intrazelluläre Cholesterinkonzentration eine Hochregulierung der Expression von LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten, was die zelluläre Aufnahme von zirkulierenden LDL-C erhöht und folglich die Plasmakonzentration von LDL-Cholesterin und anderen Apo-B enthaltenden Lipoproteinen senkt (110). Neben den lipidsenkenden Eigenschaften der Statine besitzen diese auch antiinflammatorische und anti-oxidative Effekte (pleiotrope Wirkung) und können sich somit positiv auf die zu Grunde liegende Atherosklerose auswirken (111,112).

Durch den begünstigten Einfluss auf die Entstehung einer Atherosklerose gilt die arterielle Hypertonie als wichtiger kausaler Faktor der KHK. Eine optimale Einstellung der Blutdruckwerte hat daher große Bedeutung, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken (88). Der Zielblutdruck sollte bei niedrig-moderatem Risiko auf $< 140/90 \text{ mmHg}$ und bei hohem Risiko auf $< 130/80$

mmHg gesenkt werden (113). Die nationale Versorgungsleitlinie empfiehlt aufgrund von unzureichenden Ergebnissen aus randomisierten Studien, dass eine stabile KHK keine Indikation für die Therapie mit den antihypertensiven wirksamen ACE-Hemmern, AT₁-Rezeptorantagonisten oder Aldosteronantagonisten darstellt (80). Liegt der KHK jedoch eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus Typ 2, eine chronische Niereninsuffizienz oder eine linksventrikuläre Dysfunktion (EF < 40%) zugrunde, sollte eine antihypertensive Therapie mit den erwähnten RAAS-Hemmern erfolgen (113).

2.2.7.3 Revaskularisationstherapie

Reicht eine konservative medikamentöse Therapie nicht aus oder liegt eine entsprechende Indikation vor, stehen mit der perkutanen coronaren Intervention (PCI) (= perkutante transluminale coronare Angioplastie, PTCA) und der Aortokoronaren Bypass-Operation (ACB-OP) (= coronary artery bypass graft, CABG) zwei Revaskularisationsarten zur Verfügung (88). Die Ziele hierbei sind neben der myokardialen Perfusionsverbesserung und der Linderung der Angina pectoris-Beschwerden eine Senkung des Infarktrisikos sowie eine verbesserte Belastbarkeit und Prognose (81). In den ESC-Leitlinien zur myokardialen Revaskularisation werden neben dem Einverständnis des Patienten folgende Indikationen empfohlen:

Prognostische Indikation:

- Linke Hauptstammstenose von > 50%
- Proximale Stenose der RIVA (ramus interventricularis anterior) beziehungsweise LAD (left anterior descending coronary artery) von > 50%
- Zwei- oder Drei-Gefäßerkrankung mit Stenose > 50% und eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF ≤ 35%)
- Großes ischämisches Areal (> 10%) in funktioneller Untersuchung
- Einzig versorgende Koronararterie mit Stenose > 50%

Symptomatische Indikation:

- Jede hämodynamisch relevante Stenose (> 50%) mit limitierender Angina pectoris-Symptomatik trotz optimaler medikamentöser Therapie

Ein interdisziplinäres Herzteam, bestehend aus einem Kardiologen, Herzchirurgen und gegebenenfalls weiteren Disziplinen, soll über die Wahl des individuell geeigneten Revaskularisationsverfahren entscheiden. Dabei werden den komplexen Koronarbefunden im sogenannten SYNTAX-Score, einem angiographischen Score zur Bewertung aller KHK-Stenosen, Punktwerten zugeteilt (114). Die interventionelle PCI ist der koronaren Bypass-Operation bei einer Ein- oder Zwei-Gefäßerkrankung ohne proximaler RIVA-Stenose überlegen. Liegt eine

proximale Stenose der RIVA oder eine Hauptstammstenose mit einem SYNTAX-Score ≤ 22 Punkten (geringer Schweregrad) vor, sind beide Verfahren gleichwertig. Hingegen ist die operative Koronarrevaskularisation bei komplexeren und ausgeprägteren Formen der KHK (Drei-Gefäßerkrankung oder Hauptstammstenose mit SYNTAX ≥ 23 Punkten) die Therapie der Wahl (115).

2.3 Bedeutung der Komorbidität von COPD und KHK

Das Verständnis um die Pathophysiologie der COPD hat in der letzten Dekade weiter zugenommen. Hierbei hat sich insbesondere das Wissen um die verschiedenen extrapulmonalen Komorbiditäten und deren maßgeblichen Einfluss auf das Krankheitsbild erweitert. Diese Begleiterkrankungen beeinflussen nicht nur die Lebensqualität, sondern tragen in besonderem Maße zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei. Durch die Komplexität dieser Wechselwirkungen und die daraus resultierenden erhöhten Kosten stellt die Behandlung den Arzt und das Gesundheitssystem vor eine Herausforderung. Die Notwendigkeit einer frühen Erkennung von Komorbiditäten sowie einer adäquaten und umfassenden Therapie müssen hierbei oberste Priorität haben.

2.3.1 Definition

Obwohl es in der aktuellen Literatur eine Vielzahl von Beschreibungen zu dem Begriff der Komorbidität gibt, fehlt es bisher an einer einheitlichen Definition. Eine Komorbidität bezeichnet dabei am ehesten das gemeinsame Auftreten zweier oder mehrerer Krankheitsentitäten bei einem Patienten, die entweder von einer gemeinsamen Ursache abhängen oder sich gegenseitig bedingen, aber auch unabhängig voneinander häufig gemeinsam bei einem Patienten auftreten (116).

Bei der COPD gilt die pulmonale Hypertonie mit oder ohne Ausbildung eines Cor pulmonale als logische Komorbidität und Spätkomplikation. Die chronische Hypoxie und die entzündungsbedingten Umbauprozesse in der Lunge führen zu einem erhöhten Widerstand im pulmonalen Gefäßbett und folglich zur pulmonalen Hypertonie. Durch die erhöhte Druckbelastung des rechten Ventrikels entwickelt sich im Verlauf eine Rechtsherzinsuffizienz – das sogenannte Cor pulmonale (81).

Einige Komorbiditäten weisen dagegen gemeinsame Risikofaktoren der COPD, wie z.B. Nikotinabusus, auf. Dazu zählen insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen, wie arterielle Hypertonie, KHK oder pAVK aber auch das Bronchialkarzinom.

Bei den meisten Komorbiditäten der COPD lässt sich ein solcher kausaler Zusammenhang nicht direkt nachweisen. Hier gibt lediglich die statistische Häufung verschiedener gemeinsam

auftretender Erkrankungen den Hinweis auf eine Komorbidität. In Tab. 7 sind häufige Komorbiditäten der COPD nach unterschiedlichen Gruppen aufgeführt.

Tab. 7 Komorbiditäten der COPD nach Daten von (2,3,116–119)

Gruppe	Komorbidität
pulmonal	pulmonale Hypertonie Cor pulmonale Bronchialkarzinom obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) Lungenfibrose
kardiovaskulär	arterielle Hypertonie koronare Herzkrankheit (KHK) chronische Herzinsuffizienz Vorhofflimmern (VHF) / Vorhofflattern periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) Aortenaneurysma Schlaganfall / transitorisch ischämische Attacke (TIA)
metabolisch	Diabetes mellitus Typ 2 Dyslipidämie
gastrointestinal	Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) Ulcus ventriculi / duodeni Leberzirrhose
neoplastisch	Ösophaguskarzinom Magenkarzinom Kolorektales Karzinom Pankreaskarzinom Mammakarzinom
hämatologisch	Anämie sekundäre Polyzythämie Phlebothrombose Lungenarterienembolie
renal	akutes Nierenversagen chronische Niereninsuffizienz
muskuloskelettal	Osteoporose Muskelatrophie
psychiatrisch	Angststörung Depression

2.3.2 KHK als Komorbidität bei COPD

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen zu den häufigsten Komorbiditäten der COPD (120). Hierbei gilt insbesondere die koronare Herzkrankheit (KHK) als relevante Begleiterkrankung. In Tab. 8 sind die Prävalenzen der KHK bei COPD-Patienten von verschiedenen Autoren aufgeführt. Dabei variieren die Häufigkeiten, abhängig von den gewählten Fragestellungen und dem gewählten Studiendesign, mit 8,9% bis 64,0% teils erheblich. Verglichen mit der Kontrollpopulation weist die KHK in einigen Fällen eine mehr als doppelt so hohe Prävalenz auf (8,9% vs. 4,2%, $p < 0,001$ (121); 12,5% vs. 4,7%, $p < 0,0001$ (122); 14,0% vs. 3,9%, $p < 0,05$ (123); 16,1% vs. 6,1%, $p < 0,0001$ (124)). In zehn dieser elf Studien zeigen die Prävalenzen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem p -Wert $< 0,05$ eine deutliche statistische Signifikanz an. Bei *Schneider et al.*, wo die Angaben zum p -Wert fehlen, weist die Odds Ratio (OR) mit 1,23 auf einen erhöhten Zusammenhang der Komorbidität hin.

Dabei nimmt die Prävalenz der ischämischen Herzkrankheit mit dem Schweregrad der COPD, gemessen am FEV₁-Wert und angegeben in der GOLD-Klassifikation (I-IV), deutlich zu. Im Stadium IV ist die Prävalenz der KHK am höchsten ($p = 0,028$ (122); $p < 0,05$, OR 1,25, 95% CI 1,07-1,46 (125); OR 3,00, 95% CI 1,53-5,86 (126)). Dabei hat die Schwere der COPD besonderen Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität. Denn jede Reduktion des FEV₁-Werts um 10% erhöht die Gesamtmortalität um 14%, die kardiovaskuläre Mortalität um 28% und das Vorkommen von nicht-tödlichen koronaren Ereignissen um 20% (127). Sogar bei Patienten mit einer schweren COPD (GOLD III-IV) ist die Todesursache eher auf eine kardiovaskuläre Genese als auf ein respiratorisches Versagen zurückzuführen (127).

Kardiovaskuläre Komorbiditäten, hierzu werden vorwiegend KHK, chronische Herzinsuffizienz, Schlaganfall und pAVK gezählt, sind signifikant an einer erhöhten Mortalität von COPD-Patienten beteiligt (128). Patienten, die an COPD sowie kardiovaskulären Erkrankungen leiden, weisen im Vergleich zu COPD-Patienten ohne diese Komorbiditäten eine höhere Hospitalisierungsrate und eine deutlich erhöhte Sterblichkeit auf (121). In einer anderen Studie war die Mortalität nach einem 1-Jahres-Follow-Up bei COPD-Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen ebenfalls deutlich gesteigert, verglichen mit COPD-Patienten ohne weitere Begleiterkrankungen (129).

Insbesondere KHK-Patienten mit einer begleitenden COPD, die sich einer Koronarangiographie unterzogen haben, weisen eine deutlich erhöhte 1-Jahres-Mortalität und ein erhöhtes Risiko einer erneuten Revaskularisierung auf (134). Zudem haben COPD-Patienten nach stattgehabter perkutanen Koronarintervention (PCI) oder koronaren Bypass-Operation (CABG) ein signifikant erhöhtes Risiko an einer kardialen ($p = 0,0002$, HR 1.65, 95% CI 1.31 – 2.02) beziehungsweise

kardiovaskulären ($p = 0,0012$, HR 1.46, 95% CI 1.17 – 1.77) Ursache zu versterben (135). *Berger et al.* geben bei einem 3-Jahres-Follow-Up von Patienten mit KHK, bei denen eine PCI durchgeführt wurde, eine Mortalitätsrate von 21% bei zusätzlich bestehender COPD versus 9% bei fehlender COPD an ($p < 0,001$) (136).

Tab. 8 Prävalenzen der KHK bei COPD

Autor	Anzahl COPD Patienten (n)	Prävalenz der KHK (%)	Kontroll-population (n)	Prävalenz der KHK (%)	OR	95% CI	p-Wert
Curkendall et al. (121)	11.493	8,9	22.986	4,2	n.a.	n.a.	<0,001
de Lucas-Ramos et al. (122)	970	12,5	278	4,7	n.a.	n.a.	<0,0001
Lange et al. (130)	1.036	13,7	4.854	8,6	n.a.	n.a.	<0,001
Cazzola et al. (123)	25.281	14,0	625.467	3,9	n.a.	n.a.	<0,05
Finkelstein et al. (124)	958	16,1	17.384	6,1	n.a.	n.a.	<0,0001
Schneider et al. (126)	35.772	18,3	35.772	15,6	1,23	1,18-1,28	n.a.
Baty et al. (117)	340.948	24,6	340.948	14,5	n.a.	n.a.	<0,0001
Chen et al. (131)	108.726	26,0	-	-	1,02	0,99-1,04	<0,001
Carter et al. (132)	31.646	29,0	158.230	17,9	1,74	1,69-1,80	<0,001
Divo et al. (118)	1.659	30,2	-	-	1,27	1,06-1,54	<0,01
Konecny et al. (133)	3.121	64,0	4.320	43,0	n.a.	n.a.	<0,0001

OR = odds ratio; CI = confidence interval; n.a. = nicht angegeben

COPD-Patienten mit chronischen, insbesondere kardiovaskulären, Komorbiditäten sind einem höheren Risiko einer Exazerbation sowie einer erhöhten jährlichen Exazerbationsfrequenz im Gegensatz zu COPD-Patienten ohne Komorbiditäten ausgesetzt (137). Andersherum gehen häufige akute Exazerbationen mit einer Verschlechterung der endothelialen Funktion einher und können so eine Atherosklerose vorantreiben und folglich die kardiovaskuläre Morbidität erhöhen (138).

2.3.3 Pathogenetische Zusammenhänge der Komorbidität

Aus den zahlreichen Studien zur Komorbidität der KHK bei COPD lassen sich neben der klinischen Relevanz und erhöhten Prävalenz pathogenetische Zusammenhänge dieser Komorbidität herleiten. Diese sind in Abbildung 7 (s. Seite 37) schaubildlich dargestellt.

In der Ätiologie beider Krankheitsbilder spielen **inhalative Noxen**, vorzugsweise der Tabakrauch und bei der COPD auch Feinstäube durch Abgase, eine entscheidende Rolle. Durch den oxidativen Stress begünstigen diese Noxen sowohl die Entzündung der Atemwege als auch die endotheliale Dysfunktion als Ursprung der Athero- beziehungsweise Koronarsklerose. In zahlreichen Studien wurde der Zusammenhang von Rauchern mit einer Atemwegslimitation gegenüber Rauchern ohne Atemwegslimitation und Nicht-Rauchern in Bezug auf eine arterielle Gefäßsteifheit untersucht. Fast übereinstimmend konnte eine deutlich erhöhte Rigidität der Gefäße bei den Rauchern mit einer Atemwegslimitation, wie sie bei der COPD vorzufinden ist, nachgewiesen werden (139–145). Daraus erschließt sich ein erhöhtes Risiko einer subklinischen Atherosklerose bei spirometrisch-gesicherter COPD. Insbesondere zeigen COPD-Patienten während Exazerbationen oder mit häufigen Exazerbationen im Krankheitsverlauf eine erhöhte arterielle Steifheit (146). Neben der Exazerbationsrate korreliert der Schweregrad der COPD mit der Ausprägung der Rigidität der Arterien. Dabei wiesen *Cinarka et al.* nach, dass je ausgeprägter die Atemflusslimitation ist, umso höher sind die Werte der aortalen Pulswellengeschwindigkeit (pulse wave velocity, PWV) – eine Methode zum Nachweis der Gefäßsteifheit (141). Das Herz muss gegen die erhöhten systolischen Druckwerte vermehrte Herzarbeit leisten, wodurch die diastolische Perfusion der Koronararterien vermindert wird. So kann es beispielsweise im Rahmen einer Exazerbation mit vermehrter Atemarbeit und Hypoxämie zu einer Zunahme der kardialen Ischämie bei bereits vorliegender KHK kommen.

Die Mechanismen, wodurch es zur erhöhten arteriellen Rigidität der Gefäße kommt, sind vielfältig. Insbesondere ein hohes Alter, erhöhter arterieller Blutdruck, chronische Inflammation und oxidativer Stress sind maßgeblich daran beteiligt (142). Wie bereits erwähnt, gilt der oxidative Stress, genauer die vermehrte Freisetzung von Sauerstoffradikalen, als wesentlicher Faktor bei der Ausbildung der endothelialen Dysfunktion. Durch folgende Mechanismen kann der durch die inhalativen Noxen ausgelöste oxidative Stress KHK-begünstigende Konsequenzen haben:

- verringerte Freisetzung von endotheliale Stickstoffmonoxid (endogener Vasodilatator) (147)
- erhöhte Freisetzung von zellulären Adhäsionsmolekülen und somit Entzündungsprogression (148)

- Apoptose endothelialer Zellen durch vermehrte Expression proinflammatorischer Gene (bedingt u.a. durch NF- κ B) (149)
- Inaktivierung inflammatorisch hemmender Prozesse (u.a. reduzierte HDAC-2-Aktivität) (36, 135)
- verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloprotease mit konsekutiv gesteigerter Intimaverdickung (151)
- Oxidation von LDL, Aktivierung weiterer Entzündungszellen und Voranschreiten des Inflamationsprozesses (87)
- Vermehrte Freisetzung des Plasminogen-Aktvator-Inhibitor-1 und verminderte Freisetzung des Gewebe-Plasminogen-Aktivator und daraus resultierender Dysbalance der Fibrinolyse (140, 141)

Aus diesen Prozessen und Mechanismen wird ersichtlich, dass bei der COPD neben der pulmonalen Entzündungsreaktion auch eine chronisch verlaufende **systemische Inflammation** vorliegt (142, 143). Diese systemische Ausbreitung hat direkte und indirekte vaskuläre Auswirkungen und kann so die Atherosklerose bei einer KHK verstärken.

Als Quantifizierung der systemischen Inflammation dienen proinflammatorische Serummarker, wie CRP, Fibrinogen, IL-6 und -8 oder TNF- α , aber auch neutrophile Granulozyten und Monozyten, welche bei der COPD erhöht vorkommen (32, 144). Dieser systemische Entzündungsprozess spielt neben dem oxidativen Stress und der chronischen Endothelbelastung in der Pathogenese der Atherosklerose eine entscheidende Rolle. Dabei bedingen die Aktivierung von T-Lymphozyten und Makrophagen und die Freisetzung von Zytokinen eine vermehrte Endothelzellaktivierung sowie eine gesteigerte Gefäßpermeabilität – eine Schlüsselrolle in der Atherosklerose (157). Das aus den Hepatozyten freigesetzte C-reaktive Protein (CRP), ein Akut-Phase-Protein, ist maßgeblich an der Progression der Inflammation beteiligt. Es kann vermehrt in atheromatösen Plaques nachgewiesen werden und ist folglich mit der Entstehung der Atherosklerose assoziiert (158).

Häufig leiden COPD-Patienten aufgrund des Bewegungsmangels zusätzlich an Adipositas, einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor. Diese Patienten haben häufiger deutlich erhöhte CRP-Serumkonzentrationen verglichen mit normalgewichtigen COPD-Patienten (159). Andererseits kann es im Verlauf der Erkrankung durch die Belastung der vermehrten Atemarbeit zu einem kachektischen Ernährungszustand kommen. Bei Patienten mit pulmonaler Kachexie wird das proinflammatorische Zytokin TNF- α vermehrt freigesetzt und kann somit ebenfalls die Entzündung unterhalten (160).

Als ein weiterer wichtiger proinflammatorischer Serummarker, welcher bei COPD-Patienten erhöht ist, kann Fibrinogen genannt werden. Dessen prokoagulatorische Eigenschaften können die Formation eines Atherothrombus begünstigen (161). Erhöhte Serumkonzentrationen von Fibrinogen sind zusätzlich mit einer erhöhten Rate an Hospitalisierungen und erneuten Exazerbationen assoziiert (162).

Aktiviert Thrombozyten exprimieren auf ihrer Oberfläche das prothrombotisch wirksame Glykoprotein P-Selektin. Eine Bindung an dessen Ligand P-Selektin-Glykoprotein-Ligand-1, auf der Oberfläche von Leukozyten, bewirkt die Formation eines Thrombozyten-Monozyten-Aggregats, welches mit einem erhöhten kardiovaskulärem Risiko einhergeht (157). Die Expression von P-Selektin und P-Selektin-Glykoprotein-Ligand-1 wird sowohl bei stabilen COPD-Patienten als auch insbesondere während einer Exazerbation hochreguliert und kann mit vaskulären Ereignissen bei diesen Patienten in Verbindung gebracht werden (145, 151).

Ein weiterer Prozess der systemischen Inflammation mit KHK-begünstigender Wirkung ist die Aktivierung von weiteren Entzündungszellen, wie Makrophagen und neutrophilen Granulozyten, und die damit einhergehende Freisetzung von Matrix-Metalloproteasen und der neutrophilen Elastase. Die chronische, proteolytische Aktivität der neutrophilen Elastase beschränkt sich nicht nur auf die Alveolarsepten, sondern führt zu einem systemischen Elastinabbau. Dies trägt somit zusätzlich zur arteriellen Gefäßrigidität bei (164).

Eine erhöhte arterielle Gefäßsteifheit spielt ebenfalls eine wesentliche Rolle bei der Ausbildung einer **arteriellen Hypertonie** – einem wichtigen kausalen Faktor bei der Atherosklerose beziehungsweise der koronaren Herzkrankheit. Im Allgemeinen begünstigen insbesondere Bewegungsmangel, Übergewicht, psychosozialer Stress aber auch das Geschlecht sowie eine genetische Prädisposition die Entstehung eines arteriellen Hypertonus. Es lassen sich jedoch auch COPD-assoziierte Faktoren formulieren, die zur Ausprägung dieser häufigen Komorbidität beitragen.

Ein entscheidender Aspekt bei der Pathogenese ist die chronisch intermittierende Hypoxie, wie sie bei Exazerbationen oder weit fortgeschrittener COPD zu finden ist. Dabei hat die Hypoxie direkte atherogene Effekte, in dem sie bei Patienten mit einer Dyslipidämie die Aufnahme von Lipiden in Makrophagen begünstigt und so zur Formation eines atheromatösen Plaques beiträgt (153, 154).

Die indirekten Effekte ergeben sich aus der kompensatorischen Antwort des Körpers auf die chronische Hypoxie und des aufgrund der erhöhten funktionalen Residualkapazität gesteigerten

intrathorakalen Drucks. Hierauf reagiert der Körper mit einer gesteigerten Sympathikusaktivität und erhöhten Herzfrequenz (167). Zudem bewirkt die Hypoxie durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) eine periphere Vasokonstriktion, was wiederum zur arteriellen Blutdrucksteigerung führt (168). Hinzu kommt, dass COPD-Patienten unter einer autonomen Dysregulation und reduzierten Herzratenvariabilität (HRV) leiden (157, 158). Eine reduzierte HRV ist, insbesondere bei Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt, mit einer erhöhten kardialen Mortalität assoziiert (171).

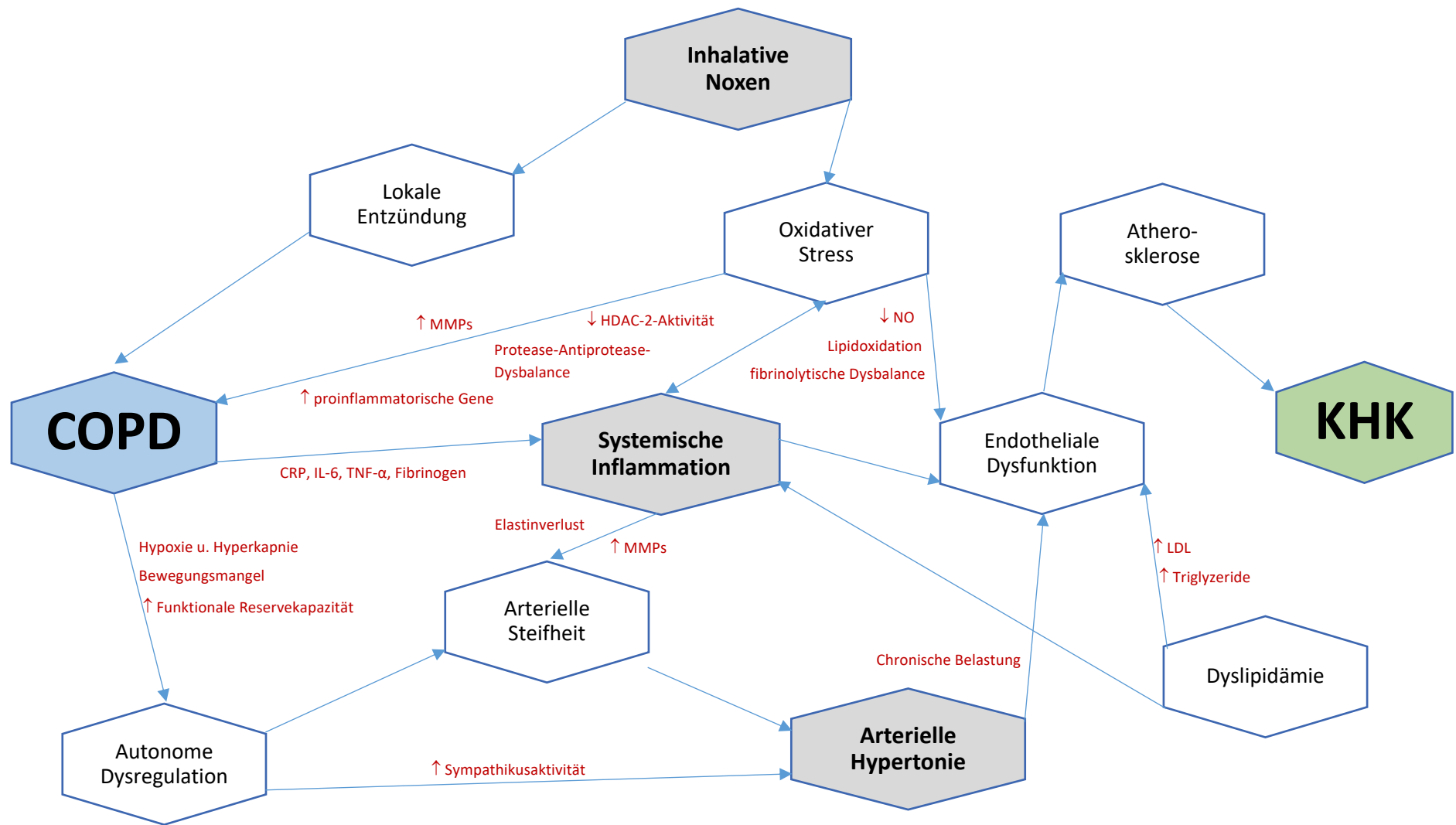


Abb. 7 Pathogenetische Zusammenhänge von COPD und KHK (nach Daten aus der Literatur)

3. Material und Methoden

Die Arbeit basiert auf einer ausführlichen retrospektiven Datenanalyse von Patienten aus dem Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2016, die sich aufgrund einer COPD und/oder einer KHK in der Asklepios Klinik Altona in Hamburg in stationärer Behandlung befanden. Demnach stellt diese Analyse eine monozentrische Studie dar.

Die Patientendaten inklusive Diagnosen konnten den Arztbriefen vom Entlassungstag entnommen werden. Dabei wurden folgende Parameter erhoben:

- Geburtsdatum und Alter zum Zeitpunkt der Vorstellung
- Geschlecht
- Hauptdiagnose COPD beziehungsweise KHK
- Prävalenz der KHK beziehungsweise COPD
- Erkrankungsschwere der COPD
- Raucherstatus
- Aufnahmedatum
- Aufnahmegrund
- Anzahl der Exazerbationen im Untersuchungszeitraum
- Anzahl der Krankenhausaufenthalte im Untersuchungszeitraum
- Kardiovaskuläre Komorbiditäten
- Anzahl weiterer Komorbiditäten
- Angaben über Durchführung einer Koronarangiographie, inklusive Befund
- Angaben zur Medikation
 - Bronchodilatoren, inhalative Kortikosteroide, Antihypertensiva, NO-Donatoren, Thrombozytenaggregationshemmer und Lipidsenker
- Laborparameter
 - CRP, Troponin-I, Troponin-I-hs, Troponin-T, Troponin-T-hs, CK, CK-MB, BNP, Cholesterin, Triglyzeride, LDL, HDL, Leukozytenzahl, neutrophile Granulozyten, Fibrinogen und IL-6
- Anzahl der verstorbenen Patienten im Untersuchungszeitraum, inklusive Todesursache

Bei der Datenerhebung wurden zwei voneinander getrennt untersuchte Patientenkollektive betrachtet. Die erste Gruppe bestand aus Patienten mit der Hauptdiagnose „COPD“, die zweite Gruppe mit der Hauptdiagnose „KHK“. Der Fokus der Arbeit lag überwiegend auf dem COPD-Kollektiv, was in erster Linie durch einen umfassenderen Datenzugriff sowie durch eine größere Patientenzahl zu begründen ist. Das KHK-Kollektiv dient vorwiegend der Kontrolle und Beantwortung einzelner

Fragestellungen. Bei dieser Gruppe wurden aufgrund von uneinheitlicher Dokumentation Angaben über Medikation und Laborparameter nicht erhoben.

Die Datenerhebung erfolgte systematisch in Microsoft Excel, wobei die Daten für die statistische Auswertung in Variablen umcodiert wurden.

Um die Ergebnisse mit aktuellen Studien und dem derzeitigen Forschungsstand der beiden Erkrankungen zu vergleichen, erfolgte eine systematische Literaturrecherche mittels PUBMED.

3.1. Patientenkollektive

3.1.1 COPD-Patientenkollektiv

In dem Zeitraum von 2011 – 2016 gab es 2675 Fälle von Patienten, die mit der ICD-10-Codierung J44.- für COPD als Hauptdiagnose in der Asklepios Klinik Hamburg Altona stationär aufgenommen wurden.

Die Einschlusskriterien wurden weit gewählt und die Ausschlusskriterien auf das Wichtigste begrenzt, sodass möglichst viele Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tab. 9 aufgeführt.

Es wurden lediglich Patienten eingeschlossen, welche stationär für mindestens eine Übernachtung aufgenommen und behandelt wurden. Patienten, die sich über die Notaufnahme vorstellten und noch am selben Tag entlassen wurden, galten als ambulant behandelt und wurden von der Studie ausgeschlossen (n = 146).

Bei einigen Fällen war COPD als Hauptdiagnose nicht eindeutig oder die ICD-10-Kodierung galt einer anderen Erkrankung, wie beispielsweise „Asthma bronchiale“ oder „Asthma-COPD-Overlap-Syndrom“. Diese Fälle wurden ebenfalls nicht weiter untersucht (n = 102).

Da einige Patienten während des Untersuchungszeitraums mehrfach stationär behandelt wurden und somit mehrere Fälle generieren, wurden sämtliche Daten jeweils nur aus der erstmaligen Vorstellung dokumentiert. Somit konnten mehrfache Fälle ausgeschlossen werden (n = 1042).

Die Anzahl weiterer Krankenhausaufenthalte sowie erneuter Exazerbationen, die zur stationären Aufnahme führten, wurden gesondert dokumentiert. Bei diesen Parametern sowie bei den dokumentierten Todesfällen (n = 260) wurde der untersuchte Zeitraum bis zum 30.09.2020 ausgeweitet, um so ein möglichst langes Follow-Up und umfassendes Bild über die Morbidität und Mortalität der COPD-Patienten zu erstellen.

Tab. 9 Ein- und Ausschlusskriterien COPD-Patientenkollektiv

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Hauptdiagnose COPD (ICD-10 J44.-)	Falsche ICD-10-Kodierung (z.B. Asthma bronchiale)
Erster Fall im Untersuchungszeitraum	Unklare Diagnosestellung (z.B. nur „Verdacht auf COPD“)
Stationärer Aufenthalt (mind. 1 Nacht)	Mehrfache Fälle eines Patienten im Untersuchungszeitraum
	Ambulante Vorstellung (Entlassung am selben Tag)
	Unvollständiger / fehlender Arztbrief

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden auf das COPD-Kollektiv angewendet (n = 2675), sodass in die Studie letztlich 1385 Fälle beziehungsweise 1385 einzelne Patienten eingeschlossen werden konnten (siehe Abb. 8).

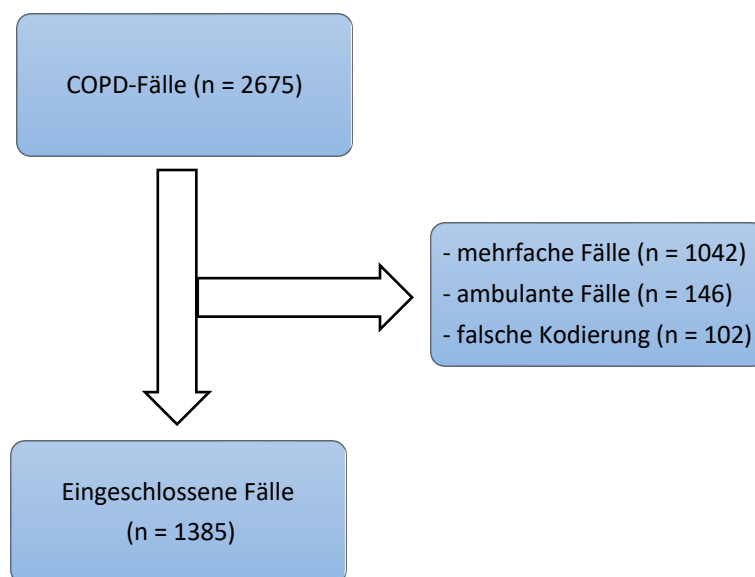


Abb. 8 Auswahlverfahren des untersuchten COPD-Kollektivs

3.1.2 KHK-Patientenkollektiv

Im zweiten Patientenkollektiv wurden im Untersuchungszeitraum von 2011 bis 2016 insgesamt 1314 Fälle eingeschlossen, die sich mit der ICD-10-Kodierung I25.- für chronische ischämische Herzkrankheit (Synonym: koronare Herzkrankheit, KHK) als Hauptdiagnose zur stationären Aufnahme vorstellten.

Wie auch beim COPD-Patientenkollektiv (3.1.1) wurden nur Patienten eingeschlossen, die sich für mindestens eine Nacht in stationärer Behandlung (= mindestens zwei Tage) befanden. Es wurde jeweils nur der erstmalige Krankenhausaufenthalt zur Erhebung der Daten herangezogen. Somit wurden alle mehrfachen Fälle aus der Studie ausgeschlossen (n = 164). Bei den weiteren stationären Vorstellungen eines Patienten wurde lediglich die Anzahl dieser dokumentiert. Zudem wurden sämtliche Fälle

ausgeschlossen, bei denen die Hauptdiagnose falsch kodiert wurde (n = 20) oder der Arztbrief unvollständig angelegt war (n = 53). Ambulante Fälle, wo eine Entlassung am selben Tag der Vorstellung erfolgte, wurden ebenfalls nicht eingeschlossen (n = 29). Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tab. 10 dargestellt.

Tab. 10 Ein- und Ausschlusskriterien KHK-Patientenkollektiv

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Hauptdiagnose KHK (ICD-10 I25.-)	Falsche ICD-10-Kodierung (z.B. Interkostalneuralgie)
Erster Fall im Untersuchungszeitraum	Unklare Diagnosestellung (z.B. nur „Verdacht auf KHK“)
Stationärer Aufenthalt (mind. 1 Nacht)	Mehrfache Fälle eines Patienten im Untersuchungszeitraum
	Ambulante Vorstellung (Entlassung am selben Tag)
	Unvollständiger / fehlender Arztbrief

Analog zum COPD-Kollektiv wurde die Datenerhebung über die Anzahl der Krankenhausaufenthalte sowie der dokumentierten Todesfälle (n = 76) bis zum 30.09.2020 ausgeweitet.

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien auf das KHK-Patientenkollektiv (n = 1314) konnten insgesamt 1049 KHK-Patienten in die Studie eingeschlossen werden (siehe Abb. 9).

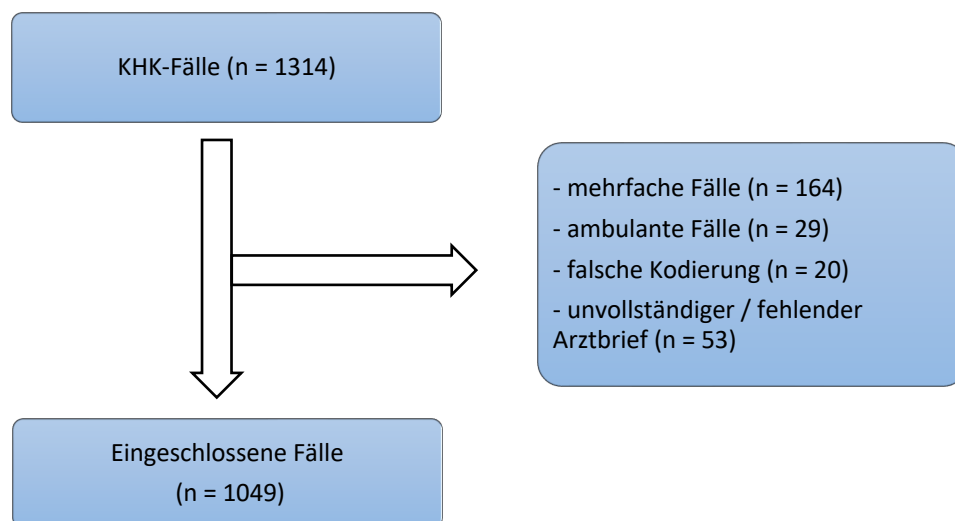


Abb. 9 Auswahlverfahren des untersuchten KHK-Kollektivs

3.2 Datenerhebung der Kollektive

3.2.1 COPD-Schweregrade

Bei allen COPD-Patienten (n = 1385) wurde der Schweregrad der Erkrankung dokumentiert. Hierbei ließen sich die Patienten in die vier Schweregrade (I-IV) der „*Global Initiative for Obstructive Lung*

Disease“ (GOLD) einteilen. Zur Einteilung dient die Lungenfunktionsprüfung, genauer der postbronchodilatatorische FEV₁-Wert (5). Das heutzutage empfohlene ABCD-Assessment-Tool, wo Patienten anhand der Exazerbationsfrequenz sowie der Symptomschwere in vier verschiedene Gruppen (A-D) eingeteilt werden (6), fand aufgrund von mangelnden Informationen diesbezüglich keine Anwendung in dieser Studie.

Bei zahlreichen Patienten konnte aufgrund der durchgeführten Lungenfunktionsprüfung im Rahmen des stationären Aufenthaltes eine genaue Zuordnung der GOLD-Schweregrade erfolgen. Bei anderen Patienten, insbesondere bei vorbekannter COPD, wurde wiederum auf diese diagnostische Untersuchung verzichtet, sodass bei diesen Patienten eine Einteilung aus dem im Arztbrief dokumentierten Schweregrad erfolgte.

Konnte der Schweregrad weder aus den Arztbriefen noch durch eine Lungenfunktionsprüfung während des Krankenhausaufenthaltes ermittelt werden, wurden diese Patienten einer weiteren Gruppe („keine Angabe zum Schweregrad“) zugeteilt.

3.2.2 Schwere der KHK

In dem KHK-Patientenkollektiv wurde bei allen Patienten (n = 1049) das Ausmaß der koronaren Herzkrankheit dokumentiert. Hierfür wurde der Schweregrad der KHK anhand der Ausprägung der Koronargefäßbeteiligung in drei Gruppen geteilt. Die Gruppen richten sich dabei nach der Anzahl der betroffenen Koronargefäße – „1-Gefäß-KHK“, „2-Gefäß-KHK“ oder „3-Gefäß-KHK“.

Diese Schweregradeinteilung fand bei dem Anteil der KHK-Patienten aus dem COPD-Patientenkollektiv aufgrund von unzureichender Dokumentation keine Anwendung.

3.2.3 Raucherstatus

Der Raucherstatus eines Patienten wurde ebenfalls aus den Arztbriefen entnommen. Häufig wurde dieser als „Nikotinabusus“ in der Diagnosen-Liste aufgeführt. Erfolgte dies nicht, wurde im weiteren Verlauf des Arztbriefs nach entsprechender Information gesucht. Demnach konnte der Raucherstatus in aktive Raucher, ehemalige Raucher sowie Nicht-Raucher eingeteilt werden. Angaben über Packungsjahre, definiert als Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten multipliziert mit der Anzahl der Raucherjahre, konnten aufgrund fehlender Information nicht erhoben werden.

Lagen keine Informationen bezüglich des Raucherstatus vor, so wurde bei diesen Patienten „fehlende Angabe über Raucherstatus“ dokumentiert.

3.2.4 Aufnahmegründe

Wie bereits oben beschrieben, wurde jeweils nur der erste Fall beziehungsweise die erste stationäre Vorstellung des Patienten eingeschlossen. Hierbei wurden die verschiedenen Aufnahmegründe den Arztbriefen entnommen und dokumentiert. Folgende Aufnahmegründe wurden dabei unterschieden:

- Akute Exazerbation der COPD (AECOPD)
 - o Infekt-getriggert
 - o Nicht Infekt-getriggert
 - o Pneumonie-bedingt
- Angina pectoris oder thorakale Schmerzen
- Dyspnoe oder Belastungsdyspnoe
- Elektive Vorstellung

Waren die Gründe der Aufnahme nicht klar aus den Arztbriefen zu entnehmen oder erfolgte die Vorstellung aufgrund anderer Ursachen als die oben genannten, wurden diese als „sonstige Aufnahmegründe“ klassifiziert.

3.2.5 Anzahl der Exazerbationen und Krankenhausaufenthalte

Bei der Datenerhebung lagen für jeden Patienten Informationen über sämtliche stationäre (und auch ambulante) Krankenhausaufenthalte in der hiesigen Klinik vor. Dabei konnte eine Einsicht aller Fälle und Arztbriefe, soweit dokumentiert, in dem Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 30.09.2020 erfolgen. Das Datum mit dem 30.09.2020 wurde bewusst so nah wie möglich an den Zeitpunkt der Datenerhebung gewählt, um somit ein ausreichend langes Follow-Up zu erreichen. Es wurden also lediglich Patienten in die Studie eingeschlossen, welche sich im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 in stationärer Behandlung befanden. Jedoch konnten Informationen über die Anzahl der Exazerbationen sowie der Krankenhausaufenthalte bis zum 30.09.2020 gesammelt werden. Dadurch kann ein genaueres Ausmaß über die Morbidität und auch die Mortalität dargestellt werden.

3.2.6 Komorbiditäten

Neben der Hauptdiagnose und dem dazu führenden Grund der Aufnahme, waren in den Arztbriefen auch weitere Nebendiagnosen beziehungsweise weitere Erkrankungen dokumentiert. Zunächst wurden all diese Erkrankungen auf einen möglichen Zusammenhang zur COPD geprüft und als Komorbidität gewertet, wenn dies vorlag. Somit wurden folgende Erkrankungen beziehungsweise Gruppen von Krankheitsbildern als Komorbidität der COPD gezählt:

- Unmittelbarer kausaler Zusammenhang mit COPD (z.B. pulmonale Hypertonie)
- Erkrankungen mit nicht vollständig geklärtem Zusammenhang aber statistisch häufigem Vorkommen (z.B. Depression oder Osteoporose)

- Sämtliche chronischen internistischen Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus Typ 2 oder chronische Niereninsuffizienz)
- Fächerübergreifende Tumorerkrankungen (z.B. Ösophaguskarzinom, Prostatakarzinom oder Mamma-Karzinom)

Andere gynäkologische und urologische Erkrankungen sowie Krankheitsbilder, welche nicht in die Definition einer Komorbidität der COPD fallen (z.B. unfallchirurgische oder orthopädische Krankheitsbilder), wurden nicht dokumentiert.

Da kardiovaskuläre Erkrankungen zu den häufigsten Komorbiditäten der COPD gehören (120), wurden diese gesondert betrachtet. Manche Erkrankungen davon, wie z.B. Bauchaortenaneurysma, Karotisstenose, Nierenarterienstenose oder chronisch venöse Insuffizienz, wurden aufgrund ihrer niedrigen Prävalenz und der fehlenden Zuordnung zu den klassischen kardiovaskulären Erkrankungen nicht einzeln erfasst, sondern zu der „Anzahl aller Komorbiditäten“ zugeordnet. Folgende kardiovaskuläre Erkrankungen wurden hingegen einzeln dokumentiert, sodass sich die Prävalenz dieser Krankheitsbilder bei den COPD-Patienten nachweisen lässt:

- Koronare Herzkrankheit (KHK)
- Arterielle Hypertonie (aHT)
- Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Chronische Herzinsuffizienz (CHI)
- Vorhofflimmern (VHF)
- Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA)

Die KHK wurde demnach auch den kardiovaskulären Komorbiditäten zugeordnet, nimmt jedoch in dieser Arbeit einen besonderen Stellwert ein. Alle oben genannten kardiovaskulären Erkrankungen wurden demnach aus der Nebendiagnosenliste des Arztbriefes der erstmaligen Vorstellung entnommen. Weiterhin wurden alle Arztbriefe der erneuten Krankenhausaufenthalte bis zum 30.09.2020 gesichtet und überprüft, ob eine KHK im weiteren Verlauf diagnostiziert wurde. So gibt es COPD-Patienten, welche bei erstmaliger Vorstellung keine begleitende KHK haben, jedoch im Verlauf zusätzlich an eben dieser erkranken. Dies wurde ebenfalls dokumentiert.

3.2.7 Koronarangiographie

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurden Informationen über die Durchführung einer Koronarangiographie den Arztbriefen entnommen. Erfolgte diese Untersuchung, so wurden zusätzlich die Befunde gesichtet und dokumentiert.

Die Resultate wurden in „stenosierende KHK“, „diffuse Koronarsklerose ohne relevante Stenosen“ und „unauffälliger Befund“ unterteilt.

3.2.8 Medikation

Angaben über die eingenommene Medikation der Patienten wurde ebenfalls den Arztbriefen entnommen. Da in den Entlassungsbriefen selten die Aufnahmemedikation dokumentiert ist und meist auch in den Aufnahmebriefen unzureichend beschrieben wird, konnten lediglich Informationen über die Medikation am Entlassungstag aufgenommen werden. Bei allen COPD-Patienten wurden Medikamente aus folgenden Medikamentengruppen dokumentiert:

- Bronchodilatoren (SABA, SAMA, LABA, LAMA)
- Inhalative Kortikosteroide (ICS)
- Antihypertensiva (ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptorblocker, Betablocker, Kalziumkanalblocker, Diuretika)
- Nitrate (Glyzeroltrinitrat, ISMN, ISDN, PETN) oder andere NO-Donatoren (Molsidomin)
- Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, ADP-Antagonisten)
- Lipidsenker (Statine)

Bei den Bronchodilatoren, den Antihypertensiva und den Nitraten beziehungsweise NO-Donatoren wurde lediglich dokumentiert, ob ein Medikament dieser Gruppe eingenommen wurde. Andere Medikamente als die oben genannten werden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

3.2.9 Laborparameter

Die erhobenen Laborparameter wurden aus den jeweiligen Arztbriefen oder den separat einsehbaren Dokumenten entnommen. Dabei wurde immer nur die Laborwerte der Blutentnahme ausgewählt, welche unmittelbar zur Aufnahme erfolgte. Somit sind die Werte als unabhängig einer potenziellen Auswirkung einer Therapie anzusehen. Zu den insgesamt 16 erhobenen Laborwerten gehören Entzündungsparameter, Herzenzyme sowie Parameter des Fettstoffwechsels:

- C-reaktives Protein (CRP) – mg/l (Einheit)
- Leukozytenzahl – Anzahl/nl
- Anzahl der neutrophilen Granulozyten – Anzahl/nl
- Fibrinogen – g/l
- Interleukin-6 (IL-6) – ng/l
- Kreatininkinase (CK) – U/l
- CK-MB (Isoenzym der CK) – U/l
- B-natriuretisches Peptid (BNP) – pg/ml
- Troponin-I – ng/l
- Troponin-I-high-sensitive(hs) – ng/l
- Troponin-T – µg/l
- Troponin-T-hs – ng/l

- Cholesterin – mg/dl
- Triglyzeride – mg/dl
- Low-density-lipoprotein (LDL) – mg/dl
- High-density-lipoprotein (HDL) – mg/dl

Für einige Laborwerte wie Troponin-I und -I-hs sowie Troponin-T-hs, wo das Ergebnis <10 ng/l beziehungsweise <5 ng/l ergab, wurde der exakte Wert von 10 ng/l beziehungsweise 5 ng/l gewählt. Dies ist dadurch bedingt, dass das Statistikprogramm IBM SPSS (siehe 3.2.11) nicht mit Vergleichszeichen rechnen kann.

Ab dem 15.06.2016 wurde in der Asklepios Klinik Altona gemäß der ESC-Leitlinie von 2015 die Bestimmung von Troponin-I durch das sensitivere und präzisere Troponin-I-hs ersetzt. Durch den erweiterten Messbereich nach unten können bereits in niedrigeren Konzentrationen pathologische Werte detektiert werden, wodurch frühzeitigere Aussagen in der Infarktdiagnostik gemacht werden können (172).

3.2.10 Mortalität

Alle Patienten, die sich aufgrund einer COPD und/oder KHK in stationärer Behandlung befanden, wurden hinsichtlich ihres Überlebens im Untersuchungszeitraum überprüft. Es konnten somit alle im Krankenhaus verstorbenen Patienten mit diesen beiden Diagnosen im Zeitraum von 01.01.2011 bis 30.09.2020 erfasst werden. Bei den Verstorbenen wurde neben dem exakten Todesdatum auch die Todesursache dokumentiert. Dabei wurde zwischen folgenden Ursachen unterschieden:

- Pulmonale Genese
- Bronchialkarzinom
- Kardiale Genese
- Vaskuläre Genese
- Karzinom anderen Ursprungs
- Sepsis
- Sonstige oder unklare Todesursache

Um einen Vergleich über die Überlebensdauer zwischen den Verstorbenen und den Überlebenden zu ziehen, wurde bei den Überlebenden der letzte stationäre oder auch ambulante Krankenhausaufenthalt als „letztes Mal lebend gesehen“ gewertet. Auf Informationen über Patienten, die außerhalb der Asklepios Klinik Altona verstorben sind, gab es demnach keinen Zugriff.

3.2.11 Statistik

Die Dateneingabe erfolgte mittels Microsoft Excel 2021. Für die statistische Auswertung wurde IBM SPSS Statistics for Mac OS (IBM Corp. Released 2020, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp) verwendet.

Für nominale oder ordinale Variablen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten (%) angegeben. Für den Vergleich von nominalen Variablen zwischen zwei oder mehr unabhängigen Gruppen wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test, für den Vergleich von ordinalen Variablen zwischen zwei oder mehr (geordneten) unabhängigen Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Trend-Test verwendet.

Metrische Variablen wurden zunächst mittels der Bestimmung der Schiefe auf Normalverteilung getestet. Bei einer Schiefe von -1 bis +1 wurde eine Normalverteilung angenommen. Bei normalverteilten metrischen Daten (z.B. Alter) wurden als Maße der zentralen Tendenz sowie der Streuung der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Bei nicht-normalverteilten metrischen Daten (z.B. Laborparametern) wurden hingegen als Maße der zentralen Tendenz sowie der Streuung der Median und die Spannweite angegeben. Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurden bei normalverteilten Daten mittels des Student's t-Tests und bei nicht-normalverteilten Variablen mittels des Mann-Whitney-U-Tests berechnet. Wurden bei nicht-normalverteilten Daten Unterschiede zwischen mehr als zwei unabhängigen Gruppen berechnet, erfolgte dies bei nicht ordinal sortierten unabhängigen Gruppen mittels des Kruskal-Wallis-Tests und bei ordinal sortierten Gruppen mittels des Jonckheere-Terpsta-Tests. Zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den mehr als zwei unabhängigen Gruppen, erfolgten anschließend Post-hoc-Tests mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests, um Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen zu ermitteln. Dabei erfolgte eine Bonferroni-Korrektur des p-Werts, um zufällige Signifikanzen aufgrund der multiplen Post-hoc-Tests zu vermeiden.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. Als hoch signifikant wurden p-Werte $< 0,001$ definiert. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

3.2.12 Literaturrecherche

Neben der Datenerhebung und deren statistischer Auswertung, erfolgte eine systematische Literaturrecherche mittels PUBMED zu Studien zur Komorbidität der KHK bei COPD und umgekehrt. Als Schlüsselbegriffe wurden folgende Begriffe in Kombination verwendet:

COPD oder chronic obstructive pulmonary disease und coronary artery disease oder coronary heart disease oder ischemic heart disease und Comorbidity.

Da der Großteil der Studienarbeiten in englischer Sprache verfasst ist, wurden bei der Recherche auch überwiegend englischsprachige Artikel erfasst. Es wurden jedoch auch zahlreiche deutschsprachige Arbeiten berücksichtigt.

Zunächst wurden die Titel und Abstracts des jeweiligen Papers gesichtet und auf Relevanz sowie thematischer Eignung hin überprüft. Hierbei wurden prospektive Studien und Originalarbeiten Review-Papers vorgezogen. Zudem konnten bei relevanten Studienarbeiten mittels Handsuche über deren

Literaturverweise weitere Studien identifiziert werden. Aktuelle deutsch- und englischsprachige Leitlinien zur COPD und KHK wurden ebenfalls als Informationsquellen verwendet.

3.2.13 Ethikvotum

Es erfolgte eine schriftliche Anfrage bei der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg für ein potenziell notwendiges Ethikvotum. Für die Durchführung dieser retrospektiven Studie war kein Ethikvotum erforderlich. Selbstverständlich wurden alle Patientendaten anonymisiert und vertraulich behandelt.

4. Ergebnisse

4.1 COPD-Patientenkollektiv

In diese Studie wurden 1385 COPD-Patienten eingeschlossen. Davon waren 54,4% (n = 753) Männer und 45,6% (n = 632) Frauen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei $71,4 \pm 10,78$ Jahren. Die untersuchten Frauen waren signifikant älter als die untersuchten Männer ($72,25 \pm 10,79$ Jahre vs. $70,70 \pm 10,57$ Jahre; $p = 0,008$ (t-Test)).

Der Schweregrad der COPD wurde anhand der GOLD-Empfehlungen am FEV_1 -Wert der Lungenfunktionsprüfung gemessen (5). Hierbei konnten 1,5% dem Stadium I, 16,2% dem Stadium II, 21,4% dem Stadium III und 28,0% dem letzten Stadium IV zugeordnet werden. Bei 32,9% der COPD-Patienten konnte keine Angabe zum Schweregrad gemacht werden (siehe Abb. 10).

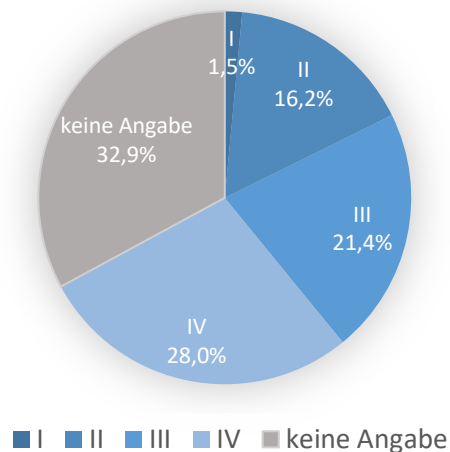


Abb. 10 Verteilung des Schweregrads der COPD nach GOLD (5)

Raucherstatus

Vom untersuchten COPD-Patientenkollektiv waren 34,7% aktive Raucher, 24,2% ehemalige Raucher (Ex-Raucher) und lediglich 1,1% Nichtraucher. Jedoch konnten bei 40,0% der Patienten keine Daten über den Raucherstatus erhoben werden (siehe Abb. 11).

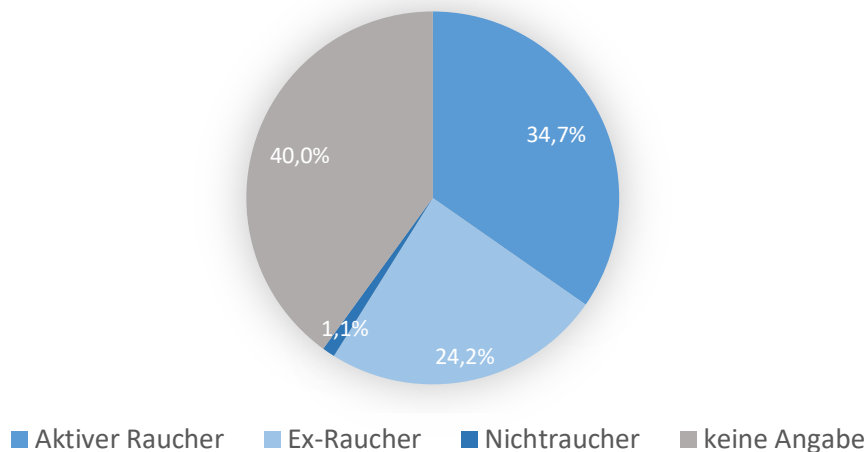


Abb. 11 Raucherstatus der COPD-Patienten

Aufnahmegrund und Anzahl von Krankenhausaufenthalten und Exazerbationen

In 97,1% der Fälle führte eine akute Exazerbation (AECOPD) der zugrundeliegenden COPD zur Aufnahme in die Klinik. Lediglich 2,9% der Aufnahmegründe entfallen auf „Angina pectoris“ (0,6%), „elektive Vorstellung“ (0,7%) oder „sonstige Aufnahmegründe“ (1,6%). Am häufigsten führte eine akute Infekt-getriggerte Exazerbation (52,1%) zur stationären Aufnahme. In 41,2% war eine akute nicht Infekt-getriggerte und in 3,8% eine Pneumonie-bedingte Exazerbation Grund der Aufnahme.

Von den untersuchten COPD-Patienten stellten sich 35,2% während des Untersuchungszeitraums einmalig stationär vor. Fast zwei Drittel der Patienten (64,8%) wurde im untersuchten Zeitraum mehrfach stationär behandelt. Darunter haben sich 19,1% zweimal, 15,0% dreimal, 8,2% viermal, 6,8% fünfmal und 5,3% sechsmal in der Klinik vorgestellt. 10,4% aller Patienten stellten sich sogar häufiger als siebenmal vor (siehe Abb. 12). Der Median lag bei zwei Krankenhausaufenthalten (min. 1 und max. 30 Krankenhausaufenthalte).

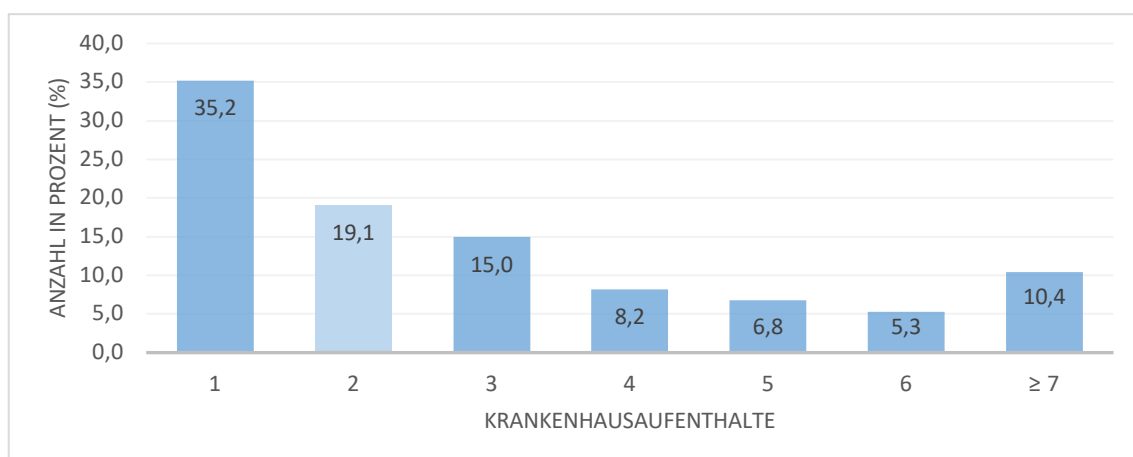


Abb. 12 Anzahl der Krankenhausaufenthalte im Untersuchungszeitraum; Median = 2

Neben der Anzahl der Krankenhausaufenthalte wurde ebenfalls die Anzahl der Exazerbationen während des untersuchten Zeitraums erfasst. Hierbei konnte bei 54,0% aller COPD-Patienten eine einmalige Exazerbation dokumentiert werden. 19,6% erlitten zwei, 10,5% drei und 5,3% vier Exazerbationen. Bei 10,4% der COPD-Patienten erfolgte eine stationäre Vorstellung im Untersuchungszeitraum sogar fünfmal oder häufiger aufgrund einer Exazerbation ihrer COPD (siehe Abb. 13). Der Median der Anzahl aller Exazerbationen lag bei einer Exazerbation (min. 1 und max. 27 Exazerbationen).

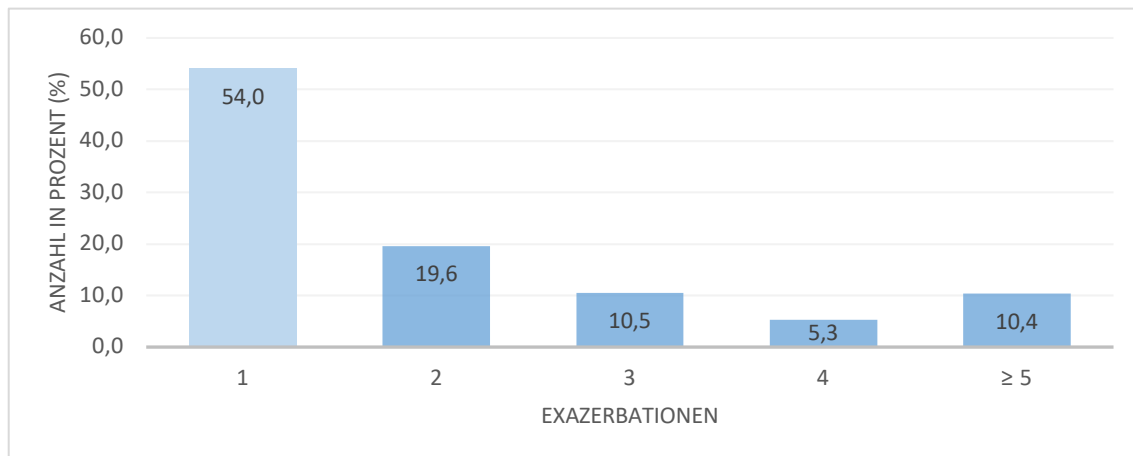


Abb. 13 Anzahl der Exazerbation der COPD im Untersuchungszeitraum; Median = 1

Komorbiditäten

Es wurden sämtliche Komorbiditäten, insbesondere kardiovaskuläre Komorbiditäten erfasst. Nur 8,7% der COPD-Patienten wiesen keine Komorbidität auf. Bei den anderen 91,3% konnte demnach mindestens eine Komorbidität erfasst werden. Mehr als die Hälfte der Patienten (53,5%) wiesen drei oder mehr Komorbiditäten auf (siehe Abb. 14). Der Median lag bei drei Komorbiditäten (min. 0 und max. 10 Komorbiditäten).

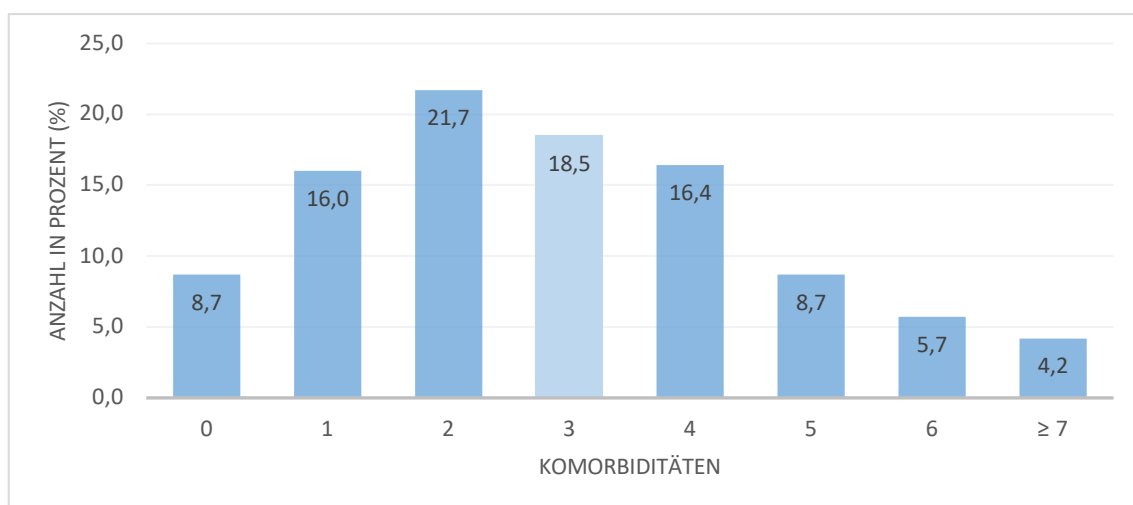


Abb. 14 Verteilung der Komorbiditäten bei COPD-Patienten; Median = 3

79,5% aller COPD-Patienten litten an mindestens einer kardiovaskulären Komorbidität. Bei lediglich 20,5% wurde keine kardiovaskuläre Komorbidität dokumentiert. Immerhin 7,7%, was 107 Patienten entspricht, litten an vier oder mehr kardiovaskulären Komorbiditäten (siehe Abb. 15). Der Median lag bei einer kardiovaskulären Komorbidität (min. 0 und max. 6 kardiovaskuläre Komorbiditäten).

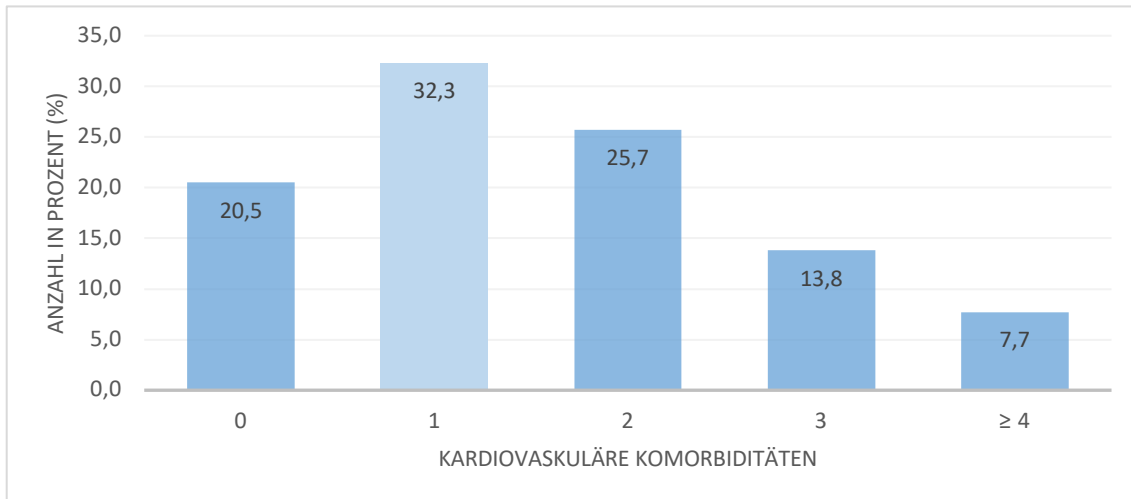


Abb. 15 Anzahl kardiovaskulärer Komorbiditäten bei COPD-Patienten; Median = 1

Die mit Abstand häufigste kardiovaskuläre Komorbidität bei der COPD ist mit 68,8% der Fälle der arterielle Hypertonus. Gefolgt vom Bluthochdruck kommt bereits mit einer Prävalenz von 31,3% die koronare Herzkrankheit (KHK). Genauer zu den Ergebnissen der Komorbidität von KHK bei COPD wird in Kapitel 4.2 beschrieben.

Ebenfalls eine hohe Prävalenz hat das Vorhofflimmern (VHF) bei knapp einem Fünftel (19,9%) der COPD-Patienten. In 16,5% der Fälle konnte eine chronische Herzinsuffizienz (CHI), in 10,8% eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und in 10,3% ein stattgehabter Schlaganfall oder stattgehabte transitorisch ischämische Attacke (TIA) dokumentiert werden. Die Prävalenzen der kardiovaskulären Komorbiditäten dieser Studie sind in Abb. 16 aufgeführt.

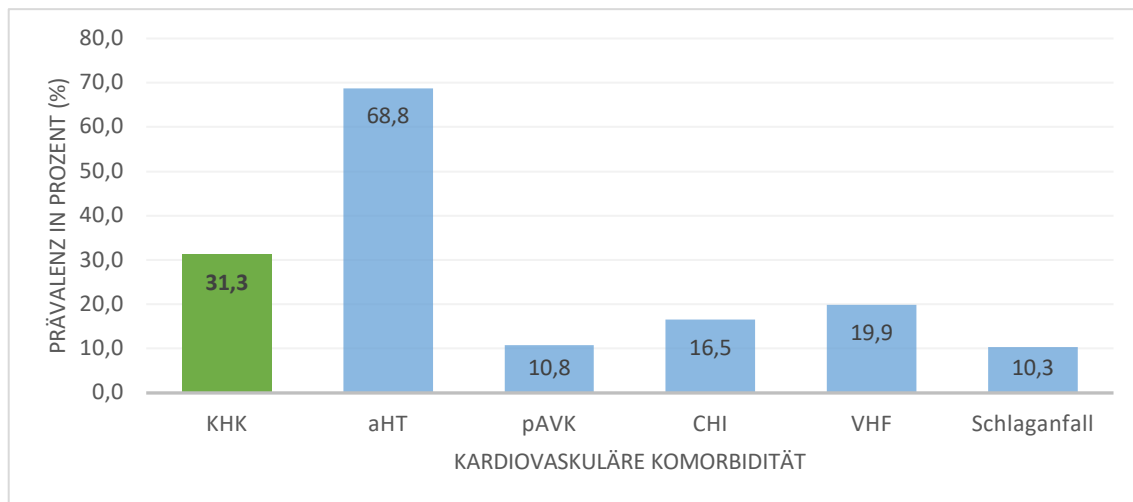


Abb. 16 Prävalenz von kardiovaskulären Komorbiditäten bei COPD

Koronarangiographie

Bei 97 COPD-Patienten (7%) erfolgte bei der erstmaligen Vorstellung im Untersuchungszeitraum die Durchführung einer Koronarangiographie. Von diesen 97 Patienten wurde bei 59 Patienten (60,8%) eine bis dahin nicht bekannte stenosierende KHK nachgewiesen. Zudem zeigte sich bei 20 Patienten (20,6%) eine diffuse Koronarsklerose ohne signifikante Stenosen. Lediglich 18 COPD-Patienten (18,6%), die sich einer Koronarangiographie unterzogen hatten, wiesen einen unauffälligen Befund auf.

Medikation

Von allen COPD-Patienten erhielten 94,9% eine regelmäßige inhalative bronchodilatorische Therapie mit einem LABA und/oder einem LAMA. Daraus ergibt sich, dass 70 COPD-Patienten (5,1%) keine antiobstruktive Medikation erhielten. Von den COPD-Patienten mit dem Schweregrad Stadium I nach GOLD erhielten 85,7% eine inhalative bronchodilatorische Therapie, im Stadium II waren es 98,2%, im Stadium III 98,9% und im Stadium IV 94,6%.

Bei 77,9% der Patienten konnte den Arztbriefen eine dauerhafte Medikation mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) entnommen werden. 38,9% der COPD-Patienten im Stadium I nach GOLD erhielten eine inhalative Therapie mit Kortikosteroiden. Im Stadium II waren es 75,1%, im Stadium III 86,8% und im Stadium IV 86,6%.

76,3% erhielten eine antihypertensive Medikation, 28,4% nahmen Statine als Lipidsenker ein und bei 2,2% war eine dauerhafte Einnahme von Nitraten oder Molsidomin dokumentiert. Bei 39,8% der COPD-Patienten waren thrombozytenaggregations-hemmende Medikamente im Medikamentenplan

enthalten. Darunter nahmen 32,6% ASS, 1,9% ADP-Antagonisten und 5,3% eine Kombination dieser beiden Medikamente ein.

Laborparameter

Die erhobenen Laborparameter des COPD-Patientenkollektivs (n = 1385) sind in Tabelle 11 in Bezug auf die unterschiedlichen Aufnahmegründe aufgeführt. Lediglich die Laborparameter CRP und Leukozyten konnten bei (fast) allen COPD-Patienten (n = 1384) erhoben werden. Bei einem Patienten, der in die Studie aufgenommen wurde, fehlten während des Krankenhausaufenthaltes sämtliche Labordaten. Alle anderen Laborparameter konnten teilweise nur von weniger COPD-Patienten erhoben werden.

Die Laborwerte Fibrinogen (einmal bestimmt), IL-6 (viermal bestimmt) sowie Troponin-T (einmal bestimmt) konnten aufgrund ihrer geringen Häufigkeit in dieser Studie nicht berücksichtigt werden.

In der Tabelle 12 sind die jeweiligen Mediane und Spannweiten der Laborparameter bei den COPD-Patienten dargestellt. Hierbei wurden die Laborwerte den verschiedenen Aufnahmegründen zugeordnet. Dabei zeigten sich teilweise deutliche Unterschiede.

Bei jeweils weniger als 70 der 1385 Patienten wurden die Laborwerte Troponin-T-hs, neutrophile Granulozyten, Cholesterin, Triglyzeride, LDL sowie HDL dokumentiert. Aufgrund dieser unzureichenden Datenmenge konnten diese Laborparameter für weitere Fragestellungen nicht berücksichtigt werden.

Tab. 11 Laborparameter der COPD-Patienten (n = 1385) bezogen auf Aufnahmegründe

Parameter	Aufnahmegrund	Anzahl (n)	Median	Min	Max	Einheit
CRP	Insgesamt	1384	22,1	0,2	440,2	mg/l
	Infekt-getriggerte AECOPD	722	42,6	0,2	357,9	mg/l
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	570	9,2	0,2	311	mg/l
	Pneumonie-bedingte AECOPD	52	157,1	1,2	440,2	mg/l
	Sonstige	40	5,8	0,2	390,9	mg/l
Leukozyten	Insgesamt	1384	10,2	1,6	125,8	/nl
	Infekt-getriggerte AECOPD	722	10,7	1,6	125,8	/nl
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	570	9,4	2,9	59,8	/nl
	Pneumonie-bedingte AECOPD	52	12,9	1,7	33,3	/nl
	Sonstige	40	13,4	1,9	22,5	/nl

Troponin-I	Insgesamt	703	16	5	8340	ng/l
	Infekt-getriggerte AECOPD	364	16	5	2474	ng/l
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	298	15	6	8340	ng/l
	Pneumonie-bedingte AECOPD	26	22,5	8	786	ng/l
	Sonstige	15	13	10	403	ng/l
Troponin-I-hs	Insgesamt	218	13,5	5	6893	ng/l
	Infekt-getriggerte AECOPD	110	14,5	5	6893	ng/l
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	98	13	5	1274	ng/l
	Pneumonie-bedingte AECOPD	6	11,5	5	40	ng/l
	Sonstige	4	26,5	5	45	ng/l
CK	Insgesamt	1327	85	8	2918	U/l
	Infekt-getriggerte AECOPD	699	83	10	2545	U/l
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	547	86	10	2918	U/l
	Pneumonie-bedingte AECOPD	50	88,5	8	1042	U/l
	Sonstige	31	74	18	402	U/l
CK-MB	Insgesamt	986	21	3	708	U/l
	Infekt-getriggerte AECOPD	509	20	3	574	U/l
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	421	22	3	708	U/l
	Pneumonie-bedingte AECOPD	34	21,5	8	47	U/l
	Sonstige	22	20	7	57	U/l
BNP	Insgesamt	248	145,5	10	7358	pg/ml
	Infekt-getriggerte AECOPD	124	147,5	10	7358	pg/ml
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	114	130,5	10	4802	pg/ml
	Pneumonie-bedingte AECOPD	6	217,5	18	1877	pg/ml
	Sonstige	4	166	28	199	pg/ml
Troponin-T-hs	Insgesamt	69	15	5	97	ng/l
	Infekt-getriggerte AECOPD	40	15,5	5	97	ng/l
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	25	16	5	91	ng/l
	Pneumonie-bedingte AECOPD	3	12	5	14	ng/l
	Sonstige	1				
Neutrophile Granulozyten	Insgesamt	52	8,1	1,2	21,2	/nl
	Infekt-getriggerte AECOPD	29	9,6	2,6	21,2	/nl
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	13	5,1	1,2	11,6	/nl
	Pneumonie-bedingte AECOPD	6	11,2	1,4	20,6	/nl
	Sonstige	4	9,3	4,6	10,7	/nl

Cholesterin	Insgesamt	54	173,5	102	508	mg/dl
	Infekt-getriggerte AECOPD	28	173,5	117	508	mg/dl
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	22	176	102	309	mg/dl
	Pneumonie-bedingte AECOPD	3	219	159	229	mg/dl
	Sonstige	1				
Triglyzeride	Insgesamt	68	129,5	47	423	mg/dl
	Infekt-getriggerte AECOPD	34	159,5	47	423	mg/dl
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	28	101,5	51	391	mg/dl
	Pneumonie-bedingte AECOPD	4	155	72	309	mg/dl
	Sonstige	2				
LDL	Insgesamt	51	103	47	214	mg/dl
	Infekt-getriggerte AECOPD	25	105	66	183	mg/dl
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	22	102,5	47	214	mg/dl
	Pneumonie-bedingte AECOPD	3	103	94	129	mg/dl
	Sonstige	1				
HDL	Insgesamt	51	45	28	80	mg/dl
	Infekt-getriggerte AECOPD	25	43	28	80	mg/dl
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	22	50,5	29	72	mg/dl
	Pneumonie-bedingte AECOPD	3	45	38	55	mg/dl
	Sonstige	1				

Bei den Laborwerten CRP und Leukozyten gab es hoch signifikante Unterschiede zwischen den Medianen. Diese Unterschiede sind in den Abbildungen 17 und 18 graphisch dargestellt. Insgesamt lag der Median des CRP bei 22,1 mg/l (0,2 – 440,2 mg/l). In der Gruppe mit einer Infekt-getriggerten AECOPD als Aufnahmegrund lag der Median bei 42,6 mg/l (0,2 – 357,9 mg/l). Bei den COPD-Patienten, die sich aufgrund einer nicht Infekt-getriggerten AECOPD vorstellten, lag der Median hingegen nur bei 9,2 mg/l (0,2 – 311,0 mg/l). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war hoch signifikant ($p < 0,001$). Die höchsten CRP-Werte konnten bei den COPD-Patienten mit einer Pneumonie-bedingten AECOPD nachgewiesen werden (157,1 mg/l, 1,2 – 440,2 mg/l). Der Unterschied zwischen dieser Gruppe und den beiden anderen Gruppen (Infekt- bzw. nicht Infekt-getriggerte AECOPD) war jeweils auch hoch signifikant ($p < 0,001$) (siehe Abb. 17).

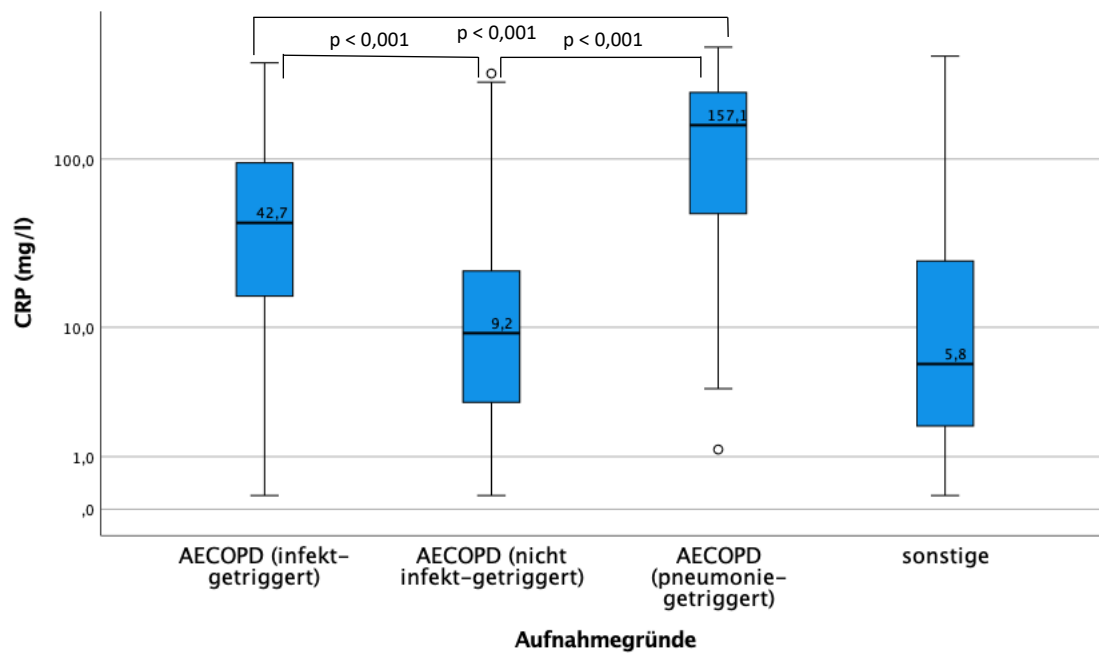


Abb. 17 CRP-Werte (mg/l) der COPD-Patienten nach Aufnahmegründe; $p < 0,001$ (Kruskal-Wallis-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung

Ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Aufnahmegründen konnte bei der Leukozytenanzahl beobachtet werden. Insgesamt lag die mediane Leukozytenanzahl bei 10,2/nl (1,6 – 125,8/nl). Der höchste Median der Leukozytenanzahl war der Gruppe der Pneumonie-bedingten AECOPD zuzuordnen (12,9/nl, 1,7 – 33,3/nl). Der Median war somit sowohl signifikant höher als der Median der Infekt-getriggerten AECOPD (10,7/nl, 1,6 – 125,8/nl) sowie der nicht Infekt-getriggerten AECOPD (9,4/nl, 2,9 – 59,8/nl) ($p < 0,001$). Wird die Leukozytenanzahl der Infekt-getriggerten AECOPD mit denen der nicht Infekt-getriggerten AECOPD verglichen, zeigen sich ebenfalls signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) (siehe Abb. 18).

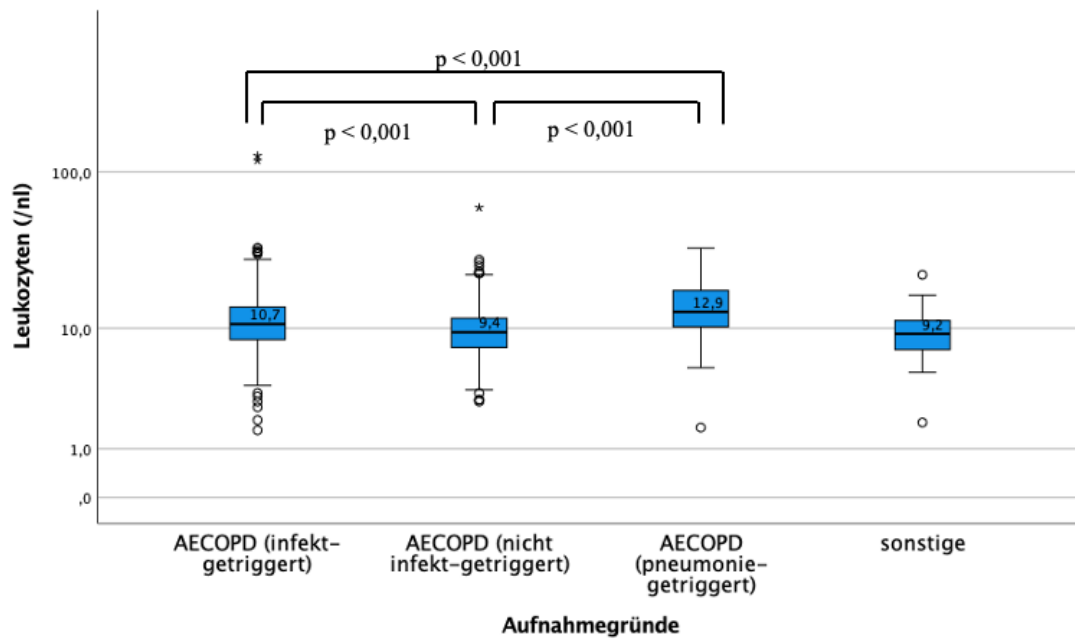


Abb. 18 Leukozytenanzahl (/nl) der COPD-Patienten nach Aufnahmegründe; $p < 0,001$ (Kruskal-Wallis-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung

Bei den anderen in Tabelle 11 aufgelisteten Laborparametern gab es bezogen auf die verschiedenen Aufnahmegründe zwar auch Unterschiede – diese waren jedoch statistisch nicht signifikant. Der Übersicht wegen wurden Vergleiche dieser Laborwerte nicht abgebildet.

Es gab deutliche Unterschiede zwischen zahlreichen Laborwerten im Geschlechtervergleich (siehe Tab. 12). In der letzten Spalte der Tabelle sind die, mittels des Mann-Whitney-U-Tests errechneten, unterschiedlichen Signifikanzniveaus dargestellt. Männliche COPD-Patienten hatten verglichen mit den weiblichen Patienten häufiger höhere CRP-Werte (24,9 mg/l vs. 18,8 mg/l; $p = 0,047$). Dasselbe gilt für die Anzahl der Leukozyten. Die Männer zeigten gegenüber den Frauen eine geringfügig, aber signifikant, erhöhte mediane Leukozytenanzahl (10,4/nl vs. 10,0/nl; $p = 0,015$).

Tab. 12 Vergleich einzelner Laborparameter zwischen männlichen und weiblichen COPD-Patienten; p-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test

Parameter	Geschlecht	Anzahl (n)	Median	Min.-Max.	Einheit	p-Wert
CRP	Männlich	752	24,9	0,2 - 357,9	mg/l	0,047
	Weiblich	632	18,8	0,2 - 440,2	mg/l	
Leukozyten	Männlich	752	10,4	1,7 - 59,8	/nl	0,015
	Weiblich	632	10	1,6 - 125,8	/nl	
Troponin-I	Männlich	388	17	7 - 8340	ng/l	0,018
	Weiblich	315	14	5 - 1779	ng/l	
Troponin-I-hs	Männlich	117	15	5 - 6893	ng/l	0,53
	Weiblich	101	13	5 - 866	ng/l	
CK	Männlich	720	94,5	8 - 2918	U/l	< 0,001
	Weiblich	607	74	10 - 2545	U/l	
CK-MB	Männlich	548	20	4 - 208	U/l	0,36
	Weiblich	438	21	3 - 708	U/l	
BNP	Männlich	131	161	10 - 6098	pg/ml	0,11
	Weiblich	117	124	10 - 7358	pg/ml	

Weitere signifikante Unterschiede konnten bei den Laborwerten Troponin-I und CK beobachtet werden. Bei den männlichen Patienten lag der mediane Troponin-I-Wert mit 17 ng/l (7 – 8340 ng/l) deutlich über dem Median von 14 ng/l (5 – 1779) der weiblichen COPD-Patienten ($p = 0,018$). Der Geschlechterunterschied bei der CK war hier sogar hoch signifikant ($p < 0,001$). Der mediane CK-Wert der Männer lag mit 94,5 U/l (8 – 2918 U/l) deutlich über dem der Frauen mit 74 U/l (10 – 2545 U/l). Die männlichen Patienten hatten gegenüber den Frauen höhere mediane BNP-Werte (161 pg/ml vs. 124 pg/ml), jedoch ohne einen signifikanten Unterschied ($p = 0,11$).

In Bezug auf die verschiedenen Altersgruppen (35 – 60 Jahre, 61 – 70 Jahre, 71 – 80 Jahre und älter als 81 Jahre) gab es bei einigen Laborparametern deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bei den medianen CRP-Werten zeigten sich zwischen den Altersgruppen zwar geringfügige Unterschiede, wobei diese keine statistische Signifikanz aufwiesen. (siehe Abb. 19).

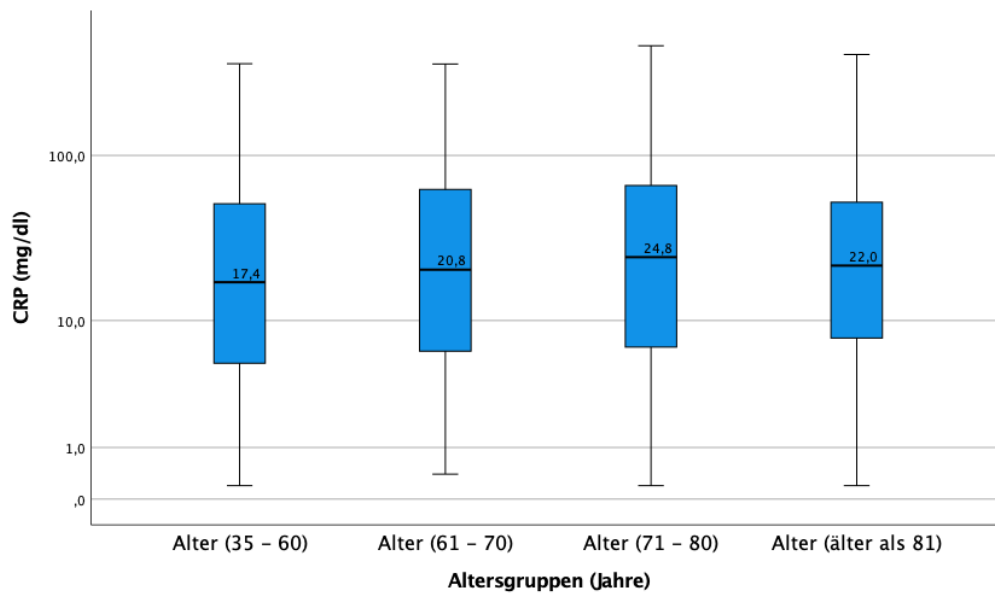


Abb. 19 CRP-Werte der COPD-Patienten verteilt nach Altersgruppen; $p = 0,14$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung

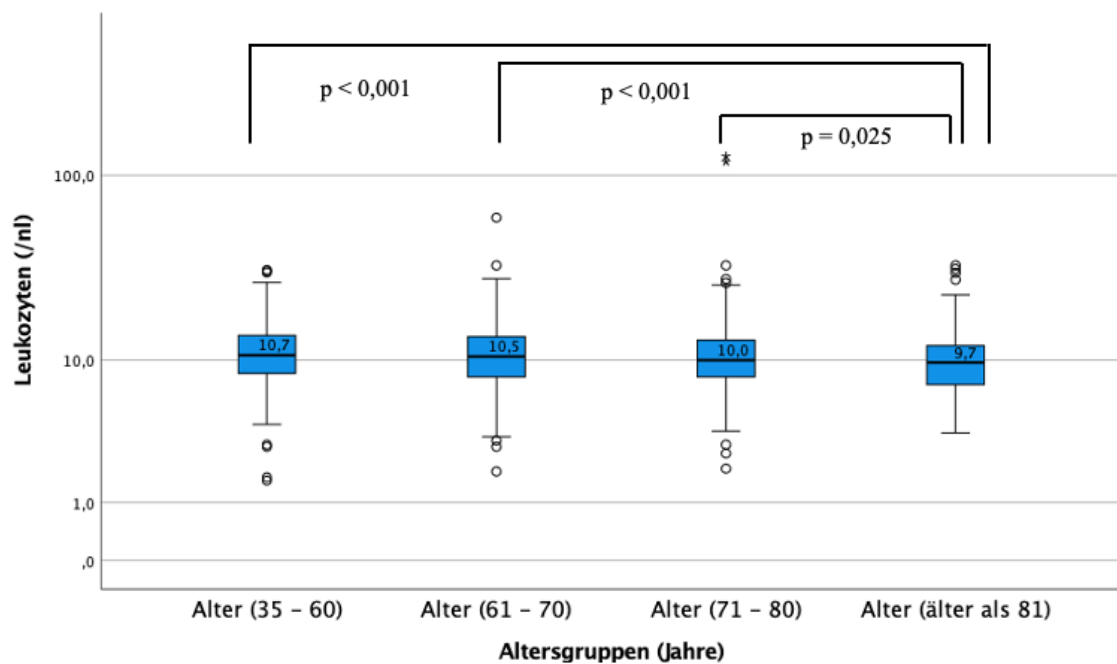


Abb. 20 Leukozytenanzahl der COPD-Patienten verteilt nach Altersgruppen; $p < 0,001$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung

Die Altersgruppe der über 81-Jährigen hatte die niedrigste mediane Leukozytenanzahl (9,7/nl, 3,6 – 33,3/nl). Die übrigen Altersgruppen hatten im Vergleich zu den über 81-Jährigen jeweils signifikant höhere Mediane (siehe Abb. 20).

In der Gruppe, der unter 60-Jährigen, lag dieser bei 10,7/nl (1,6 – 31,4/nl; $p < 0,001$), bei den 61- bis 70-Jährigen bei 10,5/nl (1,9 – 59,8/nl; $p < 0,001$) und bei den 71- bis 80-Jährigen lag die mediane Leukozytenanzahl bei 10,0/nl (2,0 – 125,8/nl; $p = 0,025$).

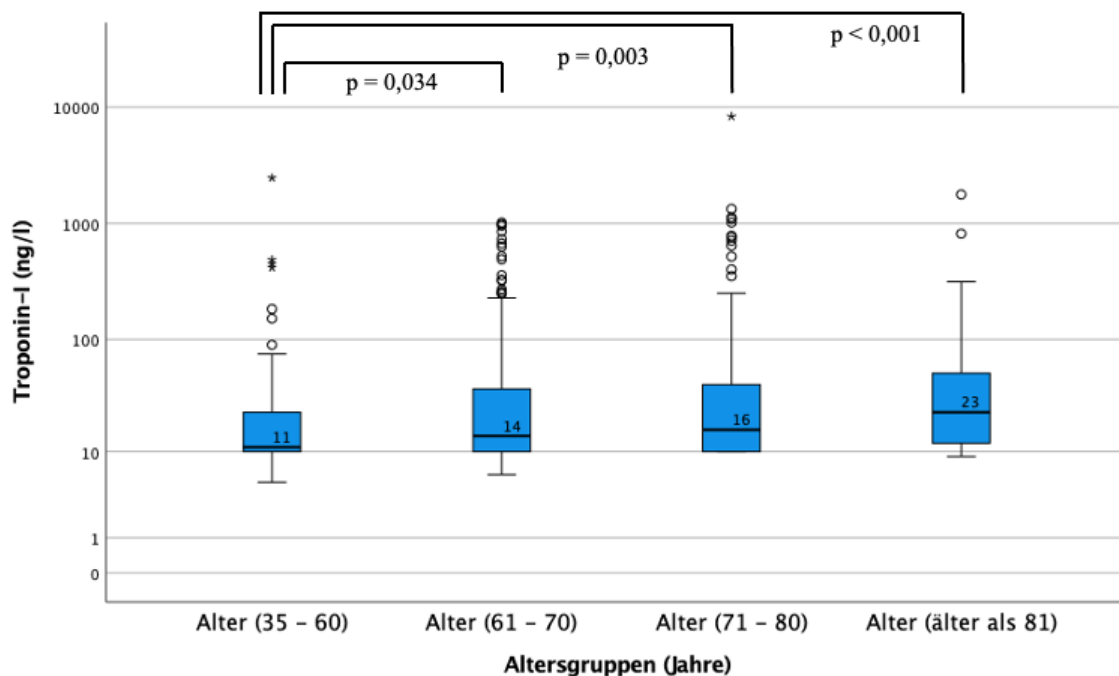


Abb. 21 Troponin-I-Werte der COPD-Patienten verteilt nach Altersgruppen; $p < 0,001$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung

Auch bei den Troponin-I-Werten der Patienten gab es erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen (siehe Abb. 21). Bei den unter 60-Jährigen lag der mediane Troponin-I-Wert bei nur 11 ng/l (5 – 2474 ng/l). Im jeweiligen Vergleich mit den anderen Altersklassen zeigten sich signifikante Unterschiede. Die Gruppe der 61- bis 70-Jährigen hatte einen medianen Troponin-I-Wert von 14 ng/l (6 – 1019 ng/l; $p = 0,034$). Bei den 71- bis 80-Jährigen lag dieser bei 16 ng/l (10 – 8340 ng/l; $p = 0,003$). Beim Vergleich zu den über 81-Jährigen, bei denen der mediane Troponin-I-Wert bei 23 ng/l (9 – 1779 ng/l; $p < 0,001$) lag, zeigte sich der größte Unterschied.

Der Laborwert Troponin-I-hs konnte zwar nur bei 218 COPD-Patienten erhoben werden. Dennoch zeigen sich im Vergleich zwischen den Altersgruppen deutliche Unterschiede in den medianen Troponin-I-hs-Werten (siehe Abb. 22). In den Altersgruppen der unter 60-Jährigen und der 61- bis 70-Jährigen lagen die medianen Troponin-I-hs-Werte bei 9 ng/l (5 – 389 ng/l) beziehungsweise 8 ng/l (5 – 1274 ng/l). Der Unterschied zu den über 81-Jährigen (18 ng/l, 5 – 323 ng/l) war jeweils signifikant (9 ng/l vs. 18 ng/l; $p = 0,042$ beziehungsweise 8 ng/l vs. 18 ng/l; $p = 0,007$). Zudem konnte ein signifikanter

Unterschied zwischen den Altersgruppen 61-70 Jahren (8 ng/l, 5 – 1274 ng/l) und 71-80 Jahren (18,5 ng/l, 5 – 6893 ng/l; $p = 0,023$) beobachtet werden.

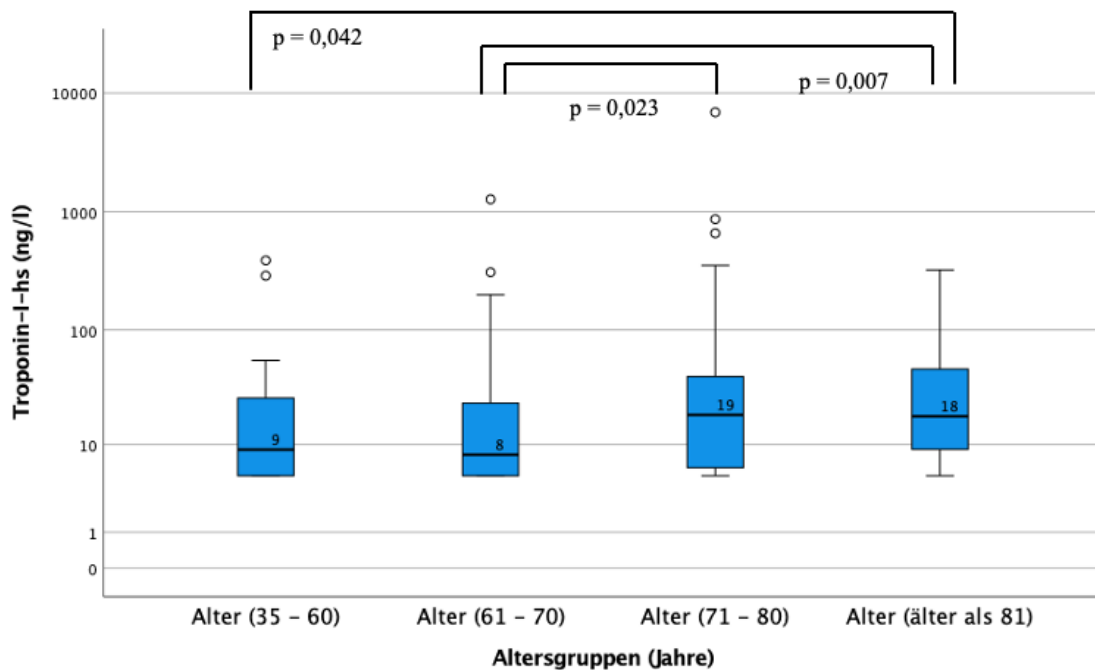


Abb. 22 Troponin-I-hs-Werte der COPD-Patienten verteilt nach Altersgruppen; $p = 0,003$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung

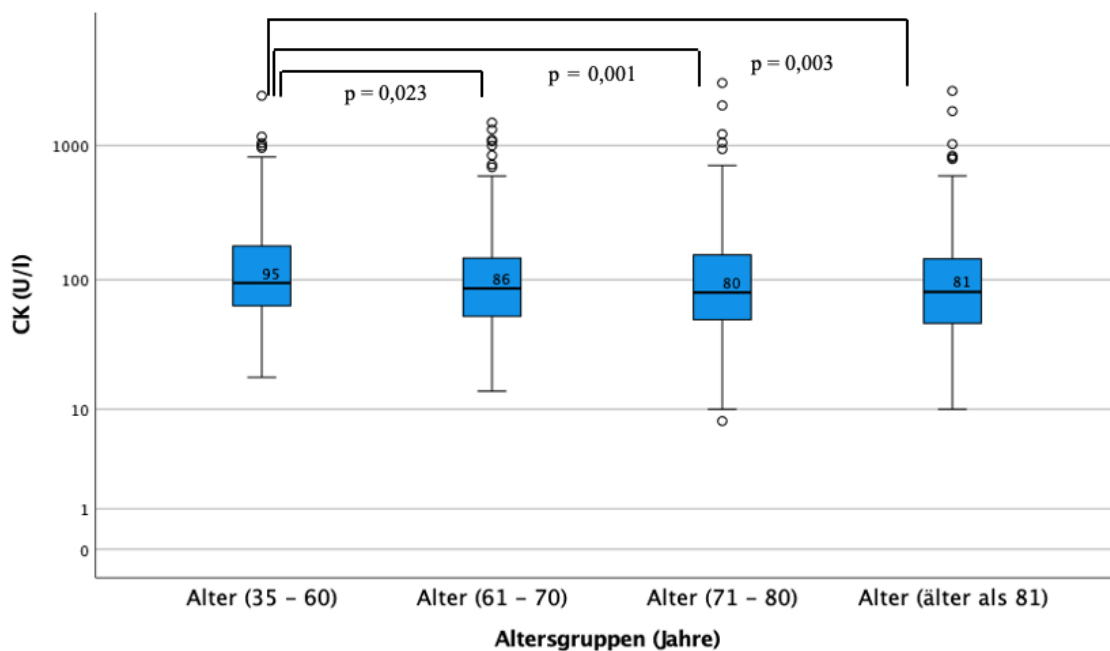


Abb. 23 CK-Werte der COPD-Patienten verteilt nach Altersgruppen; $p = 0,002$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung

Bei den erhobenen CK-Werten der COPD-Patienten zeigte die Altersgruppe der unter 60-Jährigen den höchsten Median (95 U/l, 18 – 2343 U/l). Im jeweiligen Vergleich zu den anderen Altersgruppen waren die Unterschiede signifikant (siehe Abb. 23). Der größte Unterschied konnte im Vergleich zu den 71-bis 80-Jährigen (80 U/l, 8 – 2918 U/l; $p = 0,001$) beobachtet werden.

Verglichen mit den anderen beiden Altersgruppen zeigten die unter 60-Jährigen jedoch ebenfalls den höchsten medianen CK-Wert (61-70 Jahre: 86 U/l, 14 – 1483 U/l; $p = 0,023$ und älter als 81 Jahre: 81 U/l, 10 – 2545 U/l; $p = 0,003$). Bei den medianen CK-MB-Werten zeigten sich lediglich geringfügige und statistisch nicht signifikante Unterschiede (siehe Abb. 24).

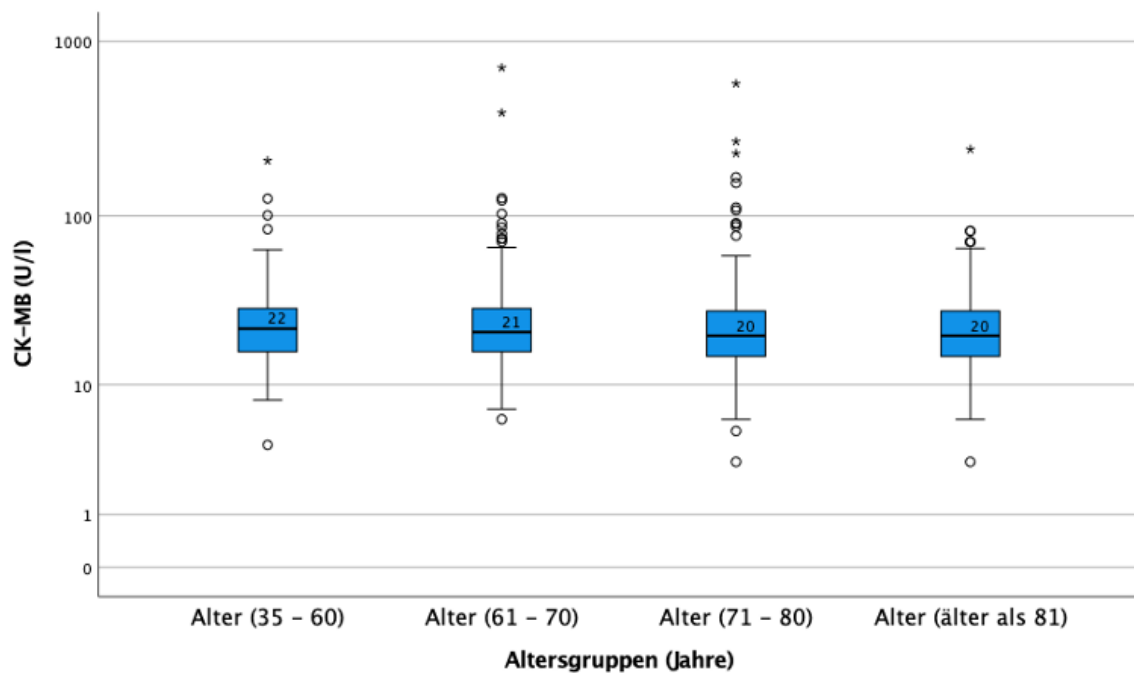


Abb. 24 CK-MB-Werte der COPD-Patienten verteilt nach Altersgruppen; $p = 0,08$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung

Das BNP wurde insgesamt bei 248 COPD-Patienten bestimmt. Beim Vergleich zwischen den Altersgruppen zeigten sich jeweils hoch signifikante Unterschiede (siehe Abb. 25). Die Gruppe der über 81-Jährigen zeigte mit einem medianen BNP-Wert von 325 pg/ml (86 – 6098 pg/ml) einen deutlich höheren Median als im jeweiligen Vergleich mit den anderen Altersgruppen (unter 60 Jahre: 81 pg/ml, 10 – 4048 pg/ml; $p < 0,001$ beziehungsweise 61-70 Jahre: 94,5 pg/ml, 10 – 7358 pg/ml; $p < 0,001$ und 71-80 Jahre: 126 pg/ml, 14 – 5467 pg/ml; $p < 0,001$).

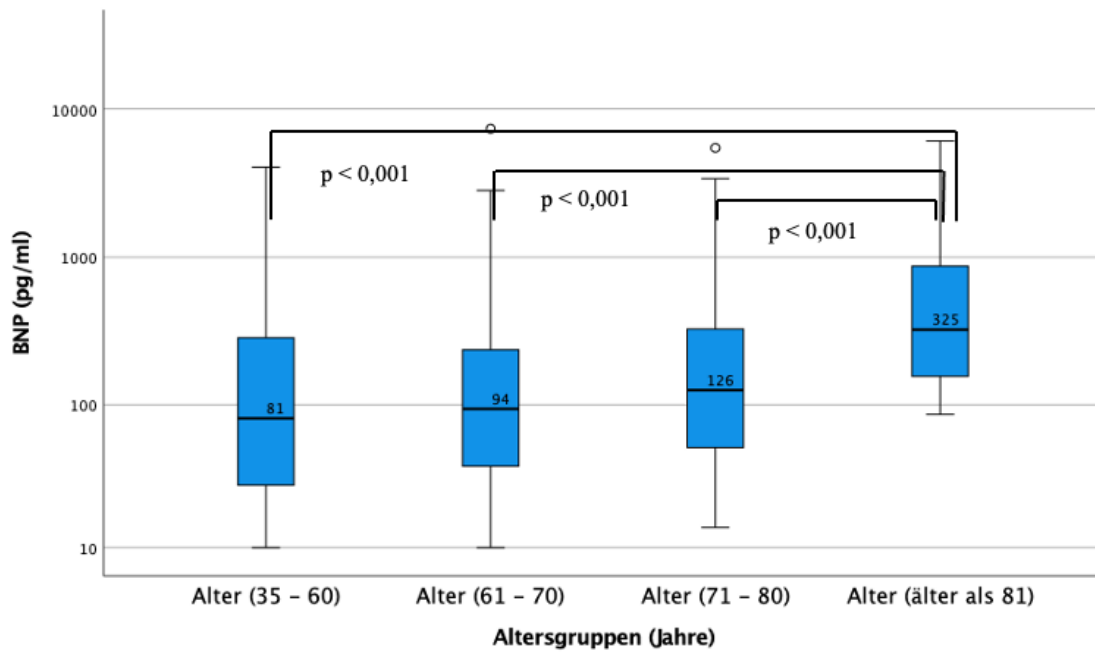


Abb. 25 BNP-Werte der COPD-Patienten verteilt nach Altersgruppen; $p < 0,001$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung

Beim Vergleich der einzelnen Laborparameter in Bezug auf den GOLD-Schweregrad zeigten sich ebenfalls teilweise signifikante Unterschiede. Lediglich beim Laborparameter CRP waren die dargestellten Unterschiede nicht signifikant (siehe Abb. 26).

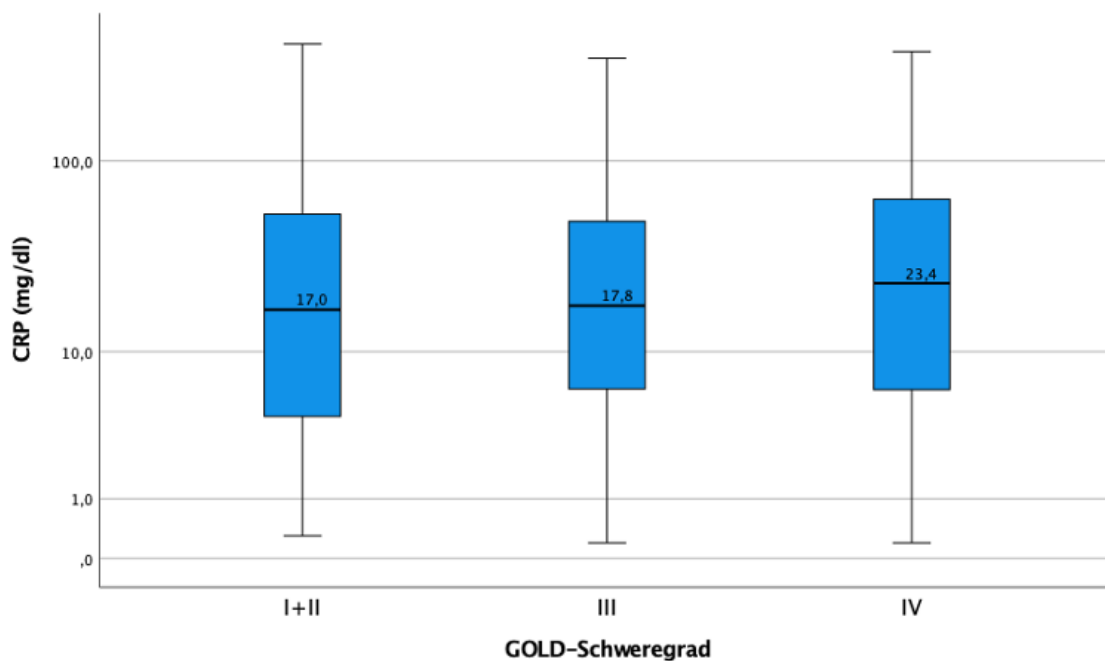


Abb. 26 CRP-Werte der COPD-Patienten verteilt nach GOLD-Schweregrad; $p = 0,077$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung

Hingegen konnten deutliche Unterschiede zwischen den GOLD-Schweregraden bei den medianen Leukozytenzahlen beobachtet werden (siehe Abb. 27). Dabei hatten die COPD-Patienten mit dem GOLD-Stadium IV die höchsten medianen Werte (10,8/nl, 4,1 – 30,5/nl). Im jeweiligen Vergleich zu den anderen beiden Gruppen (I+II und III) zeigten sich hoch signifikante Unterschiede. Die Gruppe mit dem Schweregrad I+II hatten eine mediane Leukozytenanzahl von 9,6/nl (1,9 – 33,9/nl) und die Patientengruppe mit dem Schweregrad III eine von 9,9/nl (4,0 – 28,1/nl). Die Unterschiede zum Stadium IV waren jeweils signifikant ($p < 0,001$).

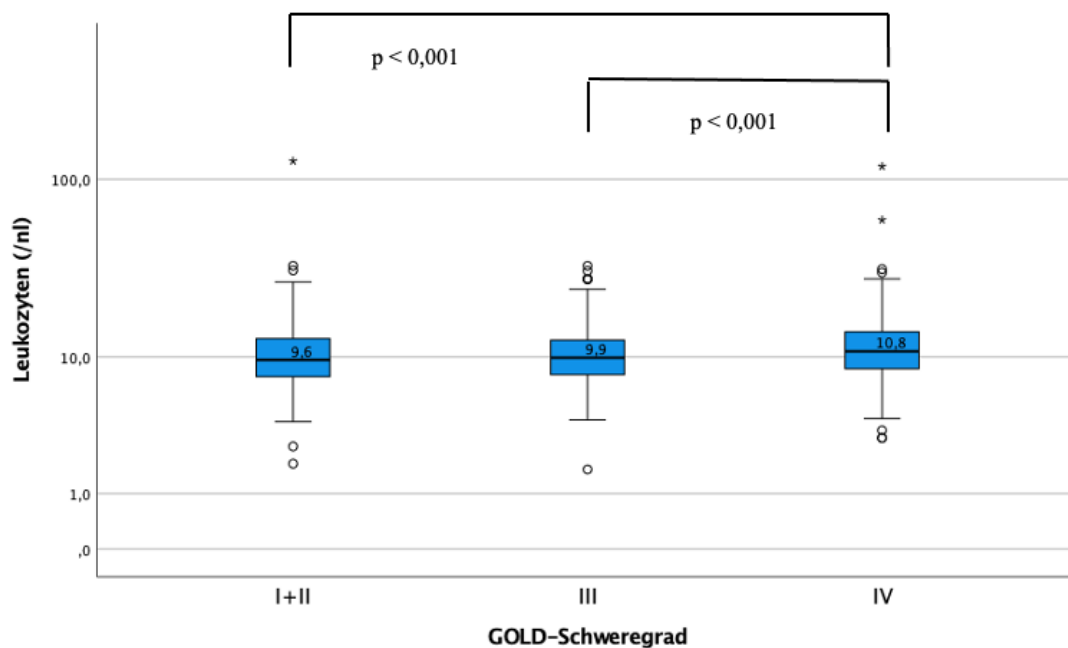


Abb. 27 Leukozytenanzahl der COPD-Patienten verteilt nach GOLD-Schweregrad; $p < 0,001$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung

Beim Laborparameter Troponin-I waren der Median bei den COPD-Patienten des Schweregrads III am höchsten (19 ng/l, 10 – 1022 ng/l). Wie auch bei der Leukozytenanzahl zeigten sich im Stadium I+II die niedrigsten medianen Troponin-I-Werte (12 ng/l, 10 – 819 ng/l). Im Vergleich zwischen dem Stadium I+II und III beziehungsweise IV konnten statistisch signifikante Unterschiede beobachtet werden (siehe Abb. 28).

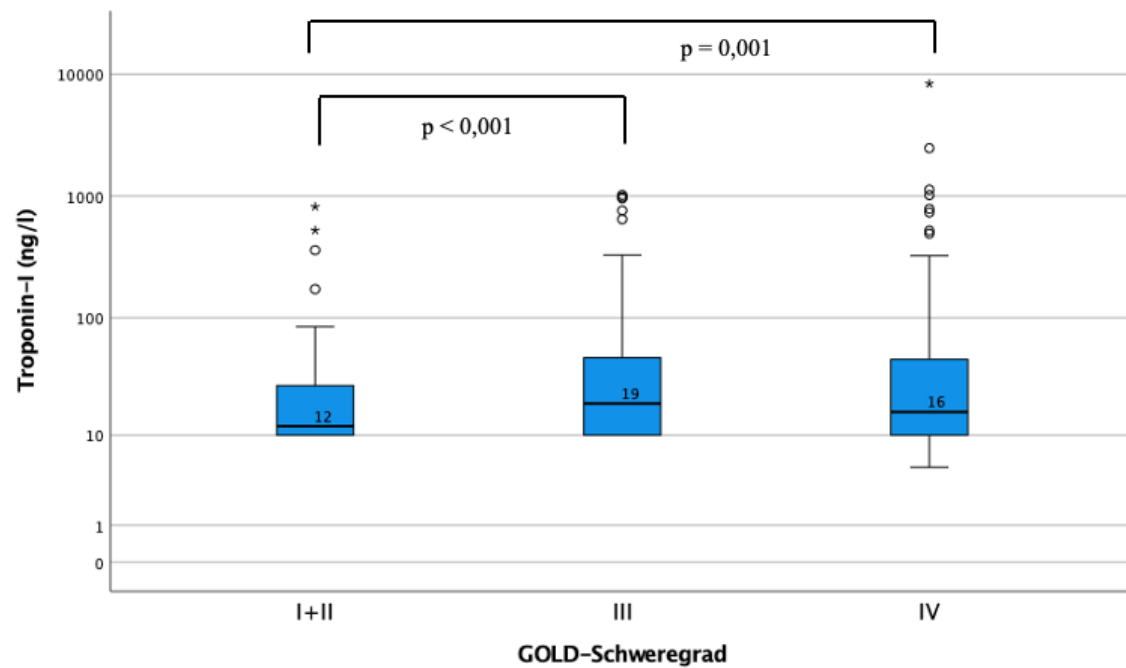


Abb. 28 Troponin-I-Werte der COPD-Patienten verteilt nach GOLD-Schweregrad; $p = 0,003$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung

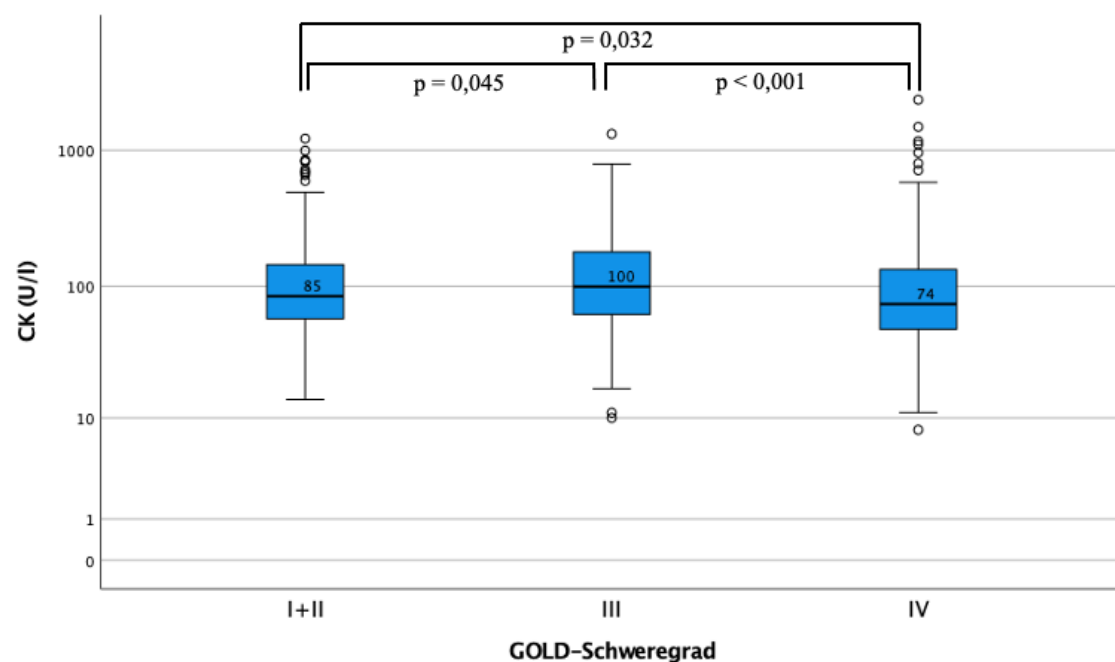


Abb. 29 CK-Werte der COPD-Patienten verteilt nach GOLD-Schweregrad; $p = 0,005$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung

Bei der Kreatinkinase (CK) zeigte sich ebenfalls der höchste Median im Stadium III (100 U/l, 10 – 794 U/l). Der Unterschied zu den anderen Schweregraden war jeweils signifikant (siehe Abb. 29). Zudem konnte ein deutlicher Unterschied zwischen den Stadien I+II (85 U/l, 14 – 1217 U/l) und IV (74 U/l, 11

– 2343 U/l; $p = 0,032$) nachgewiesen werden. Einen hoch signifikanten Unterschied zeigte sich hingegen zwischen dem Stadium III und dem Stadium IV ($p < 0,001$).

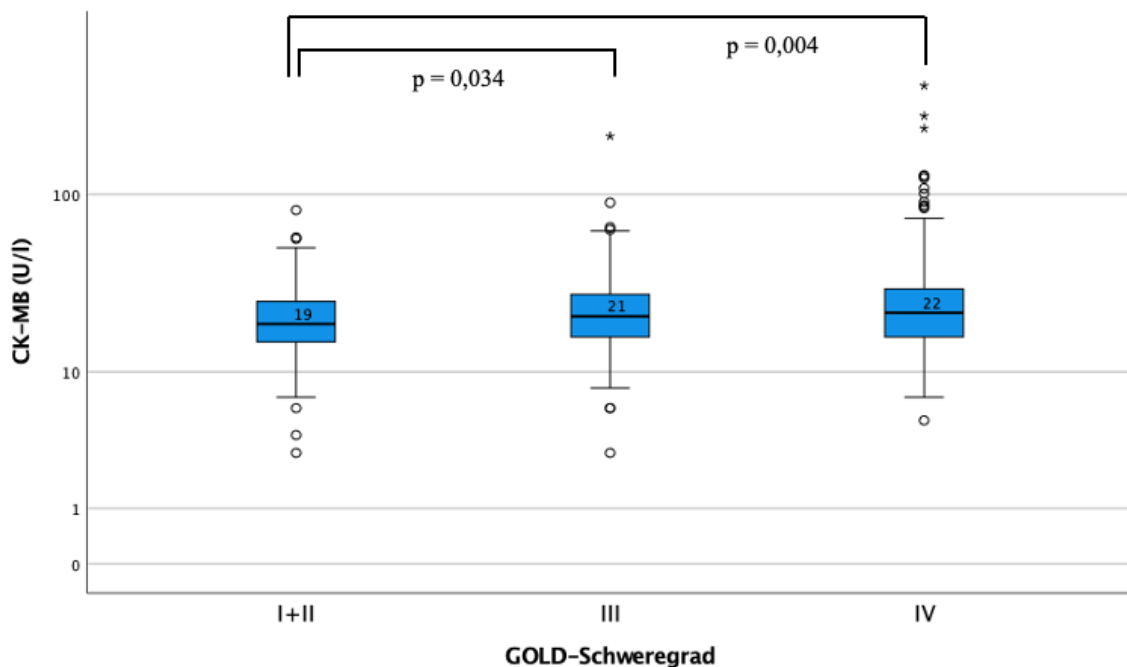


Abb. 30 CK-MB-Werte der COPD-Patienten verteilt nach GOLD-Schweregrad; $p = 0,007$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung

Das myokardspezifische Isoenzym der Kreatinkinase, CK-MB, hat dagegen den höchsten Median im Stadium IV (22 U/l, 5 – 391 U/l) der Schweregradeinteilung nach GOLD (siehe Abb. 30). Auch wenn die Unterschiede zwischen den medianen CK-MB-Werten der einzelnen Schweregrade nur geringfügig sind, haben sie statistische Bedeutung. Der Vergleich zwischen dem Stadium I+II (19 U/l, 6 – 82 U/l) und III (21 U/l, 6 – 208 U/l) beziehungsweise IV war jeweils signifikant.

Die Laborparameter Troponin-I-hs sowie BNP wurden bei dem Vergleich des GOLD-Schweregrades nicht berücksichtigt, da diese Parameter nur bei jeweils unter 200 COPD-Patienten erhoben wurden.

Mortalität

Im Untersuchungszeitraum vom 01.01.2011 bis zum 30.09.2020 sind insgesamt 260 der 1385 COPD-Patienten verstorben. Daraus ergibt sich eine Krankenhausmortalitätsrate von 18,8%. Dabei sind 19,5% der Männer und 17,9% der Frauen verstorben.

Das mittlere Alter der Überlebenden lag bei $70,7 \pm 11,12$ Jahren. Die Verstorbenen waren dahingegen mit $74,3 \pm 8,58$ Jahren signifikant älter als die Überlebenden ($p < 0,001$).

Der Anteil der verstorbenen COPD-Patienten war im GOLD Stadium IV höher als bei den Überlebenden (32,2% vs. 27,0%). Die Überlebenden waren eher den Schweregraden I – III zuzuordnen (I: 1,8% vs. 0,4%, II: 16,7% vs. 14,2%, III: 21,8% vs. 19,6%). Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant ($p = 0,19$).

98,5% aller Verstorbenen wurden bei ihrer erstmaligen Vorstellung aufgrund einer akut exazerbierten COPD in die Klinik eingewiesen. Der Median der Krankenhausaufenthalte während des untersuchten Zeitraums liegt bei den Verstorbenen bei drei Aufenthalten (min. 1 und max. 26 Aufenthalte), verglichen mit zwei Aufenthalten (min. 1 und max. 30 Aufenthalte) bei den Überlebenden. Dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$). Bei der Anzahl der Exazerbationen im Untersuchungszeitraum dieser beiden Gruppen ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Der Median der Überlebenden liegt bei einer Exazerbation (min. 0 und max. 27 Exazerbationen) versus den Median von zwei Exazerbationen (min. 1 und max. 22 Exazerbationen) bei den Verstorbenen.

Beim Vergleich der Komorbiditäten zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen gab es ebenfalls deutliche Unterschiede (siehe Abb. 31). Während bei der Gruppe der Verstorbenen lediglich 5,0% der Patienten keine weitere Komorbidität hatten, wiesen die Überlebenden fast doppelt so häufig (9,6%) keine Komorbidität auf. Bei den Verstorbenen wurden häufiger drei oder mehr Komorbiditäten dokumentiert als bei den Überlebenden (67,8% vs. 50,3%). Diese Unterschiede waren hoch signifikant ($p < 0,001$). In beiden Gruppen lag der Median bei drei Komorbiditäten (rote Markierung) und die Spannweite bei 0 bis 10 Komorbiditäten.

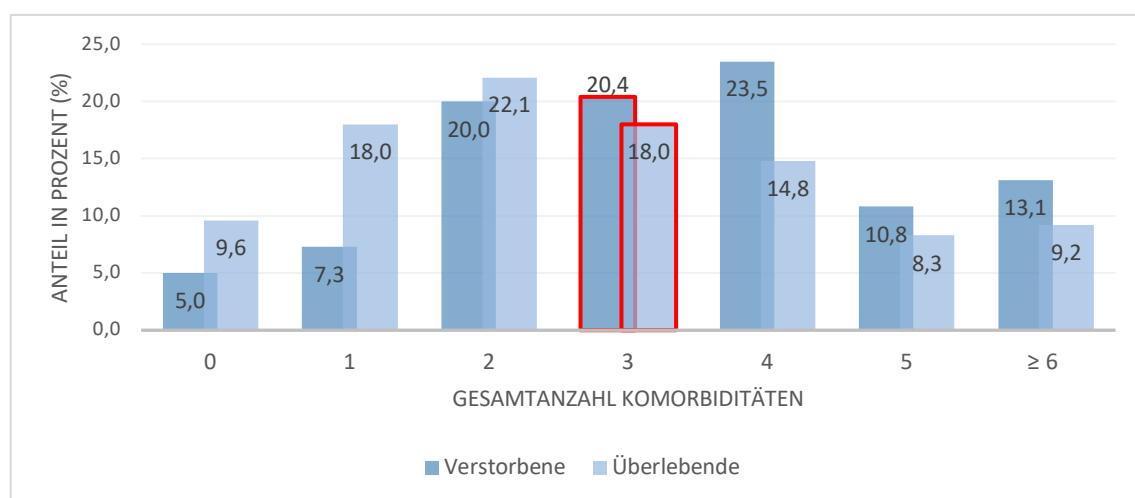


Abb. 31 Gesamtanzahl der Komorbiditäten bei den Überlebenden und den Verstorbenen; $p < 0,001$ (Pearson-Chi-Quadrat-Test)

Diese Unterschiede zeigten sich auch bei den kardiovaskulären Komorbiditäten (siehe Abb. 32). Die Verstorbenen litten signifikant häufiger an kardiovaskulären Komorbiditäten ($p < 0,001$). 21,5% der Überlebenden wiesen keine kardiovaskulären Komorbiditäten auf, bei den Verstorbenen dagegen nur 16,2%. An mindestens zwei kardiovaskulären Erkrankungen litten 60,8% der Verstorbenen. Bei der Gruppe der Überlebenden waren dies nur 44,1%. Der Median an kardiovaskulären Komorbiditäten lag bei den Verstorbenen bei zwei und bei den Überlebenden bei einer kardiovaskulären Komorbidität. Die Spannweite reichte dabei in beiden Gruppen von 0 und 6 kardiovaskuläre Komorbiditäten.

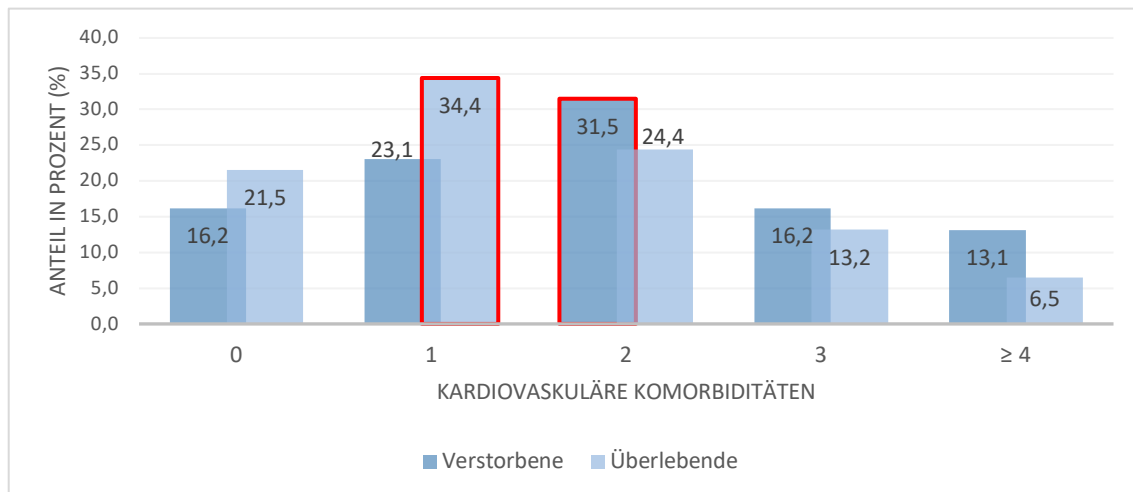


Abb. 32 Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei den Überlebenden und den Verstorbenen; $p < 0,001$ (Pearson-Chi-Quadrat-Test)

Die Verteilung der Todesursachen ist in Abb. 33 dargestellt. Von den 260 Verstorbenen sind mit 49,2% fast die Hälfte an einer pulmonalen Genese verstorben. Bereits an zweiter Stelle sind kardiale Ursachen mit 15,0% als Todesursache der verstorbenen COPD-Patienten aufgeführt. 9,2% aller Todesfälle sind auf eine Sepsis zurückzuführen. Neun COPD-Patienten (3,5%) sind während des Untersuchungszeitraums aufgrund eines Bronchialkarzinoms verstorben und 19 Patienten (7,3%) aufgrund eines anderen Karzinoms. In 5,8% der Fälle führte eine vaskuläre Genese zum Tod der Patienten. Bei 26 Patienten (10,0%) verursachten andere Gründe die Todesfälle.

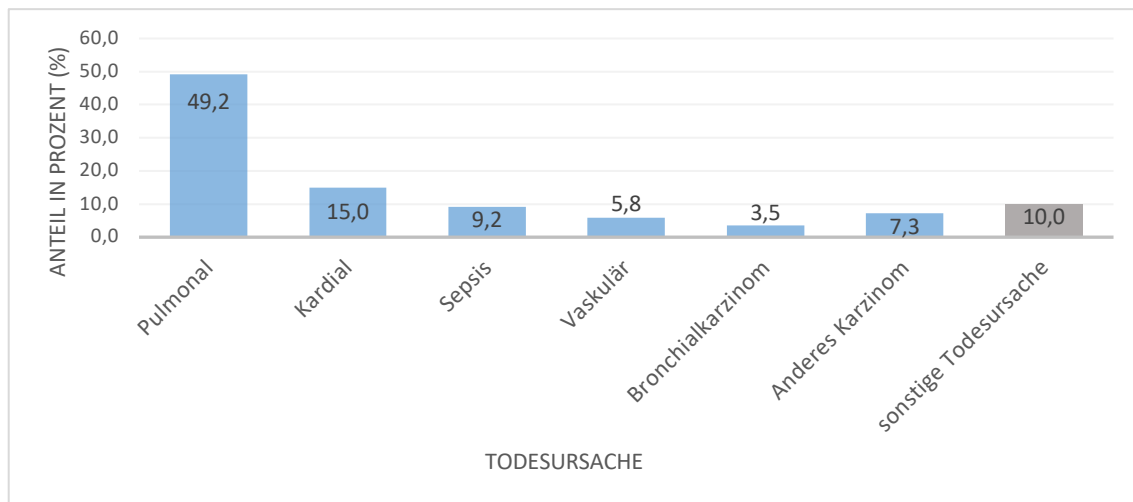


Abb. 33 Todesursachen der verstorbenen COPD-Patienten im Untersuchungszeitraum

Beim Vergleich zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen zeigten sich bei vier Laborparametern signifikante Unterschiede. Die einzelnen Laborparameter und deren Mediane sind in Tabelle 13 dargestellt. Die Signifikanzniveaus (p-Werte) sind mittels des Mann-Whitney-U-Tests errechnet worden.

Die verstorbenen COPD-Patienten wiesen, verglichen mit den Überlebenden, einen erheblich höheren medianen CRP-Wert auf (35,1 mg/dl vs. 20,1 mg/dl; $p < 0,001$).

Die Kreatinkinase (CK) wurde bei fast allen COPD-Patienten ($n = 1327$) bestimmt. Die Gruppe der Überlebenden wies mit einem medianen Serumwert von 88 U/l einen signifikant höheren Median als die Gruppe der Verstorbenen auf (74 U/l; $p = 0,004$).

Tab. 13 Laborwerte der COPD-Patienten im Vergleich zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen; p-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test

Parameter	Anzahl (n)	Gruppen	Median	Min. - Max.	Einheit	p-Wert
CRP	1124	Überlebende	20,1	0,2 - 440,2	mg/l	< 0,001
	260	Verstorbene	35,1	0,2 - 343,7	mg/l	
Leukozyten	1124	Überlebende	10,2	1,6 - 125,8	/nl	0,17
	260	Verstorbene	10,4	2,0 - 33,3	/nl	
Troponin_I	557	Überlebende	15	5,0 - 8340,0	ng/l	0,005
	146	Verstorbene	22	10,0 - 1779,0	ng/l	
Troponin_I_hs	184	Überlebende	12	5,0 - 6893,0	ng/l	0,005
	34	Verstorbene	28	5,0 - 1274,0	ng/l	
CK	1078	Überlebende	88	8,0 - 2918,0	U/l	0,004
	249	Verstorbene	74	11,0 - 2545,0	U/l	
CK-MB	790	Überlebende	21	3,0 - 708,0	U/l	0,30
	196	Verstorbene	21	7,0 - 574,0	U/l	
BNP	200	Überlebende	134,5	10,0 - 7358,0	pg/ml	0,41
	48	Verstorbene	146,5	14,0 - 2088,0	pg/ml	

Es konnten ebenfalls erhöhte mediane Serumwerte bei den Herzenzymen Troponin-I und Troponin-I-hs im Vergleich zwischen den Verstorbenen und den Überlebenden beobachtet werden. Die Verstorbenen hatten einen medianen Troponin-I-Wert von 22 ng/l, während dieser bei den Überlebenden bei 15 ng/l lag. Beim Troponin-I-hs zeigten die Verstorbenen ebenfalls einen höheren medianen Serumwert im Vergleich zu den Überlebenden (28 ng/l vs. 12 ng/l). Die dargestellten Unterschiede bei den beiden Laborparametern waren jeweils signifikant ($p = 0,005$).

4.2 COPD-Patientenkollektiv mit KHK

Von den insgesamt 1385 COPD-Patienten waren 433 Patienten bei ihrer erstmaligen stationären Vorstellung während des Untersuchungszeitraums zusätzlich an einer KHK erkrankt. Dies entspricht einer Prävalenz von **31,3%** (siehe Abb. 34). Wie bereits beschrieben, wurde bei allen COPD-Patienten bis zum 30.09.2020 geprüft, ob diese im Verlauf eine bis dato nicht diagnostizierte KHK entwickelten. Von den verbleibenden 952 COPD-Patienten, die zunächst keine KHK als Komorbidität hatten, erkrankten 63 weitere zu einem späteren Zeitpunkt an der Herzerkrankung. Somit erhöht sich die Gesamtprävalenz der KHK von den im Untersuchungszeitraum eingeschlossenen COPD-Patienten auf **35,8%**.

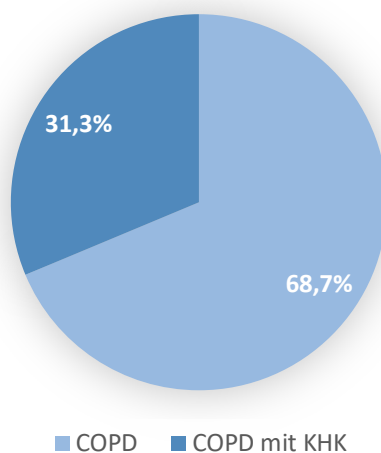


Abb. 34 Prävalenz der KHK bei COPD

Die COPD-Patienten mit begleitender KHK (73,5 Jahre \pm 8,92 Jahre) waren signifikant älter als die Patienten, die nicht zusätzlich an einer KHK litten (70,4 Jahre \pm 11,39 Jahre; $p < 0,001$). Bei der Verteilung der Altersgruppen zeigt sich dieser Unterschied noch deutlicher. Der Altersgruppe unter 60 Jahren waren mehr COPD-Patienten ohne KHK als mit KHK zuzuordnen (18,8% vs. 8,8%). Dahingegen sind sowohl in der Altersgruppe der 61-80-Jährigen (69,7% vs. 64,7%) als auch bei den über 81-Jährigen (21,5% vs. 16,5%) häufiger COPD-Patienten mit einer KHK vorzufinden. Diese Unterschiede sind ebenfalls signifikant ($p < 0,001$).

Bei den COPD-Patienten ohne KHK war die Verteilung der Geschlechter nahezu gleichmäßig (Männer: 51,2% und Frauen: 48,8%). In der Gruppe, wo COPD gemeinsam mit KHK auftrat, waren die Männer (61,4%) deutlich häufiger betroffen als die Frauen (38,6%). Dieser Unterschied war ebenfalls hoch signifikant ($p < 0,001$).

Der Anteil der COPD-Patienten mit KHK war im Stadium II des GOLD-Schweregrads höher als bei den COPD-Patienten ohne KHK (siehe Abb. 35). Die anderen Schweregrade (I, III und IV) sind im direkten Vergleich häufiger bei der COPD-Gruppe ohne KHK zu finden. Diese Unterschiede sind jedoch nicht

signifikant ($p = 0,28$). In beiden Gruppen ist jedoch der Anteil derjenigen mit dem Schweregrad IV am höchsten.

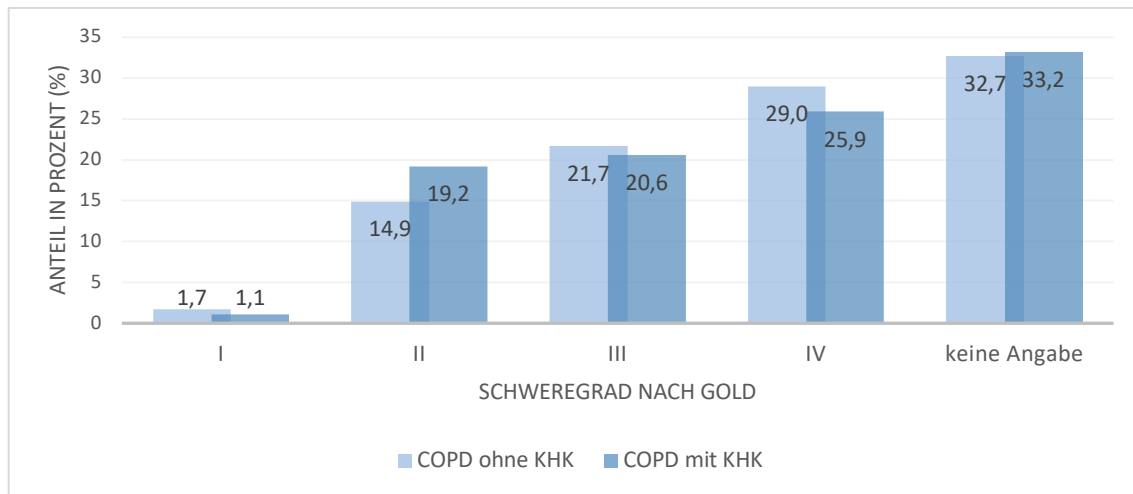


Abb. 35 Verteilung der Schweregrade nach der GOLD-Leitlinie bei COPD-Patienten mit und ohne KHK; $p = 0,28$

Es gab einen deutlichen Unterschied der beiden Gruppen beim Raucherstatus (siehe Abb. 36). Patienten der COPD-Gruppe mit KHK waren häufiger ehemalige Raucher (32,6% vs. 20,4%). Wohingegen die Gruppe der COPD-Patienten ohne gleichzeitig vorliegender KHK eher aktive Raucher waren (36,4% vs. 30,9%). Dieser Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0,001$).

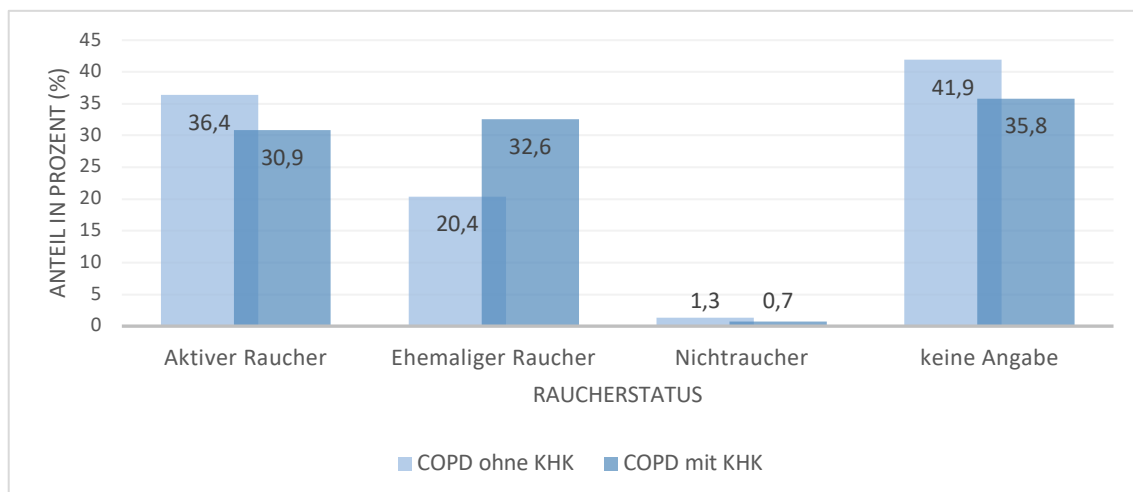


Abb. 36 Raucherstatus der COPD-Patienten mit und ohne KHK; $p < 0,001$

Vergleich der Aufnahmegründe und der Anzahl der Krankenhausaufenthalte und Exazerbationen

97,2% der COPD-Patienten ohne KHK wurden aufgrund einer AECOPD stationär aufgenommen. In 2,8% führten Angina pectoris, eine elektive Vorstellung oder sonstige Gründe zur Aufnahme. Bei den COPD-Patienten mit komorbider KHK können 96,8% auf eine akute Exazerbation der COPD zurückgeführt

werden und 3,2% auf die anderen genannten Aufnahmegründe. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,054$).

In Abbildung 37 ist der Vergleich zwischen der COPD-Gruppe ohne und mit KHK bezogen auf die Anzahl der Krankenhausaufenthalte dargestellt. Die Patientengruppe mit KHK war mit 72,6%, gegenüber 61,0% bei der Gruppe ohne KHK, signifikant häufiger zweimalig oder öfter in stationärer Behandlung ($p = 0,002$). Der Median bei der Gruppe ohne KHK lag bei zwei Krankenhausaufenthalten (min. 1 und max. 30 Krankenhausaufenthalte) und bei der Gruppe mit KHK bei drei Aufenthalten (min. 1 und max. 27 Krankenhausaufenthalte). Dieser Unterschied war ebenfalls hoch signifikant ($p < 0,001$).

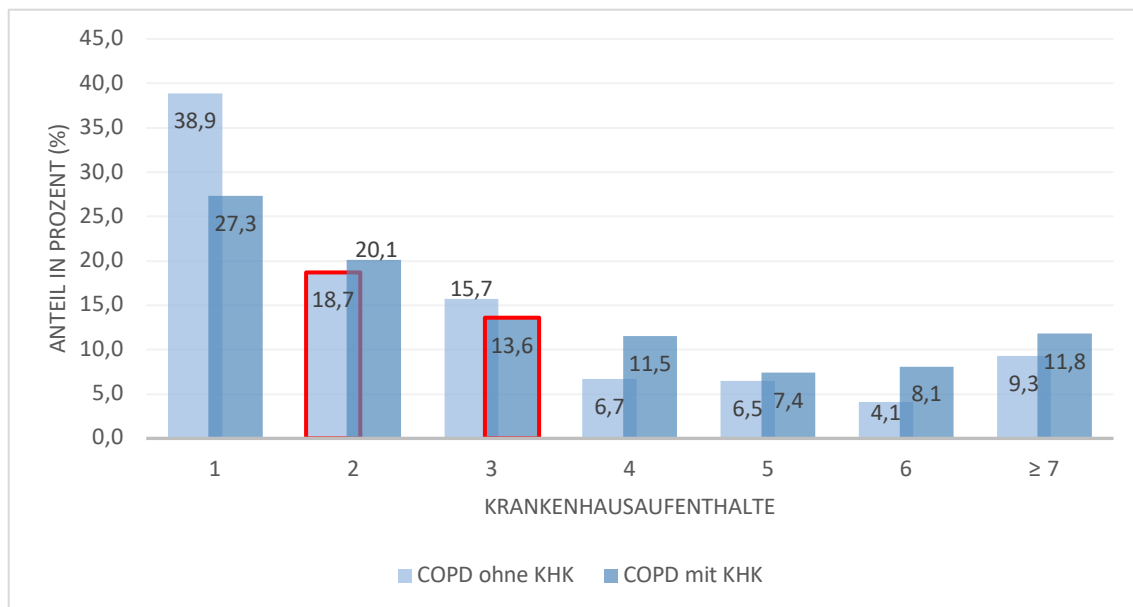


Abb. 37 Anzahl der Krankenhausaufenthalte der COPD-Patienten mit und ohne KHK; Median mit roter Umrandung markiert; $p = 0,002$ (Pearson-Chi-Quadrat-Test)

Bei der Anzahl der Exazerbationen im untersuchten Zeitraum gab es beim Vergleich zwischen der Patienten-Gruppe mit KHK und der ohne KHK keine wesentlichen Unterschiede ($p = 0,22$). Der Median lag in beiden Gruppen bei einer Exazerbation und die Spannweite bei 0-27 (COPD-Gruppe ohne KHK) beziehungsweise bei 1-25 (mit KHK) Exazerbationen.

Auch bei der Verteilung der Anzahl der Exazerbationen gab es zwischen den beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede (siehe Abb. 38). Obwohl die COPD-Gruppe mit KHK im Untersuchungszeitraum etwas häufiger zwei oder mehr Exazerbationen erlitten (48,3% vs. 44,9%), ist diese Diskrepanz nicht statistisch signifikant ($p = 0,39$).

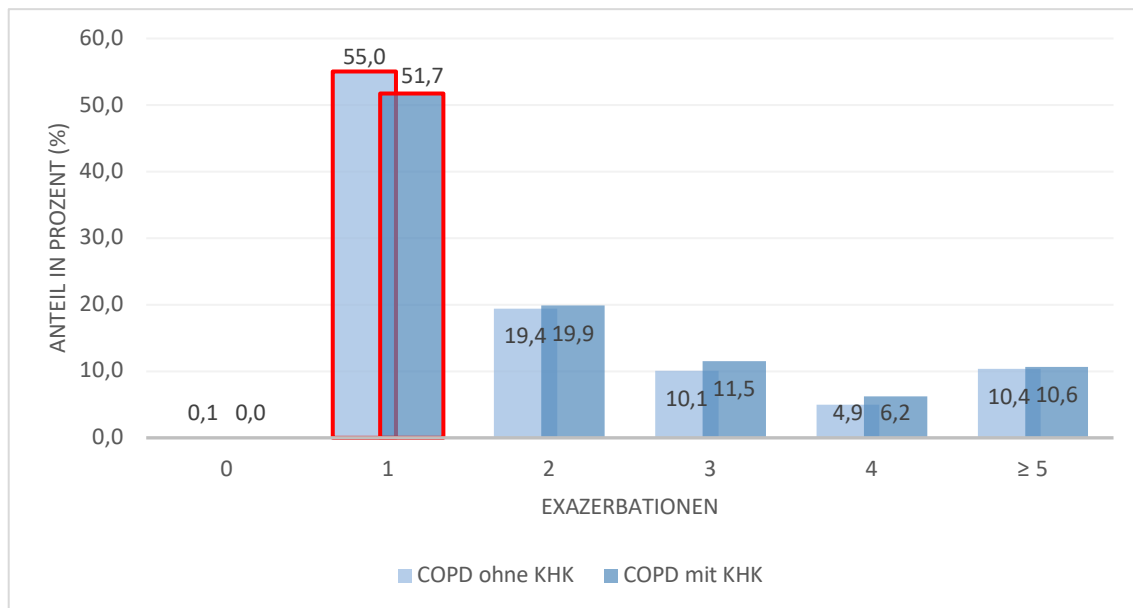


Abb. 38 Anzahl der Exazerbationen der COPD-Patienten mit und ohne KHK; Median mit roter Umrandung markiert; $p = 0,39$ (Pearson-Chi-Quadrat-Test)

Vergleich der Komorbiditäten

Die COPD-Patientengruppe mit KHK wies signifikant häufiger zusätzliche Komorbiditäten auf als die Gruppe ohne KHK ($p < 0,001$) (siehe Abb. 39). Bei 21,3% der COPD-Patienten ohne begleitende KHK waren vier oder mehr Komorbiditäten dokumentiert. Dagegen waren bei den COPD-Patienten mit KHK in 65,1% vier oder mehr Komorbiditäten diagnostiziert. In der Abbildung lässt sich erkennen, dass in der COPD-Gruppe mit KHK immer mindestens eine Komorbidität aufgeführt ist. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass die KHK ebenfalls eine Komorbidität der COPD ist. Somit wiesen nur 3,0% der COPD-Patienten mit KHK keine weitere Komorbidität auf. Dagegen waren immerhin 12,7% der COPD-Patienten ohne jegliche Komorbidität.

In der COPD-Gruppe ohne KHK lag der Median bei zwei Komorbiditäten (min. 0 und max. 8 Komorbiditäten). Im Vergleich dazu ließen sich beim COPD-Kollektiv mit KHK im Median vier Komorbiditäten (min. 1 und max. 10 Komorbiditäten) zuordnen. Dieser Unterschied war ebenfalls signifikant ($p < 0,001$).

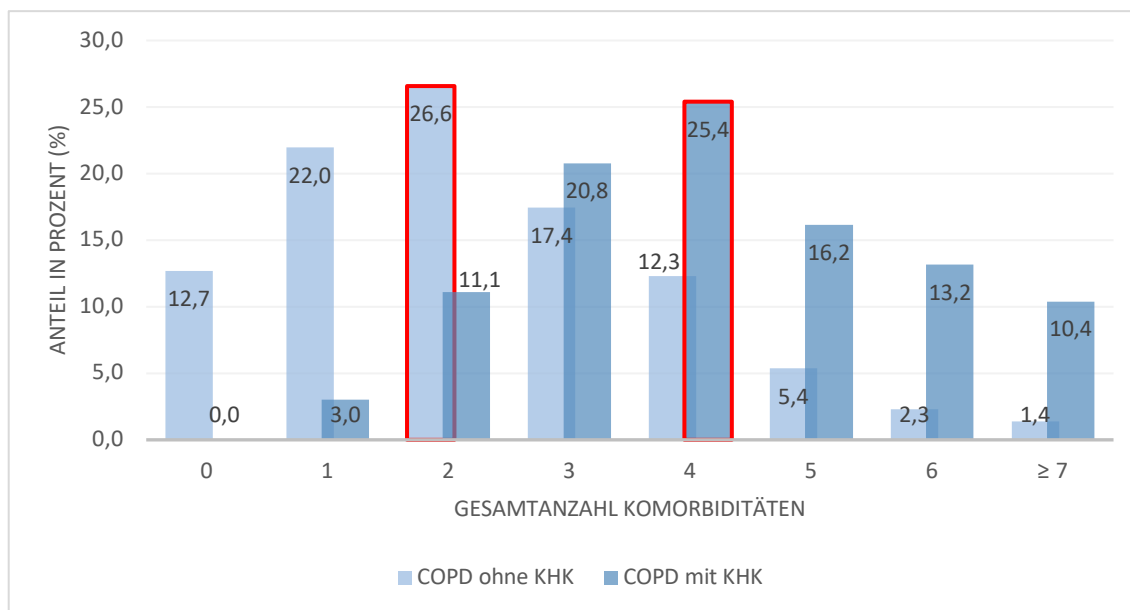


Abb. 39 Verteilung der Gesamtanzahl der Komorbiditäten bei COPD-Patienten mit und ohne KHK; Median mit roter Umrandung markiert; $p < 0,001$ (Pearson-Chi-Quadrat-Test)

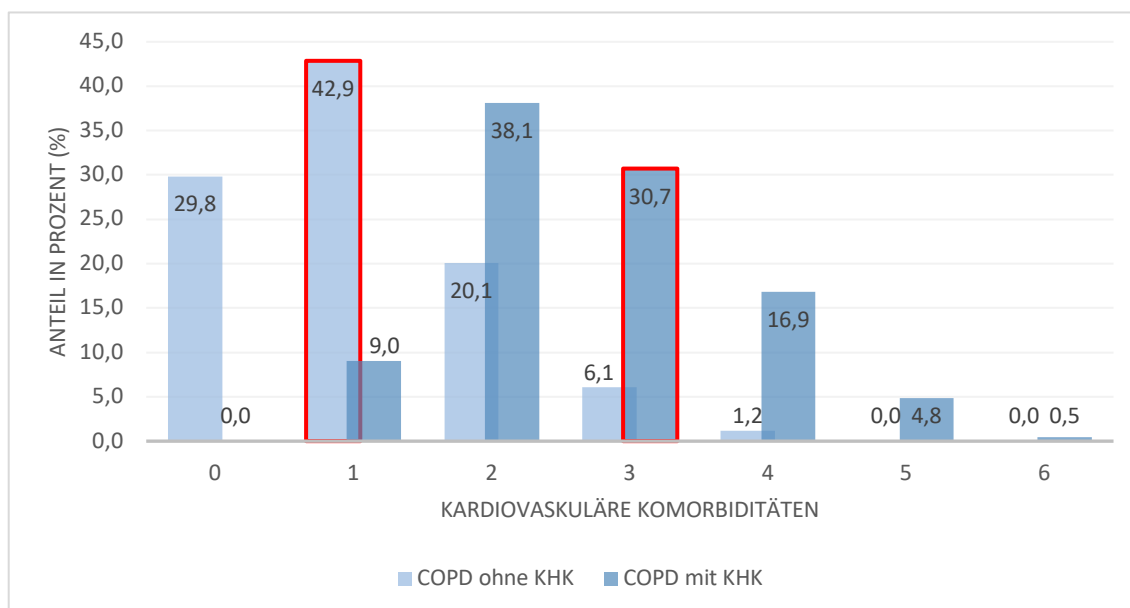


Abb. 40 Verteilung der kardiovaskulären Komorbiditäten bei COPD-Patienten mit und ohne KHK; Median mit roter Umrandung markiert; $p < 0,001$ (Pearson-Chi-Quadrat-Test)

Es gab ebenfalls deutliche Unterschiede in den beiden Gruppen in Bezug auf kardiovaskuläre Komorbiditäten (siehe Abb. 40). Wie schon bei der Gesamtanzahl der Komorbiditäten litten die COPD-Patienten mit einer KHK signifikant häufiger an kardiovaskulären Begleiterkrankungen ($p < 0,001$). Nur 7,3% der COPD-Patienten ohne KHK, im Vergleich zu 52,9% mit KHK, wiesen drei oder mehr kardiovaskuläre Komorbiditäten auf. Mit 29,8% konnte in fast nur einem Drittel der Fälle keine

kardiovaskuläre Komorbidität bei COPD-Patienten nachgewiesen werden. Bei den COPD-Patienten mit KHK gab es zudem 23 Patienten (5,3%), die fünf oder sechs kardiovaskuläre Komorbiditäten aufwiesen. Dahingegen gab es keinen einzigen Patienten der COPD-Gruppe ohne KHK mit dieser Anzahl an kardiovaskulären Komorbiditäten.

Der Median bei der Patientengruppe mit KHK lag mit drei kardiovaskulären Komorbiditäten (min. 1 und max. 6 kardiovaskuläre Komorbiditäten) signifikant über dem Median von nur einer kardiovaskulären Komorbidität (min. 0 und max. 4 kardiovaskuläre Komorbiditäten) bei der COPD-Gruppe ohne begleitende KHK ($p < 0,001$).

Im Vergleich der einzelnen kardiovaskulären Komorbiditäten zwischen den beiden Gruppen zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Trend. Für diesen Vergleich wurden die arterielle Hypertonie (siehe Abb. 41), die periphere arterielle Verschlusskrankheit (siehe Abb. 42), die chronische Herzinsuffizienz (siehe Abb. 43), das Vorhofflimmern (siehe Abb. 44) und der Schlaganfall beziehungsweise die transitorisch ischämische Attacke (siehe Abb. 45) herangezogen.

Bei allen fünf kardiovaskulären Komorbiditäten zeigten sich im Pearson-Chi-Quadrat-Test hoch signifikante Unterschiede in der Prävalenz zwischen COPD-Patienten mit und ohne KHK ($p < 0,001$). Der arterielle Bluthochdruck war mit 61,4% die häufigste kardiovaskuläre Komorbidität der COPD-Patienten ohne KHK. Lag zusätzlich eine KHK vor, stieg die Prävalenz auf 85,0% ($p < 0,001$). Bei knapp einem Fünftel (19,2%) der COPD-Patienten mit KHK konnte eine pAVK nachgewiesen werden. Dies ist beinahe dreimal so hoch wie bei der Gruppe ohne KHK (6,9%, $p < 0,001$).

Die chronische Herzinsuffizienz kam mehr als doppelt so häufig bei COPD-Patienten mit KHK als ohne KHK vor (25,2% vs. 12,5%, $p < 0,001$). Als zweithäufigste kardiovaskuläre Komorbidität der COPD-Patienten mit KHK galt das Vorhofflimmern. Mit 27,0% kam das Vorhofflimmern deutlich häufiger bei konkomitierender KHK vor als ohne (16,7%, $p < 0,001$). Ebenfalls signifikante Unterschiede gab es beim Vorliegen eines stattgehabten Schlaganfalls beziehungsweise einer TIA. Im COPD-Patientenkollektiv mit KHK wurde in 14,5% der Fälle eine dieser Krankheitsbilder beschrieben. Bestand keine begleitende KHK wurde in nur 8,3% ein Schlaganfall beziehungsweise eine TIA dokumentiert.

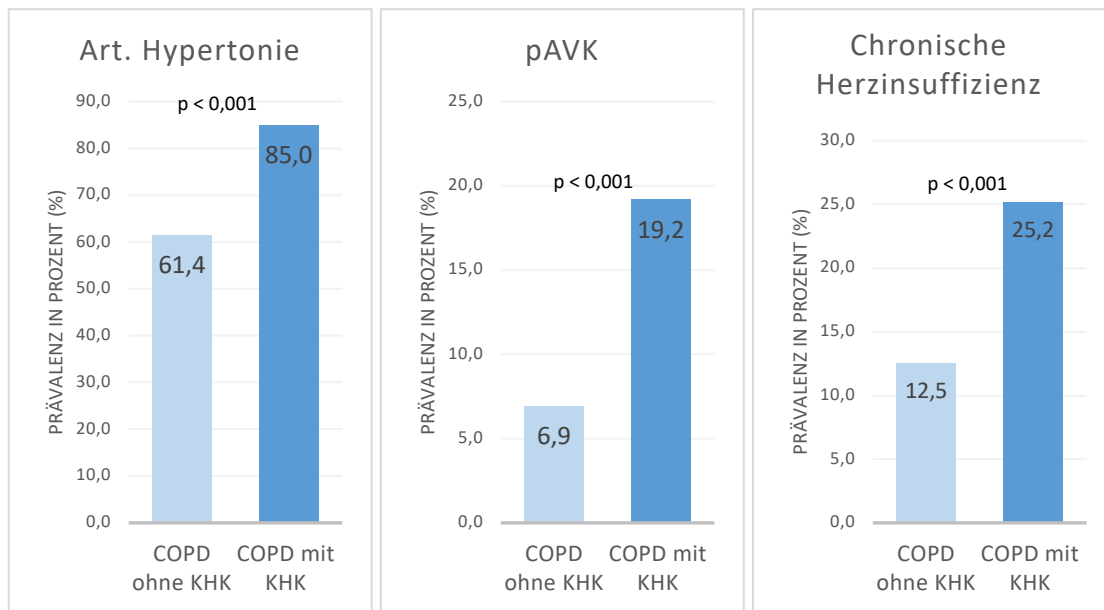


Abb. 41 Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei COPD-Patienten mit und ohne KHK; $p < 0,001$

Abb. 42 Prävalenz der pAVK bei COPD-Patienten mit und ohne KHK; $p < 0,001$

Abb. 43 Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz bei COPD-Patienten mit und ohne KHK; $p < 0,001$

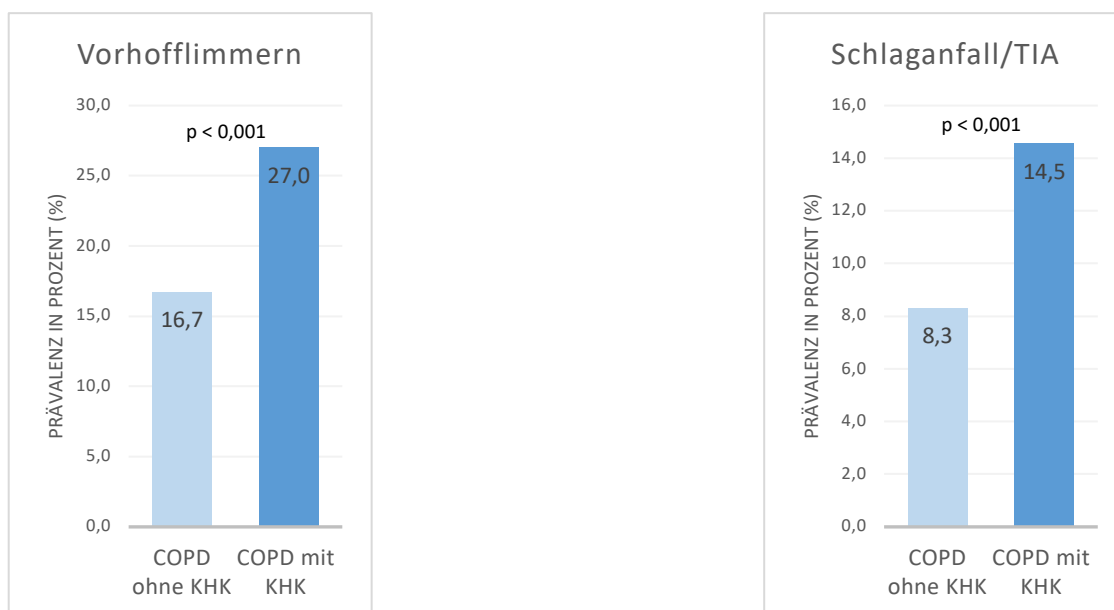


Abb. 44 Prävalenz des Vorhofflimmerns bei COPD-Patienten mit und ohne KHK; $p < 0,001$

Abb. 45 Prävalenz des Schlaganfalls oder der TIA bei COPD-Patienten mit und ohne KHK; $p < 0,001$

Vergleich von Koronarangiographie und Medikation

Von den 97 COPD-Patienten, die beim erstmaligen Krankenhausaufenthalt eine Koronarangiographie erhielten, litten 70,1% zusätzlich einer KHK. Dieser Unterschied zur COPD-Gruppe ohne KHK (29,9%) war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Mit der gleichen Signifikanz ($p < 0,001$) war die Verteilung der

Befunde der Herzkatheteruntersuchung. Logischerweise wurden alle Patienten (100,0%) mit dem Nachweis einer stenosierenden KHK der COPD-Gruppe mit KHK zugewiesen. Von den 20 Patienten, bei denen keine Stenose, jedoch eine diffuse Koronarsklerose festgestellt wurde, hatten immerhin 50,0% keine bekannte KHK. Insgesamt waren 17 von 18 unauffälligen Befunden der COPD-Gruppe ohne KHK zuzuordnen.

Bei den COPD-spezifischen Medikamenten (Bronchodilatoren und inhalative Kortikosteroide (ICS)) gab es keine Unterschiede zwischen der COPD-Patientengruppe mit KHK und der ohne KHK. COPD-Patienten, die zusätzlich an einer KHK erkrankt waren, nahmen häufiger antihypertensive, thrombozytenaggregationshemmende und lipidsenkende Medikamente ein (siehe Abb. 46). Zudem wurden von dieser Gruppe häufiger Nitrate oder Molsidomin eingenommen. Diese Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant ($p < 0,001$). Lediglich 73,6% der Patienten mit KHK hatten eine Therapie mit ASS und/oder einem ADP-Hemmer. Bei 17,0% der COPD-Patienten ohne KHK erfolgte eine Therapie mit einem Statin. Lag eine KHK vor, erhielten dennoch nur 53,6% eine lipidsenkende Therapie mit einem Statin.

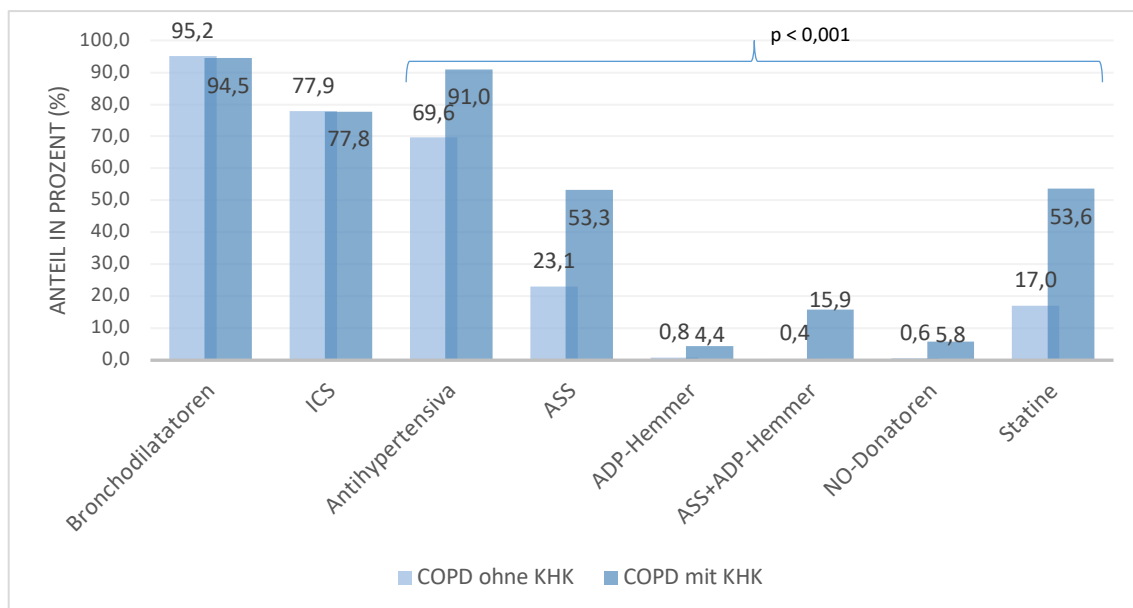


Abb. 46 Verteilung der Medikation bei COPD-Patienten mit und ohne KHK (Pearson-Chi-Quadrat-Test)

Vergleich der Laborparameter

In der nachstehenden Tabelle (Tab. 14) sind die Mediane sowie Spannweiten der Laborparameter der COPD-Patienten mit und ohne KHK verteilt nach den unterschiedlichen Aufnahmegründen aufgelistet. Der p-Wert wurde mittels des Mann-Whitney-U-Tests bestimmt.

Aus der Tabelle lässt sich erschließen, dass die medianen CRP-Werte, unabhängig vom Aufnahmegrund, in der Gruppe der COPD-Patienten ohne KHK gegenüber der Gruppe mit KHK zwar jeweils höher sind, sich hierbei jedoch kein signifikanter Unterschied beobachten lässt.

Erhebliche Unterschiede zwischen den COPD-Patienten mit KHK und denen ohne KHK zeigten sich hingegen bei den kardialen Markern Troponin-I, Troponin-I-hs sowie BNP. Bei fast allen Aufnahmegründen wies die Gruppe der COPD-Patienten mit KHK signifikant höhere mediane Troponin-I- und Troponin-I-hs-Werte auf.

Tab. 14 Laborparameter der COPD-Patienten mit und ohne KHK verteilt nach Aufnahmegründen; p-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test

Parameter	Aufnahmegrund	COPD		COPD+ KHK		Einheit	p-Wert
		Median	Min. - Max.	Median	Min. - Max.		
CRP	Insgesamt	22,6	0,2 - 440,2	20,8	0,2 - 332,4	mg/l	0,84
	Infekt-getriggerte AECOPD	44	0,2 - 357,9	41,8	0,5 - 332,4	mg/l	0,83
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	10,5	0,2 - 311,0	8,2	0,2 - 194,5	mg/l	0,20
	Pneumonie-bedingte AECOPD	177,6	1,2 - 440,2	114,5	4,9 - 271,1	mg/l	0,34
	Sonstige	6,7	0,8 - 390,9	4,5	0,2 - 66,0	mg/l	0,28
Leukozyten	Insgesamt	10,2	1,6 - 117,7	10,3	2,0 - 125,8	/nl	0,45
	Infekt-getriggerte AECOPD	10,8	1,6 - 117,7	10,7	2,0 - 125,8	/nl	0,44
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	9,4	2,9 - 59,8	9,4	4,2 - 22,9	/nl	0,39
	Pneumonie-bedingte AECOPD	15,4	1,7 - 30,4	12,2	5,3 - 33,3	/nl	0,034
	Sonstige	9,3	1,9 - 22,5	9,2	6,4 - 16,6	/nl	0,44
Troponin-I	Insgesamt	14	6,0 - 2474,0	21,5	5,0 - 8340	ng/l	< 0,001
	Infekt-getriggerte AECOPD	14	7,0 - 2474,0	24	5,0 - 1779,0	ng/l	< 0,001
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	13,5	6,0 - 1130,0	20,5	10,0 - 8340,0	ng/l	< 0,001
	Pneumonie-bedingte AECOPD	33	10,0 - 632,0	12,5	8,0 - 786,0	ng/l	0,09
	Sonstige	10	10,0 - 31,0	25	10,0 - 403,0	ng/l	0,07
Troponin-I-hs	Insgesamt	10	5,0 - 1274,0	24,5	5,0 - 6893,0	ng/l	< 0,001
	Infekt-getriggerte AECOPD	12	5,0 - 309,0	20	5,0 - 6893,0	ng/l	0,038

	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	9	5,0 - 1274,0	29	5,0 - 389,0	ng/l	< 0,001
	Pneumonie-bedingte AECOPD	5	5,0 - 18,0	31	22,0 - 40,0	ng/l	0,049
	Sonstige	43	10,0 - 45,0			ng/l	
CK	Insgesamt	85	8,0 - 2918,0	83	13,0 - 2545,0	U/l	0,60
	Infekt-getriggerte AECOPD	85	10,0 - 2343,0	80,5	13,0 - 2545,0	U/l	0,98
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	85	10,0 - 2918,0	87,5	17,0 - 1317,0	U/l	0,49
	Pneumonie-bedingte AECOPD	89,5	8,0 - 548,0	84	31,0 - 1042,0	U/l	0,99
	Sonstige	53,5	18,0 - 402,0	80	20,0 - 179,0	U/l	0,46
CK-MB	Insgesamt	21	3,0 - 708,0	20	7,0 - 268,0	U/l	0,20
	Infekt-getriggerte AECOPD	20	3,0 - 574,0	20	7,0 - 90,0	U/l	0,53
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	22	3,0 - 708,0	20	10,0 - 268,0	U/l	0,32
	Pneumonie-bedingte AECOPD	22,5	9,0 - 47,0	19	8,0 - 31,0	U/l	0,34
	Sonstige	19	7,0 - 57,0	22	8,0 - 50,0	U/l	0,37
BNP	Insgesamt	117,5	10,0 - 7358,0	215	10,0 - 4048,0	pg/ml	0,002
	Infekt-getriggerte AECOPD	133	11,0 - 7358,0	203	10,0 - 3187,0	pg/ml	0,15
	Nicht Infekt-getriggerte AECOPD	102	10,0 - 4802,0	220	10,0 - 4048,0	pg/ml	0,01
	Pneumonie-bedingte AECOPD	160	18,0 - 454,0			pg/ml	
	Sonstige	166	28,0 - 199,0			pg/ml	

Beim BNP zeigten sich sowohl im Gesamtvergleich als auch bei dem Aufnahmegrund „nicht Infekt-getriggerte AECOPD“ signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit KHK und der ohne KHK.

In den nachfolgenden Tabellen (Tab. 15 – 17) sind einige Laborparameter der COPD-Patienten mit und ohne KHK bezogen auf verschiedene Altersgruppen (Tab. 15), auf das Geschlecht (Tab. 16) sowie auf den GOLD-Schweregrad (Tab. 17) aufgeführt. Dabei sind lediglich die Laborparameter dargestellt, wo sich zwischen den beiden Patientengruppen signifikante Unterschiede (errechnet mittels des Mann-Whitney-U-Tests) beobachten ließen. Zur besseren Übersicht sind andere Laborparameter nicht aufgelistet.

In Tab. 15 lassen sich insbesondere bei den kardialen Markern Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit und der ohne KHK verdeutlichen. In der Altersgruppe, der unter 60-Jährigen,

zeigten sich bei keinem Laborwert signifikante Unterschiede, weshalb diese Gruppe in der Tabelle nicht aufgeführt ist. Auch wenn beim Troponin-I-hs jeweils nur eine geringe Patientenanzahl verglichen werden konnte, zeigten sich dennoch in den übrigen Altersgruppen signifikante Unterschiede zwischen den medianen Troponin-I-hs-Werten der COPD-Gruppe mit und der ohne KHK.

Den deutlichsten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen konnte man beim Troponin-I in der Altersgruppe der 71- bis 80-Jährigen beobachten. Der mediane Troponin-I-Wert der COPD-Patientengruppe mit KHK war fast doppelt so hoch verglichen mit den COPD-Patienten ohne KHK (27 ng/l vs. 14 ng/l; $p < 0,001$). Der mediane CK-MB-Wert war allerdings in der COPD-Gruppe ohne KHK höher als in der Gruppe mit KHK (22 U/l vs. 19 U/l; $p = 0,019$).

Tab. 15 Laborparameter der COPD-Patienten mit und ohne KHK verteilt nach Altersgruppen (nur Laborparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen aufgeführt)

Parameter	Altersgruppen	Anzahl (n)	Median	Min. - Max.	Einheit	p-Wert
Troponin_I_hs	61-70 (COPD)	44	6	5,0 - 1274,0	ng/l	0,016
	61-70 (COPD+KHK)	19	24	5,0 - 200,0	ng/l	
Troponin_I	71-80 (COPD)	147	14	10,0 - 1130,0	ng/l	< 0,001
	71-80 (COPD+KHK)	99	27	10,0 - 8340,0	ng/l	
Troponin_I_hs	71-80 (COPD)	55	15	5,0 - 659,0	ng/l	0,043
	71-80 (COPD+KHK)	27	29	5,0 - 6893,0	ng/l	
BNP	71-80 (COPD)	57	354	86,0 - 6098,0	pg/ml	0,034
	71-80 (COPD+KHK)	41	302	118,0 - 2971,0	pg/ml	
Troponin_I_hs	≥81 (COPD)	23	12	5,0 - 323,0	ng/l	0,036
	≥81 (COPD+KHK)	16	26	5,0 - 146,0	ng/l	
CK_MB	≥81 (COPD)	108	22	3,0 - 242,0	U/l	0,019
	≥81 (COPD+KHK)	81	19	7,0 - 82,0	U/l	

Die dargestellten signifikanten Unterschiede zwischen den medianen Laborparametern bezogen auf das Geschlecht beschränken sich lediglich auf die männlichen COPD-Patienten, da bei den weiblichen Patienten keine nennenswerten Unterschiede beobachtet wurden (siehe Tab. 16). Wie auch bei den Altersgruppen gab es beim Vergleich zwischen den männlichen COPD-Patienten mit und ohne KHK nur bei den kardialen Markern deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Die männlichen COPD-Patienten, die zusätzlich an einer KHK litten, hatten bei den drei aufgeführten Laborparametern signifikant höhere mediane Serumwerte. Bei den weiblichen Patienten zeigten sich zwar auch

entsprechend höhere mediane Laborwerte in der Gruppe der COPD-Patienten mit KHK als in der Gruppe ohne KHK, dies jedoch ohne statistische Signifikanz.

Tab. 16 Laborparameter der COPD-Patienten mit und ohne KHK verteilt nach Geschlecht (nur Laborparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen aufgeführt)

Parameter	Patienten	Anzahl (n)	Median	Min. - Max.	Einheit	p-Wert
Troponin-I	Männlich (COPD)	227	15	7 - 2474	ng/l	< 0,001
	Männlich (COPD+KHK)	161	26	10 - 8340	ng/l	
Troponin-I-hs	Männlich (COPD)	80	9	5 - 1274	ng/l	< 0,001
	Männlich (COPD+KHK)	37	29	5 - 6893	ng/l	
BNP	Männlich (COPD)	75	124	10 - 6098	pg/ml	0,008
	Männlich (COPD+KHK)	56	314,5	10 - 4048	pg/ml	
Troponin-I	Weiblich (COPD)	222	12,5	6 - 1130	ng/l	0,36
	Weiblich (COPD+KHK)	93	15	5 - 1779	ng/l	
Troponin-I-hs	Weiblich (COPD)	66	12	5 - 323	ng/l	0,054
	Weiblich (COPD+KHK)	35	18	5 - 866	ng/l	
BNP	Weiblich (COPD)	77	114	11 - 7358	pg/ml	0,20
	Weiblich (COPD+KHK)	40	156	10 - 2971	pg/ml	

Das mediane Troponin-I war beim Vergleich der beiden Patientengruppen in jedem Schweregrad der COPD signifikant höher bei den COPD-Patienten mit begleitender KHK. Der größte Unterschied lässt sich im Stadium III beobachten (34 ng/l vs. 16 ng/l; $p < 0,001$). In diesem Stadium war der mediane Troponin-I-Wert in beiden Gruppen auch am höchsten.

Tab. 17 Laborparameter der COPD-Patienten mit und ohne KHK verteilt nach GOLD-Schweregrad (nur Laborparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen aufgeführt)

Parameter	GOLD-Status	Anzahl (n)	Median	Min. - Max.	Einheit	p-Wert
Troponin-I	I+II (COPD)	85	10	10,0 - 819,0	ng/l	0,003
	I+II (COPD+KHK)	57	14	10,0 - 172,0	ng/l	
Troponin-I	III (COPD)	98	16	10,0 - 960,0	ng/l	< 0,001
	III (COPD+KHK)	53	34	10,0 - 1022,0	ng/l	
Troponin-I	IV (COPD)	130	15	7,0 - 2474,0	ng/l	0,019
	IV (COPD+KHK)	67	24	5,0 - 8340,0	ng/l	

Im Nachfolgendem ist ein Vergleich der Troponin-I-Werte in der Gruppe der COPD-Patienten ohne KHK dargestellt. Bei diesem Vergleich zeigten sich signifikante Unterschiede in Bezug auf Alter (siehe Abb. 47), Schweregrad (siehe Abb. 48) und auf das Überleben (siehe Abb. 49). Hierbei lag der Fokus auf den COPD-Patienten ohne KHK, die erhöhte Troponin-I-Werte hatten. COPD-Patienten, die normwertige Troponin-I-Werte (< 30 ng/l) hatten, wurden nicht berücksichtigt.

Es gab 116 COPD-Patienten ohne KHK mit erhöhten Troponin-I-Werten. Dabei lag der mediane Serumwert mit 63,5 ng/l (31 – 2474 ng/l) nur geringfügig unter dem, der COPD-Patienten mit KHK ($n = 102$) und erhöhten Troponin-I-Werten (71 ng/l, 32 – 8340 ng/l; $p = 0,17$ (Mann-Whitney-U-Test)).

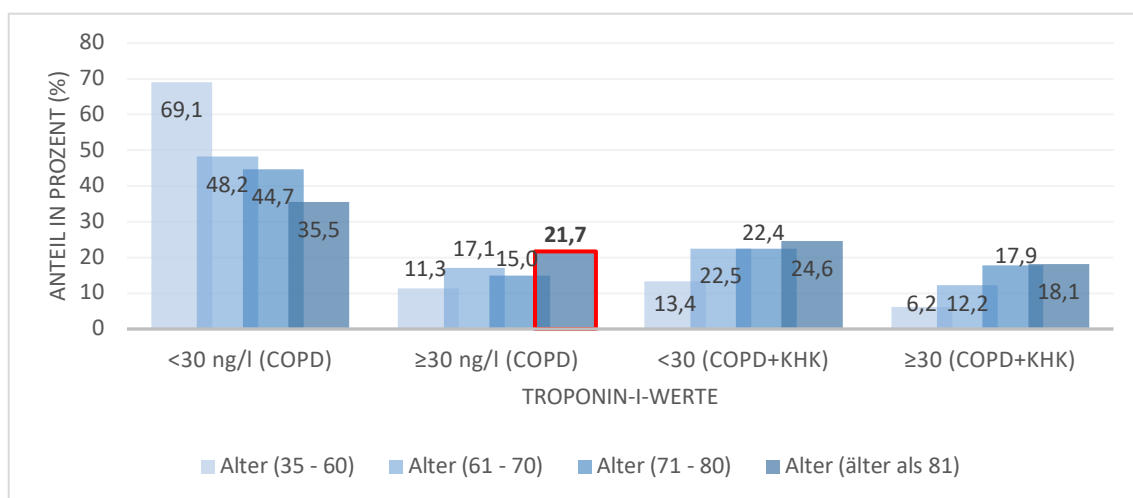


Abb. 47 Troponin-I-Werte der COPD-Patienten mit und ohne KHK in Bezug auf Altersgruppen; $p < 0,001$; COPD-Patienten ohne KHK, älter als 81 mit erhöhten Troponin-I-Werten rot markiert

Die COPD-Patienten ohne KHK und erhöhten Troponin-I-Werten waren eher der Altersgruppe der über 81-Jährigen (21,7%) sowie eher dem GOLD-Stadium IV (19,8%) zuzuordnen. Zudem war der Anteil dieser Patienten-Subgruppe bei den Verstorbenen höher als bei den Überlebenden (19,2 vs. 15,8%). Die dargestellten Unterschiede waren jeweils signifikant (Signifikanzniveaus in Abbildungsunterschrift beschrieben).

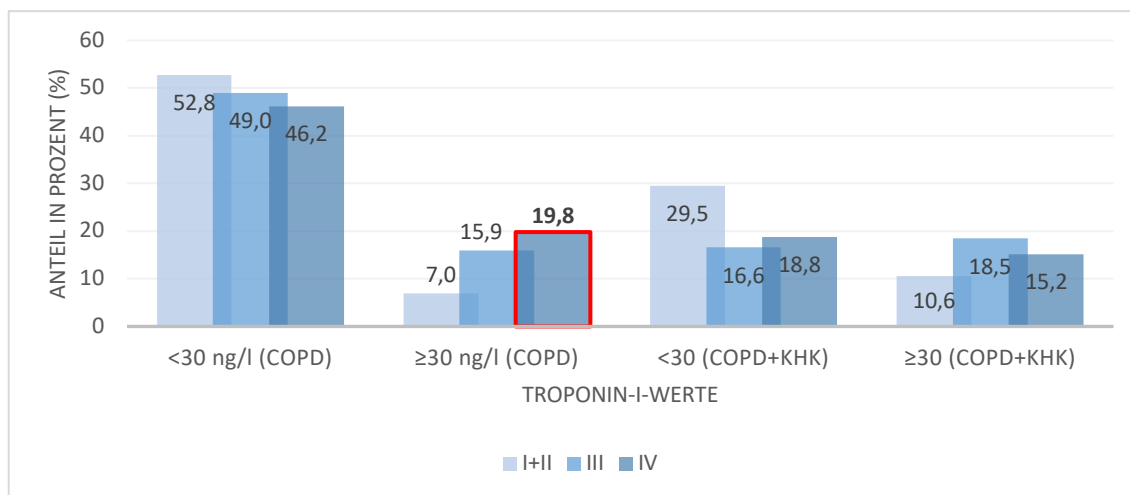


Abb. 48 Troponin-I-Werte der COPD-Patienten mit und ohne KHK in Bezug auf GOLD-Status (I-IV); $p = 0,007$; COPD-Patienten ohne KHK mit GOLD-Stadium IV und erhöhten Troponin-I-Werten rot markiert

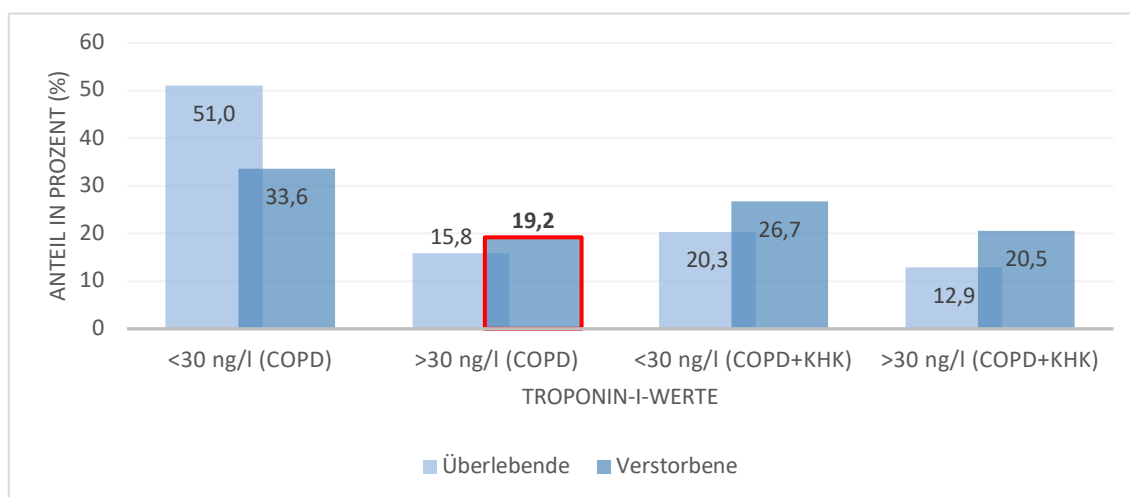


Abb. 49 Troponin-I-Werte der COPD-Patienten mit und ohne KHK beim Vergleich der Mortalität; $p = 0,002$; Verstorbene COPD-Patienten ohne KHK mit erhöhten Troponin-I-Werten rot markiert

Vergleich der Mortalität

Werden die Mortalitätsraten beider Gruppen im Untersuchungszeitraum vom 01.01.2011 bis zum 30.09.2020 betrachtet, so lassen sich hoch signifikante Unterschiede beschreiben (siehe Abb. 50). Die Mortalitätsrate der COPD-Patienten mit KHK ist mit 24,0% erheblich höher als die der COPD-Patienten ohne KHK (16,4%; $p < 0,001$). Demnach versterben verhältnismäßig mehr COPD-Patienten mit einer konkomitierenden KHK als COPD-Patienten, die nicht an einer KHK leiden.

In Bezug auf die verschiedenen Todesursachen lässt sich sagen, dass COPD-Patienten mit KHK häufiger an kardialen Ursachen versterben als Patienten ohne KHK (21,2% vs. 10,9%). Hierbei zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,19$) (siehe Abb. 51).

In beiden Gruppen stellen pulmonale Genesen die häufigste Todesursache dar (54,5% ohne KHK und 41,3% mit KHK). Vaskuläre Todesursachen finden sich zwar häufiger bei COPD-Patienten mit KHK als ohne KHK, jedoch ohne eine statistische Signifikanz (7,7% vs. 4,5%, $p = 0,19$).

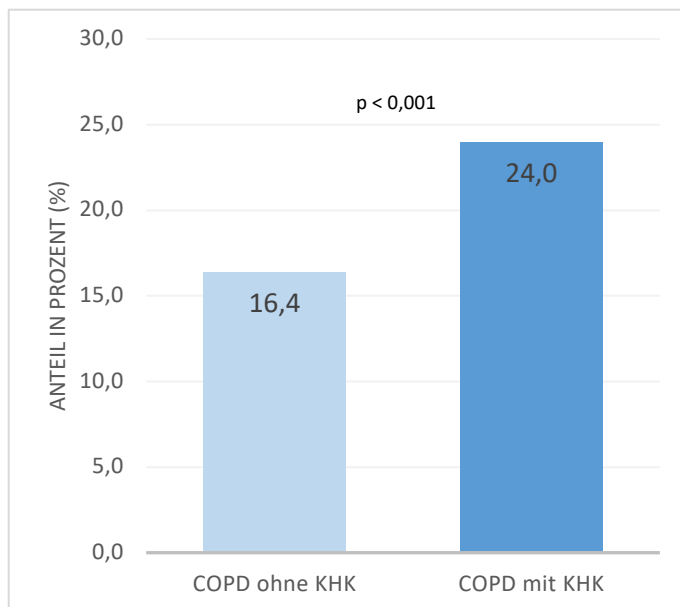


Abb. 50 Mortalitätsrate der COPD-Patienten mit ($n = 433$) und ohne KHK ($n = 952$); $p < 0,001$

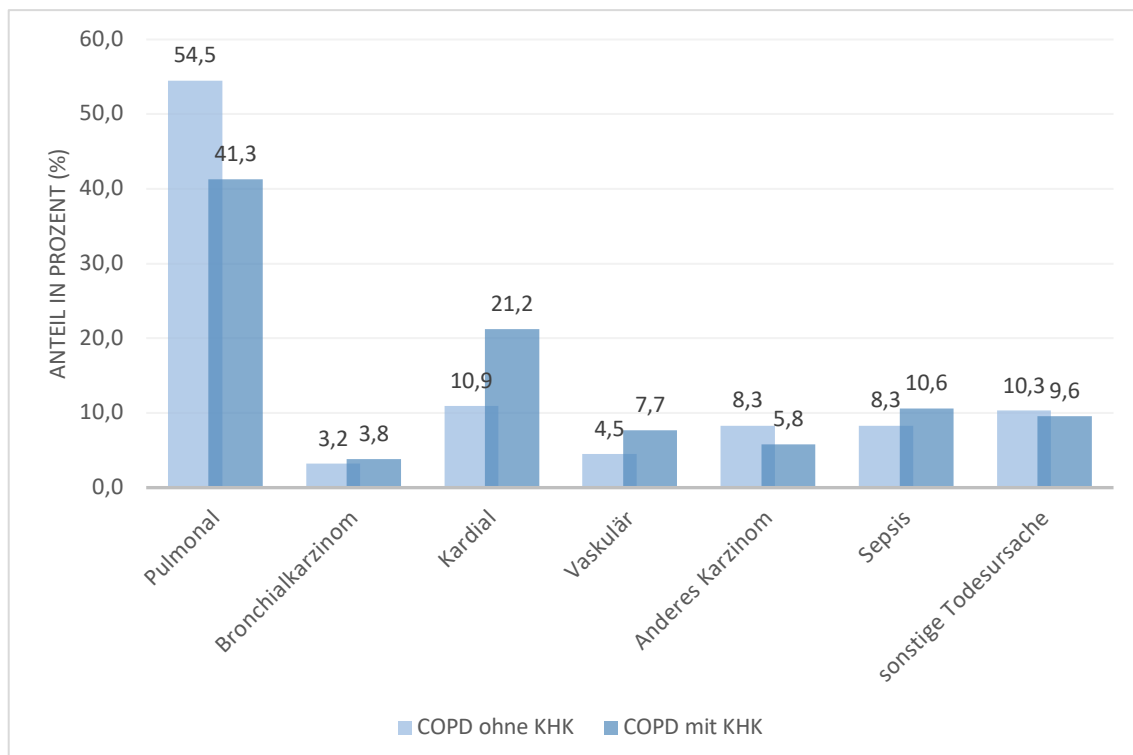


Abb. 51 Verteilung der Todesursachen der verstorbenen COPD-Patienten ($n = 260$) mit und ohne KHK; $p = 0,19$

4.3 KHK-Patientenkollektiv

Es wurden 1049 Patienten mit der Hauptdiagnose KHK in die Studie eingeschlossen. Dabei waren 71,5% (n = 750) Patienten männlich und 28,5% (n = 299) weiblich. Das mittlere Alter aller Patienten lag bei $69,16 \pm 10,67$ Jahren. Die Frauen waren hierbei signifikant älter als die Männer ($72,17 \pm 9,53$ Jahren vs. $67,96 \pm 10,87$ Jahren, $p < 0,001$).

Die Schwere der KHK wurde anhand des Ausmaßes der Koronargefäßbeteiligung bemessen. Dabei litten 17,7% der KHK-Patienten an einer Ein-Gefäß- und 32,1% an einer Zwei-Gefäß-KHK. In etwa die Hälfte der Patienten (50,1%) wiesen den schwersten Grad der Erkrankung mit einer Beteiligung von drei Koronargefäßen (Drei-Gefäß-KHK) auf. Bei nur einem Patienten (0,1%) konnte keine Angabe über dessen Schweregrad gemacht werden (siehe Abb. 52).

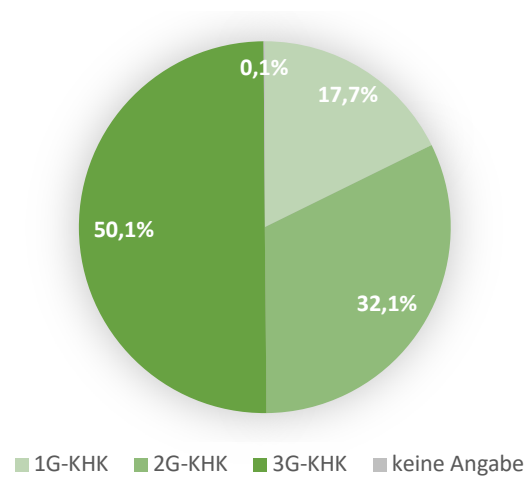


Abb. 52 Ausmaß der Koronargefäßbeteiligung der KHK-Patienten

Raucherstatus

Zum Raucherstatus der Patienten konnte nur in 48,1% der Fälle eine Angabe gemacht werden. Dabei konnten 20,1% der KHK-Patienten den aktiven Rauchern und 17,9% den ehemaligen Rauchern zugeordnet werden. Bei nur einem Patienten (0,1%) wurde der Nikotinabusus verneint (siehe Abb. 53).

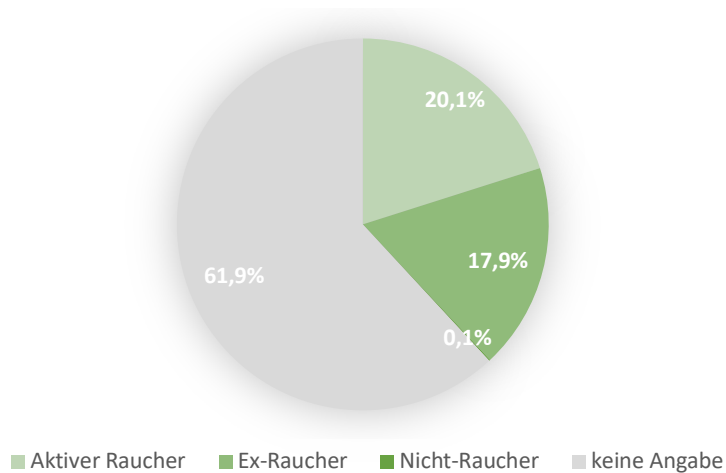


Abb. 53 Raucherstatus der KHK-Patienten

Aufnahmegründe und Anzahl der Krankenhausaufenthalte

In über zwei Drittel der Fälle (69,8%) erfolgte die stationäre Aufnahme aufgrund einer elektiven Vorstellung zur Revaskularisierung der Koronarstenose. Beschwerden aufgrund einer Angina pectoris waren immerhin in 17,4% Grund der Aufnahme in die Klinik. 95 Patienten (9,1%) stellten sich wegen Dyspnoe und/oder Belastungsdyspnoe stationär vor. Bei 3,7% der KHK-Patienten war die Aufnahme ins Krankenhaus auf sonstige/andere Gründe zurückzuführen. Darunter kann beispielsweise die Vorstellung zur Implantation eines Herzschrittmachers gezählt werden.

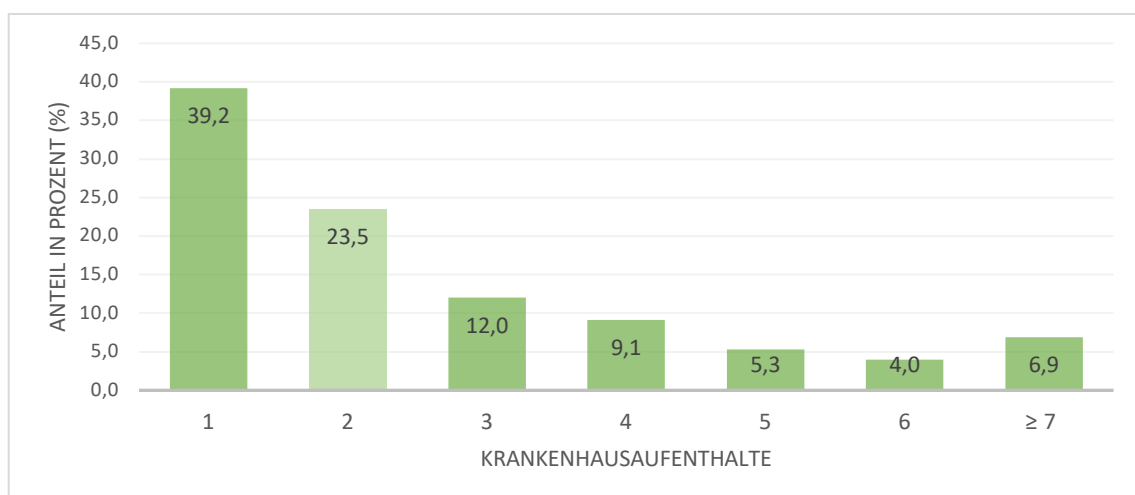


Abb. 54 Anzahl der Krankenhausaufenthalte der KHK-Patienten; Median = 2

Im gesamten Untersuchungszeitraum bis zum 30.09.2020 wurden 60,8% der KHK-Patienten zweimal oder häufiger zur stationären Behandlung in die Klinik aufgenommen (siehe Abb. 54). Lediglich 39,2%

hatten eine einmalige Klinikvorstellung aufgrund ihrer KHK. Der Median bei der Anzahl der Krankenhausaufenthalte aller KHK-Patienten lag bei zwei Aufenthalten (min. 1 und max. 28 Krankenhausaufenthalte). 170 KHK-Patienten (16,2%) befanden sich sogar fünfmal oder öfter in stationärer Behandlung.

Komorbiditäten

Es gab lediglich 124 KHK-Patienten (11,8%), die keine weitere Komorbidität aufwiesen. Alle anderen Patienten (88,2%) litten mindestens an einer weiteren Komorbidität (siehe Abb. 55). Dabei gab es sogar mehr Patienten mit vier aufgeführten Komorbiditäten als Patienten ohne eine Komorbidität (12,4% vs. 11,8%). Der Median lag bei drei Komorbiditäten (min. 0 und max. 8 Komorbiditäten). Die COPD wurde hierbei als Komorbidität der KHK gewertet und hinzugezählt.

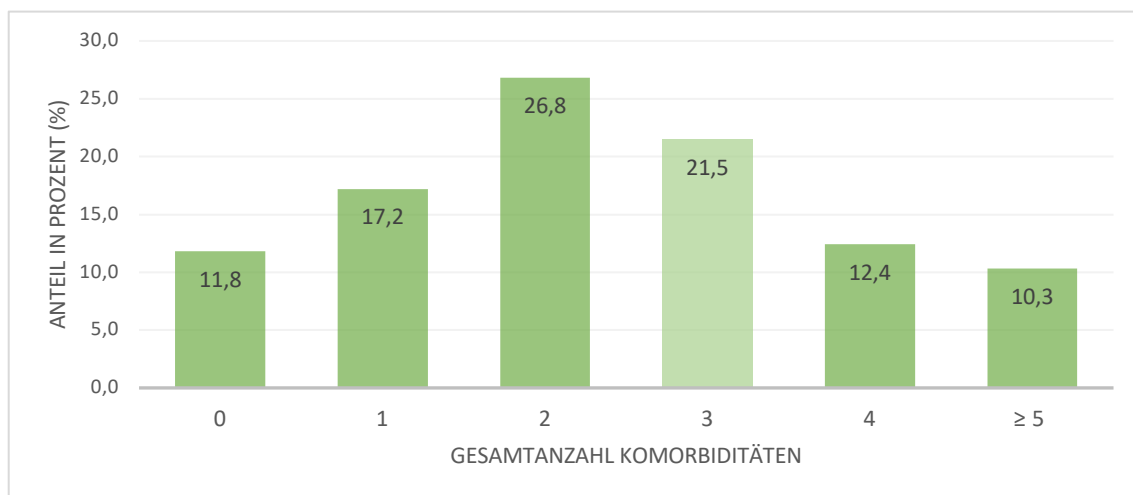


Abb. 55 Gesamtanzahl der Komorbiditäten der KHK-Patienten; Median = 3

Von allen KHK-Patienten wiesen 41,3% eine weitere kardiovaskuläre Komorbidität neben der KHK auf. Da die KHK in diesem Patientenkollektiv als Hauptdiagnose gewertet wurde, stellt sich keine zusätzliche Komorbidität dar. Weniger als ein Fünftel der KHK-Patienten (19,2%) hatten keine kardiovaskulären Komorbiditäten vorzuweisen. Dabei wies ein Viertel (25,0%) des Patientenkollektivs zwei kardiovaskuläre Komorbiditäten auf und 14,7% sogar drei oder mehr (siehe Abb. 56). Der Median der kardiovaskulären Komorbiditäten lag bei 1 (min. 0 und max. 6).

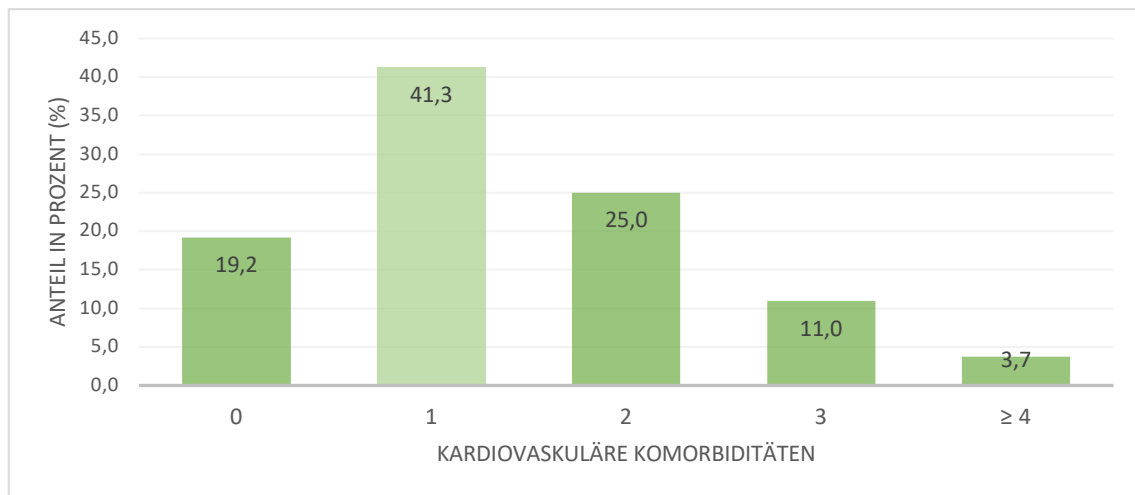


Abb. 56 Anzahl der kardiovaskulären Komorbiditäten der KHK-Patienten; Median = 1

Beim Blick auf die Prävalenzen der einzelnen kardiovaskulären Komorbiditäten fällt auf, dass der arterielle Hypertonus (aHT), als mit Abstand häufigste Komorbidität, bei 75,2% der KHK-Patienten vorzufinden ist. Gefolgt davon litten 19,4% neben der KHK zusätzlich an einem Vorhofflimmern (VHF). Bereits an dritter Stelle ist mit 12,3% die COPD aufgeführt. Auf die COPD als Komorbidität in diesem Patientenkollektiv folgen weitere Ergebnisse in Kapitel 4.4.

In 12,2% der Fälle litten die Patienten an einer chronischen Herzinsuffizienz (CHI), und in 10,5% an einer pAVK. 9,8% der KHK-Patienten hatten eine positive Anamnese bezüglich eines stattgehabten Schlaganfalls oder einer stattgehabten transitorisch ischämischen Attacke (TIA). Die Prävalenzen sind in Abbildung 57 dargestellt.

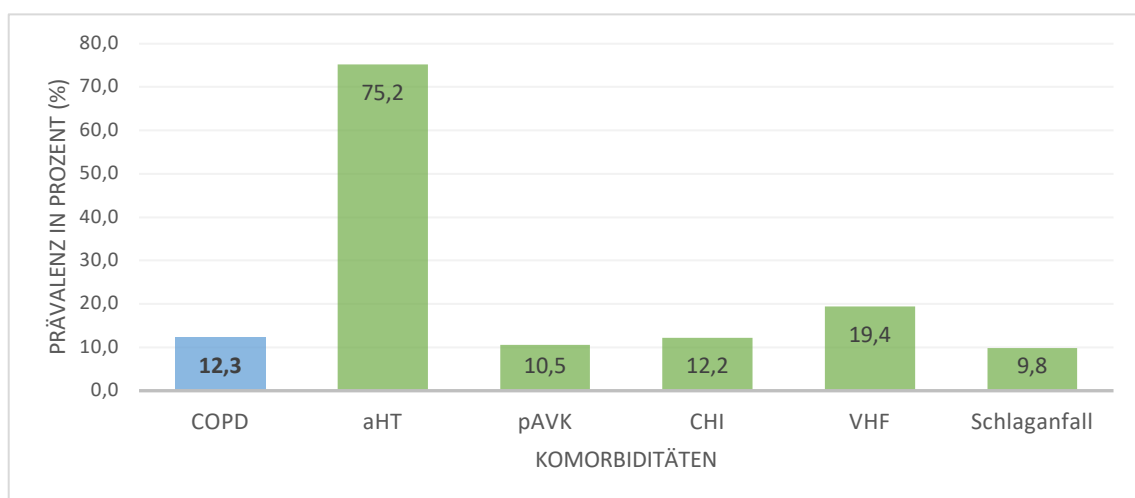


Abb. 57 Prävalenz der COPD und einzelner kardiovaskulärer Komorbiditäten bei KHK-Patienten

Koronarangiographie

Bei 1003 KHK-Patienten (95,6%) wurde während ihres stationären Aufenthaltes eine Koronarangiographie zur Darstellung der Koronargefäße mit oder ohne anschließende therapeutische Intervention durchgeführt. Bei den restlichen 4,4% erfolgte diese diagnostisch-therapeutische Untersuchung nicht. In 99,7% der Befunde konnte eine stenosierende KHK diagnostiziert oder bestätigt werden. Bei nur drei Patienten gab es keinen Nachweis einer Stenose, sondern lediglich Hinweise einer diffusen Koronarsklerose.

Mortalität

Im gesamten Untersuchungszeitraum bis zum 30.09.2020 sind 76 KHK-Patienten verstorben. Bei insgesamt 1049 KHK-Patienten ergibt sich daraus eine Krankenhausmortalitätsrate von 7,2%. Dabei waren 7,9% Männer und 5,7% Frauen.

Das mittlere Alter der Verstorbenen ist mit $74,55 \pm 7,96$ Jahren signifikant höher als das der Überlebenden ($68,74 \pm 10,75$ Jahre; $p < 0,001$).

Dabei stellten sich die Verstorbenen im untersuchten Zeitraum signifikant häufiger zur stationären Behandlung vor als die Überlebenden ($p < 0,001$). Der Median lag hier mit vier Krankenhausaufenthalten (min. 1 und max. 23 Krankenhausaufenthalte) bei der Gruppe der verstorbenen KHK-Patienten im Vergleich zu einem Median von nur zwei Krankenhausaufenthalten bei den Überlebenden (min. 1 und max. 28 Krankenhausaufenthalte).

In Bezug auf die Anzahl an Komorbiditäten gab es ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Der Median für die Gesamtanzahl der Komorbiditäten lag bei den Verstorbenen bei drei Komorbiditäten (min. 1 und max. 8 Komorbiditäten). Dahingegen litten die Überlebenden im Median an zwei Komorbiditäten (min. 0 und max. 8 Komorbiditäten). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Der Gruppe der verstorbenen KHK-Patienten konnten häufiger kardiovaskuläre Komorbiditäten zugeordnet werden. Der Median lag in dieser Gruppe bei zwei kardiovaskulären Komorbiditäten (min. 0 und max. 6 kardiovaskulären Komorbiditäten). Bei der Gruppe der Überlebenden hingegen lag der Median bei nur einer kardiovaskulären Komorbidität (min. 0 und max. 5 kardiovaskulären Komorbidität). Auch diese Diskrepanz ist statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

Die meisten KHK-Patienten sind an einer kardialen Genese verstorben (43,4%). Bereits an zweiter Stelle sind pulmonale Ursachen (13,2) als Grund des Versterbens aufgeführt. Eine Sepsis führte mit 11,8% genauso häufig zum Tod wie ein Tumorleiden. Dabei ist das Bronchialkarzinom (2,6%) als Todesursache

separat gelistet. Vaskuläre Ursachen sind in 7,9% auf das Versterben der KHK-Patienten zurückzuführen. Mit 9,2% bildet der letzte Teil sonstige Todesursachen, die den anderen Ursachen nicht zugeordnet oder wo die Ursache nicht eindeutig geklärt werden konnte (siehe Abb. 58).

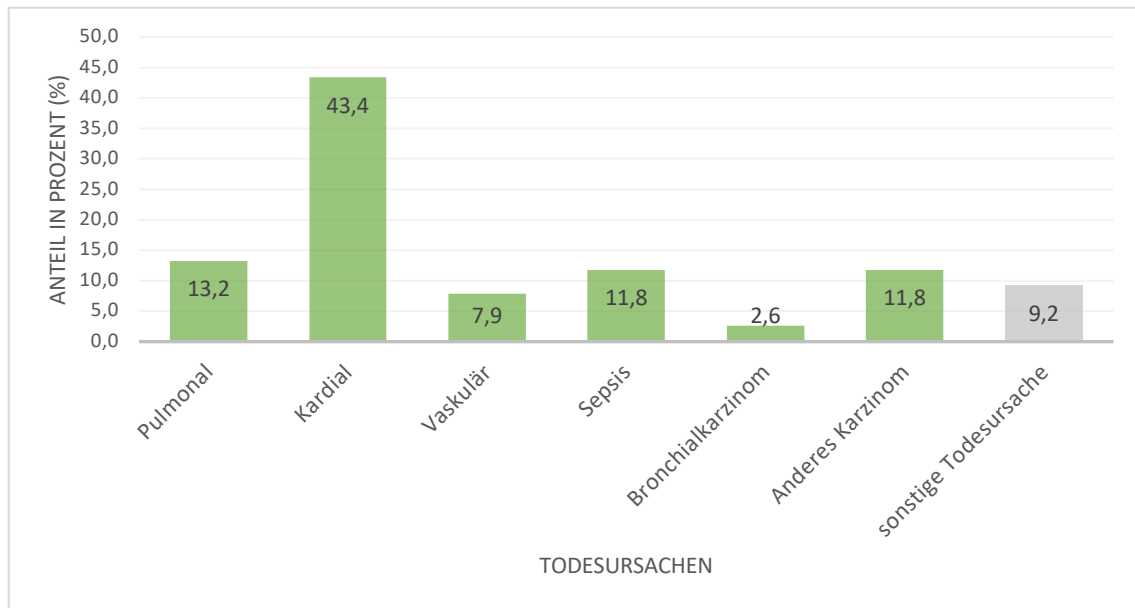


Abb. 58 Todesursachen der KHK-Patienten

4.4 KHK-Patientenkollektiv mit COPD

Von den insgesamt 1049 KHK-Patienten litten 129 Patienten bei ihrer erstmaligen Krankenhausvorstellung an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Dies entspricht einer Prävalenz von **12,3%** (siehe Abb. 59). Werden die KHK-Patienten, die im Verlauf des Untersuchungszeitraums bis zum 30.09.2020 an einer COPD erkrankten, hinzugezählt, ergibt sich bei 26 weiteren Patienten eine Gesamtprävalenz der COPD von **14,8%**.

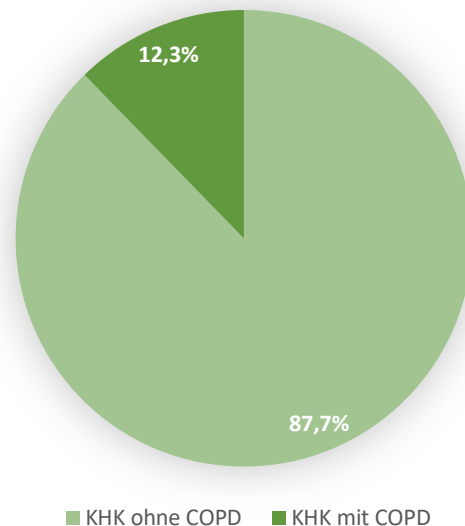


Abb. 59 Prävalenz der COPD bei KHK-Patienten

Es waren etwas mehr männliche als weibliche KHK-Patienten mit COPD betroffen (12,9% vs. 10,7%), jedoch ohne eine statistische Signifikanz ($p = 0,32$). Das mittlere Alter der KHK-Patienten mit COPD betrug $71,52 \pm 9,46$ Jahre. Damit sind diese Patienten signifikant älter als die KHK-Patienten ohne begleitende COPD ($68,83 \pm 10,80$ Jahre, $p = 0,007$). Bei den 60- bis 80-Jährigen ist dieser Unterschied am deutlichsten. Hierbei waren 75,2% der Patienten mit KHK und COPD dieser Altersgruppe zuzuordnen, während es in der Gruppe ohne COPD nur 65,1% waren. Die unter 60-Jährigen waren den KHK-Patienten ohne COPD zuzuordnen (23,8% vs. 14,0%). In der Altersgruppe der über 81-Jährigen zeigten sich kaum Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (11,1% (ohne COPD) vs. 10,9% (mit COPD)). Die dargestellten Unterschiede unterlagen einer statistischen Signifikanz ($p = 0,037$).

In Abbildung 60 ist die Verteilung der vier Schweregrade nach der GOLD-Leitlinie für COPD von den 129 COPD-Patienten des KHK-Patientenkollektivs dargestellt. Mit 28,7% ließen sich die meisten Patienten dem Schweregrad II zuordnen. 11,6% hatten den Schweregrad III und 15,5% den Schweregrad IV. Nur 3,1% der KHK-Patienten mit COPD konnten dem Schweregrad I zugeordnet werden. Bei 41,1% der Patienten wurden keine Angaben über den Schweregrad der COPD gemacht.

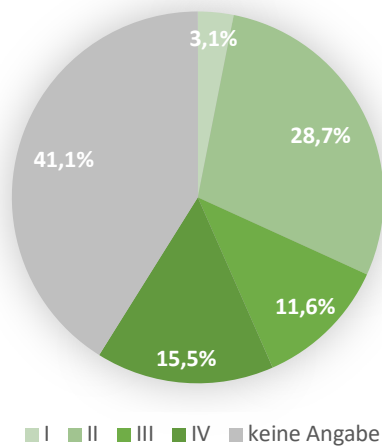


Abb. 60 Verteilung der GOLD-Schwergrade (I-IV) der COPD-Patienten (n = 129) des KHK-Patientenkollektivs (n = 1049)

Obwohl KHK-Patienten mit COPD eher an einer Drei-Gefäß-KHK litten und KHK-Patienten ohne COPD eher an einer Zwei-Gefäß-KHK, sind diese Unterschiede statistisch nicht signifikant ($p = 0,57$). An einer Ein-Gefäß-KHK litten beide Gruppen im gleichen Maße (siehe Abb. 61).

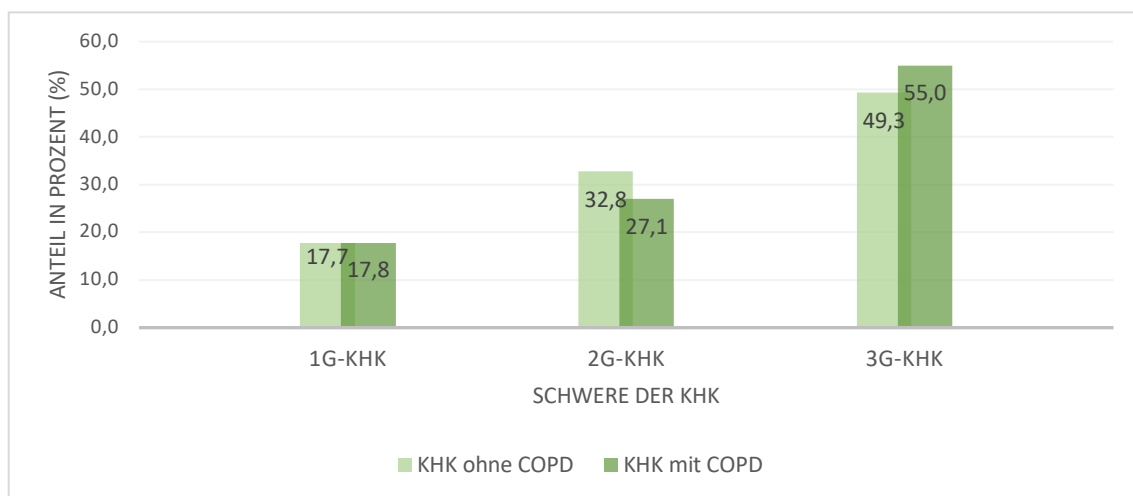


Abb. 61 Verteilung des Schweregrads der KHK bei KHK-Patienten mit und ohne COPD; $p = 0,57$

Beim Raucherstatus gab es deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die KHK-Patienten mit einer COPD konnten signifikant häufiger sowohl den aktiven Rauchern (37,2% vs. 17,7%) als auch den ehemaligen Rauchern (Ex-Raucher) (48,1% vs. 13,7%) zugeordnet werden (siehe. Abb. 62). Dieser Unterschied war hoch signifikant ($p < 0,001$). Es gab lediglich einen Nicht-Raucher in der Gruppe der KHK-Patienten ohne COPD, welcher der Übersicht wegen aus der Abbildung rausgelassen wurde.

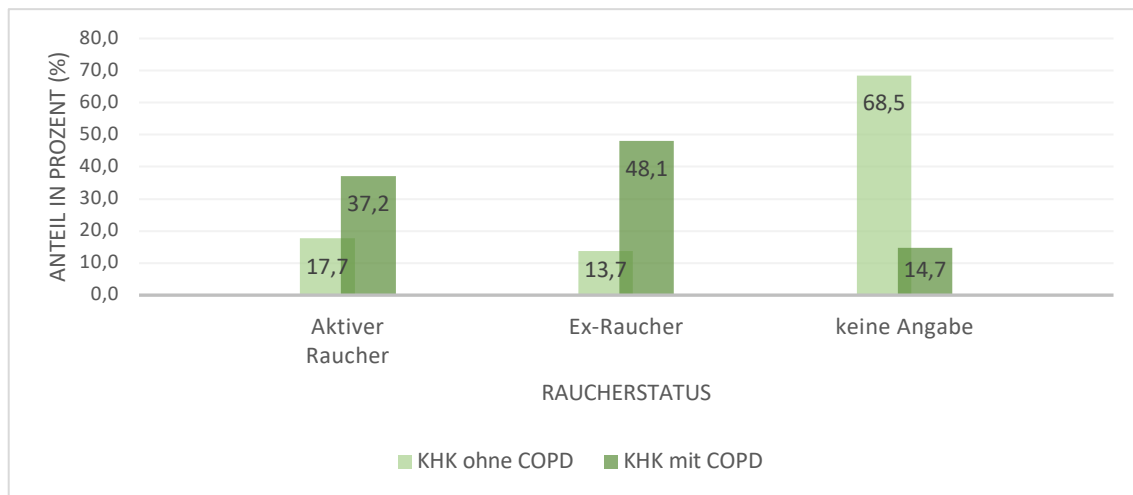


Abb. 62 Raucherstatus der KHK-Patienten mit und ohne COPD; $p < 0,001$

Vergleich der Aufnahmegründe und der Anzahl der Krankenhausaufenthalte

Bei der Verteilung der Aufnahmegründe gab es geringe Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit COPD und ohne COPD. Aufgrund Angina-pectoris-Beschwerden stellten sich beide Gruppen in etwa gleich häufig in der Klinik vor (KHK ohne COPD: 17,4% vs. KHK mit COPD: 17,8%). Die KHK-Patienten mit COPD waren häufiger aufgrund einer (Belastungs)-Dyspnoe stationär vorstellig (13,2% vs. 8,5%). In beiden Gruppen stellten elektive Vorstellungen den häufigsten Grund der Aufnahme dar. KHK-Patienten ohne COPD wurden dabei etwas häufiger diesem Aufnahmegrund zugewiesen (70,2% vs. 66,7%). 3,9% der KHK-Patienten ohne zusätzlicher COPD und 2,3% mit COPD wurden aufgrund sonstiger Aufnahmegründe stationär aufgenommen. Bei der unterschiedlichen Verteilung der Aufnahmegründe gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,29$).

Bei der Verteilung der Anzahl der Krankenhausaufenthalte zeigen sich erhebliche Unterschiede in beiden Gruppen (siehe Abb. 63). Die KHK-Patienten ohne COPD waren deutlich häufiger nur ein- oder zweimal während des Untersuchungszeitraums in der Klinik. Dabei lag der Median dieser Patientengruppe bei zwei Krankenhausaufenthalten (min. 1 und max. 28 Krankenhausaufenthalte). Dahingegen wurden KHK-Patienten mit begleitender COPD nennenswert häufiger zur stationären Behandlung im Untersuchungszeitraum aufgenommen. In dieser Gruppe lag der Median bei drei Krankenhausaufenthalten im untersuchten Zeitraum (min. 1 und max. 11 Krankenhausaufenthalte). 56,7% der KHK-Patienten mit COPD wurden dreimal oder häufiger stationär behandelt, wohingegen in der Gruppe ohne COPD es lediglich 34,5% waren. Bei sechs oder mehr Krankenhausaufenthalten waren es sogar mehr als doppelt so viele KHK-Patienten mit COPD als ohne (19,5% vs. 9,6%). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($p = 0,005$).

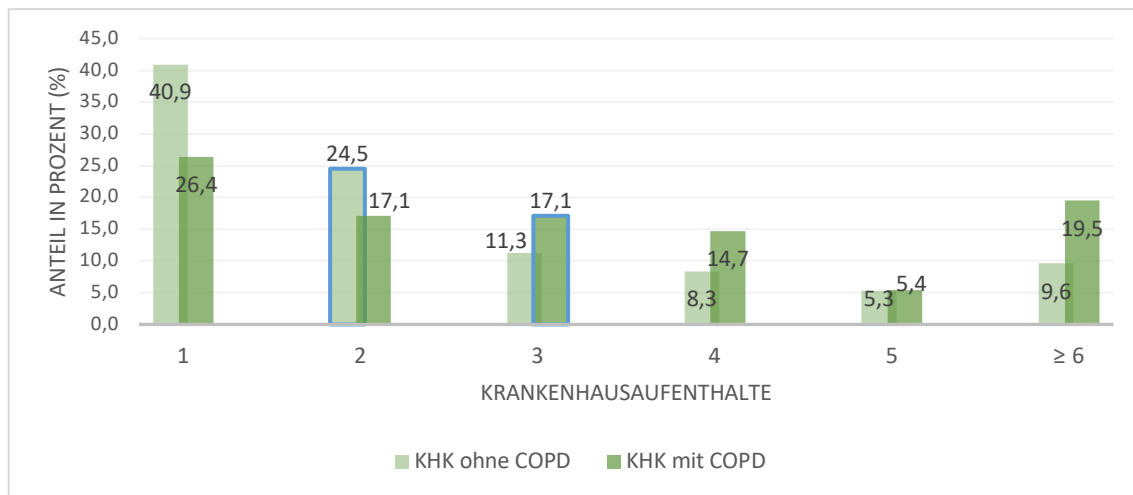


Abb. 63 Verteilung der Anzahl der Krankenhausaufenthalte der KHK-Patienten mit und ohne COPD; Median mit blauer Umrandung markiert; $p = 0,005$

Vergleich der Komorbiditäten

Auch beim Vergleich der Gesamtanzahl der Komorbiditäten zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe Abb. 64). KHK-Patienten mit COPD haben signifikant mehr Begleiterkrankungen als KHK-Patienten ohne COPD. Insgesamt 98,4% der KHK-Patienten mit COPD weisen mindestens eine weitere Komorbidität auf. In der Patientengruppe ohne COPD zeigen sich nur 86,7% mit mindestens einer weiteren Komorbidität. 39,6% der KHK-Patienten ohne COPD leiden an drei oder mehr Komorbiditäten. Liegt dahingegen eine COPD vor, haben 77,5% der Patienten mindestens drei weitere Komorbiditäten – dieser Anteil ist somit fast doppelt so hoch. Mehr als dreimal so häufig leiden KHK-Patienten mit COPD an fünf oder mehr Komorbiditäten als KHK-Patienten ohne COPD (26,3 vs. 8,1). Die dargestellten Unterschiede sind statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). In der Abbildung 64 sind die Mediane der Gesamtanzahl der Komorbiditäten mit blauer Umrandung farblich markiert. Dabei lag der Median der KHK-Patientengruppe mit COPD bei drei Komorbiditäten (min. 0 und max. 8 Komorbiditäten) gegenüber einem Median von zwei Komorbiditäten bei der Gruppe ohne COPD (min. 0 und max. 8 Komorbiditäten).

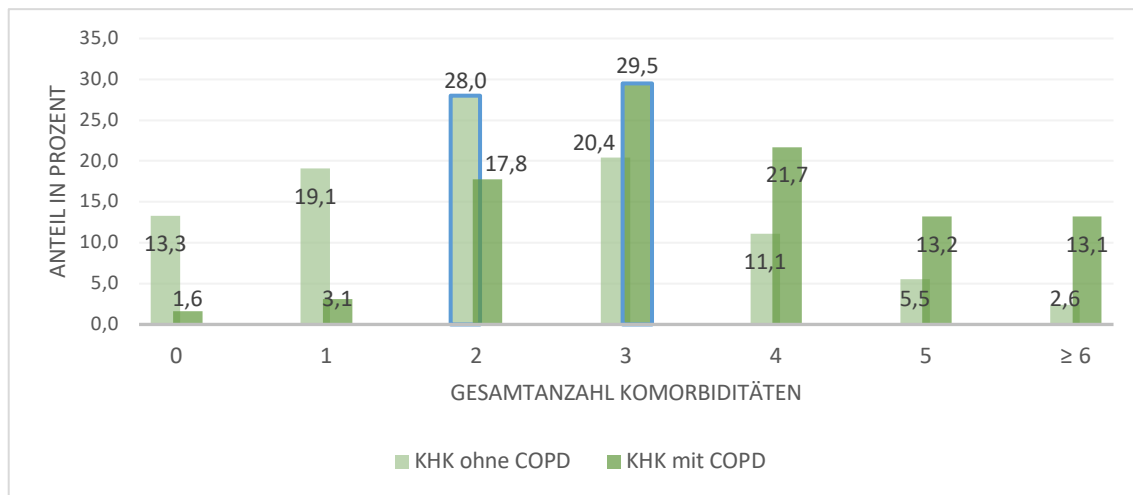


Abb. 64 Verteilung der Gesamtanzahl der Komorbiditäten der KHK-Patienten mit und ohne COPD; Median mit blauer Umrandung markiert; $p < 0,001$

Bezieht man sich bei den Komorbiditäten ausschließlich auf die kardiovaskulären Erkrankungen, zeigt sich ein noch größerer Unterschied zwischen den beiden Gruppen (siehe Abb. 65). Alle (100,0%) KHK-Patienten mit COPD weisen mindestens eine weitere kardiovaskuläre Komorbidität auf. In der Gruppe ohne COPD sind es dagegen lediglich 78,2%.

Zwei oder mehr kardiovaskuläre Komorbiditäten können bei etwas weniger als einem Drittel der KHK-Patienten ohne COPD (31,5%) beschrieben werden. Das KHK-Patientenkollektiv mit einer begleitenden COPD hingegen zeigt bei 97,7% ihrer Patienten zwei oder mehr kardiovaskuläre Komorbiditäten. Bei vier oder mehr kardiovaskulärer Komorbiditäten wird der Unterschied zwischen den beiden Gruppen noch drastischer (KHK mit COPD: 22,5% vs. KHK ohne COPD: 1,0%). Der Median der Patientengruppe ohne COPD lag bei einer kardiovaskulären Komorbidität (min. 0 und max. 4 kardiovaskuläre Komorbiditäten) wohingegen der Median bei den KHK-Patienten mit COPD bei drei weiteren kardiovaskulären Komorbiditäten (min. 1 und max. 6 kardiovaskuläre Komorbiditäten) lag. Diese Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind ebenfalls hoch signifikant ($p < 0,001$).

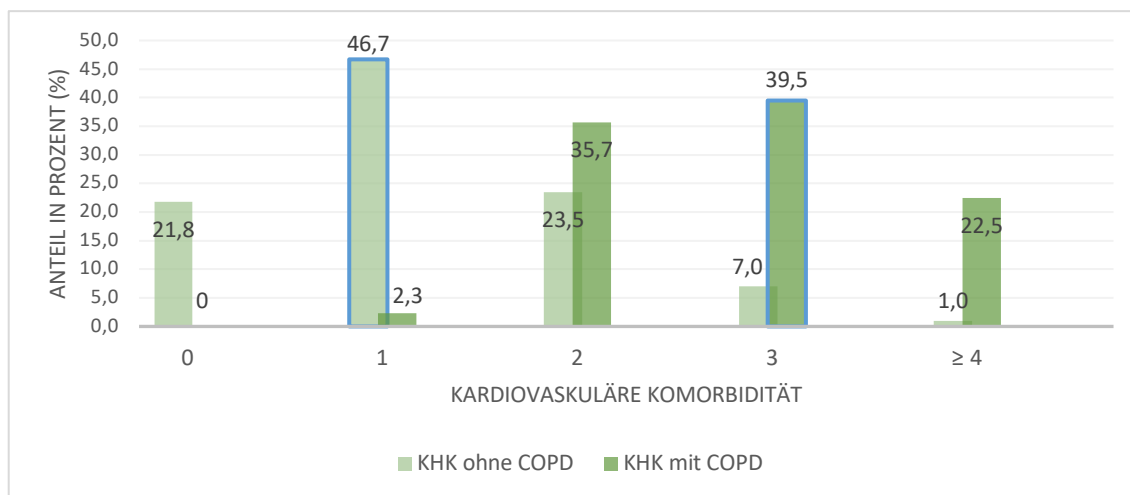


Abb. 65 Verteilung der kardiovaskulären Komorbiditäten der KHK-Patienten mit und ohne COPD; Median mit blauer Umrandung markiert; $p < 0,001$

Wie erwartet, spiegeln sich diese Unterschiede in dem Vergleich der einzelnen kardiovaskulären Komorbiditäten ebenfalls wider. In Abbildung 66 sind die Prävalenzen der einzelnen kardiovaskulären Komorbiditäten dargestellt. Bei fast allen KHK-Patienten mit COPD (93,8%) liegt zusätzlich eine arterielle Hypertonie vor. In der Gruppe ohne COPD weisen unter drei Viertel (72,6%) diese Komorbidität auf. Dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$). Auch bei den anderen kardiovaskulären Komorbiditäten zeigen sich hoch signifikante Unterschiede.

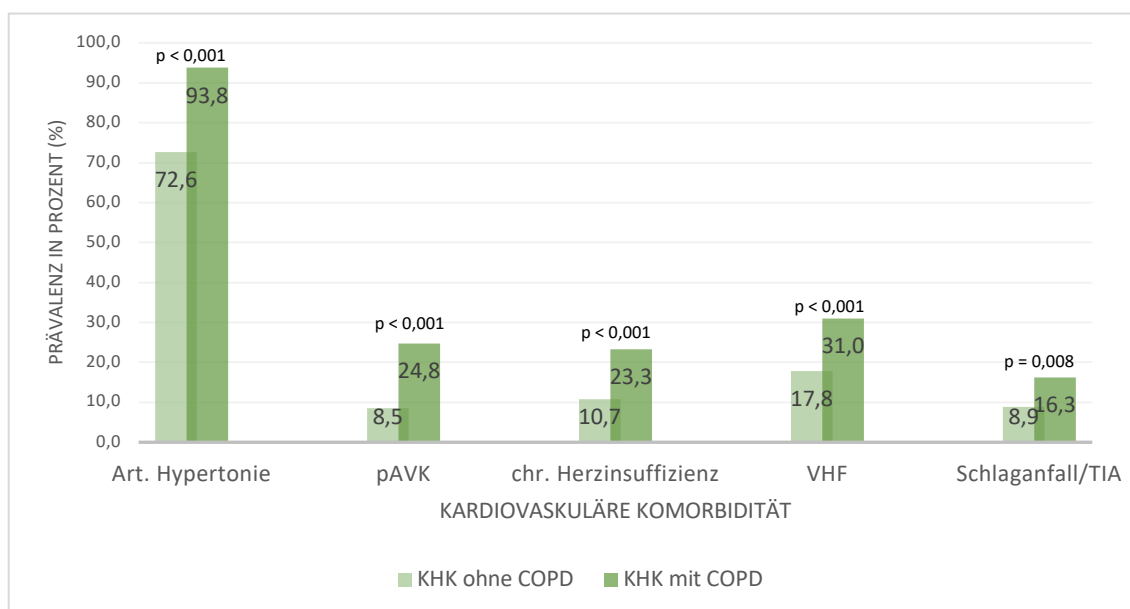


Abb. 66 Prävalenzen der einzelnen kardiovaskulären Komorbiditäten der KHK-Patienten mit und ohne COPD

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist fast dreimal so häufig bei KHK-Patienten mit COPD als ohne (24,8% vs. 8,5%; $p < 0,001$). Mit einer mehr als doppelt so hohen Prävalenz tritt die chronische Herzinsuffizienz bei der Patientengruppe mit COPD auf (23,3% vs. 10,7%; $p < 0,001$). Das Vorhofflimmern (VHF), was nach der arteriellen Hypertonie am zweithäufigsten in beiden Gruppen auftritt, hat ebenfalls eine deutlich höhere Prävalenz in der KHK-Patientengruppe mit COPD als in der ohne (31,0% vs. 17,8%; $p < 0,001$). Bei 16,3% der KHK-Patienten mit COPD konnte den Nebendiagnosen ein stattgehabter Schlaganfall oder eine stattgehabte transitorisch ischämische Attacke (TIA) entnommen werden. Damit ist die Prävalenz gegenüber der Gruppe ohne begleitender COPD fast doppelt so hoch (8,9%; $p = 0,008$).

Vergleich der Mortalität

Die Krankenhausmortalitätsrate auf alle KHK-Patienten bezogen, lag bei 7,2%. Beim Vergleich der KHK-Patienten ohne COPD mit denen, die konkomitierend eine COPD haben, ergeben sich deutliche Unterschiede in Bezug auf die Mortalität (siehe Abb. 67). KHK-Patienten mit COPD weisen mit 13,2% eine signifikant höhere Mortalitätsrate auf als KHK-Patienten ohne eine COPD (6,4%; $p = 0,006$).

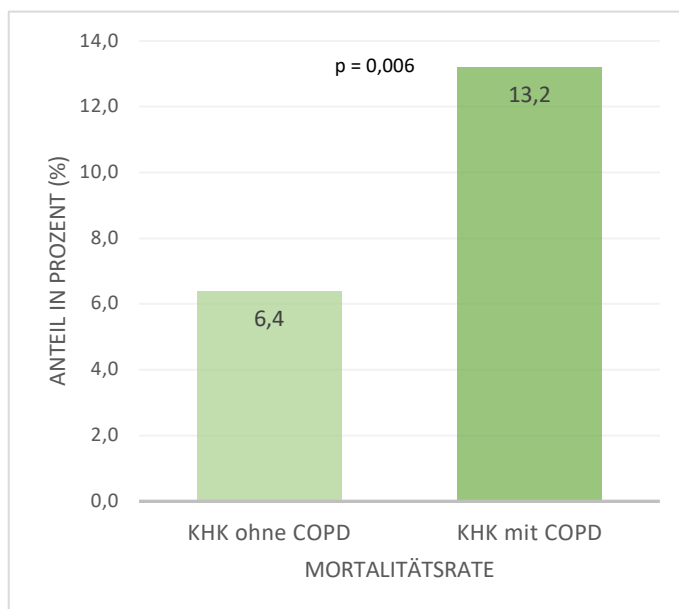


Abb. 67 Krankenhausmortalitätsrate der KHK-Patienten mit und ohne COPD; $p = 0,006$

Von den 17 KHK-Patienten mit COPD, die im Untersuchungszeitraum verstarben, erlagen immerhin 11 Patienten (64,7%) kardialen Todesursachen. Das ist ein deutlicher Unterschied zu den KHK-Patienten

ohne COPD, die nur in 37,3% der Fälle an einer kardialen Ursache verstarben. KHK-Patienten ohne COPD starben häufiger an einer Sepsis (15,3%) oder einem Malignom (15,3%) (abgesehen vom Bronchialkarzinom) als an einer pulmonalen Genese (11,9%). Lag dahingegen eine COPD vor, starben die KHK-Patienten verhältnismäßig häufiger an pulmonalen Todesursachen (17,6%) (siehe Abb. 68). Die dargestellten Unterschiede zeigen jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,17$).

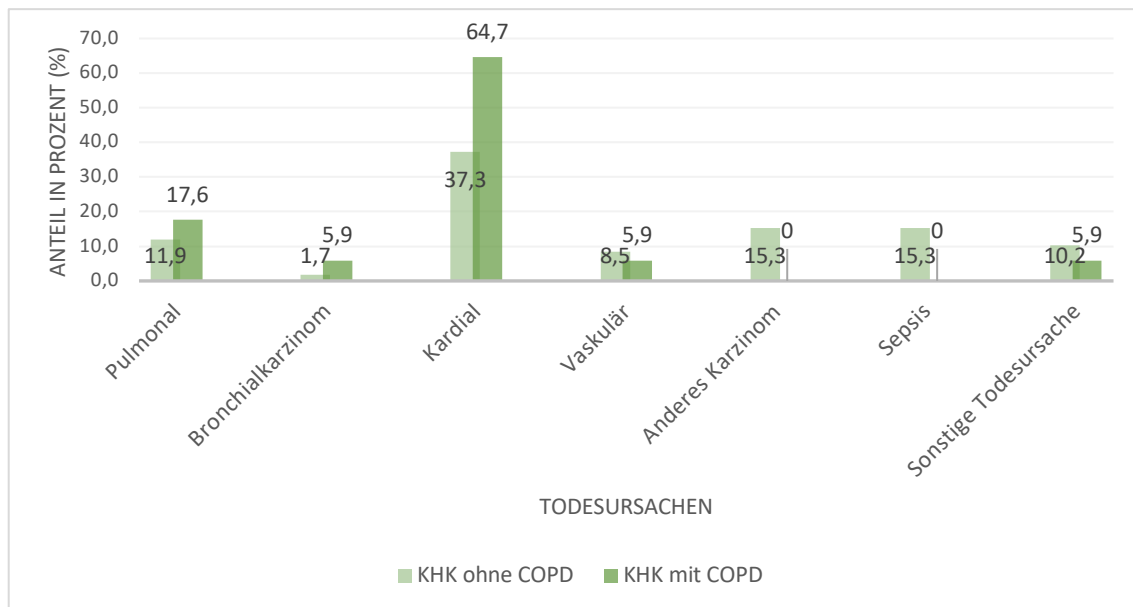


Abb. 68 Verteilung der Todesursachen der KHK-Patienten mit und ohne COPD; $p = 0,17$

5. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es die wechselseitige Beeinflussung und die Auswirkungen einer Komorbidität der KHK bei COPD zu untersuchen. Diese retrospektive Datenanalyse von COPD-beziehungsweise KHK-Patienten an der Asklepios Klinik Altona veranschaulicht die klinische Relevanz der Komorbidität und steht aufgrund der statistischen Signifikanz der erzielten Ergebnisse in Zusammenhang mit der bisherigen Literatur zu diesem Thema. Dabei wird anhand der erhobenen Daten und Ergebnissen deutlich, wie wichtig die Auseinandersetzung insbesondere mit kardiovaskulären Komorbiditäten bei COPD-Patienten ist.

In dieser Arbeit wiesen 433 (31,3%) von den insgesamt 1385 COPD-Patienten zusätzlich eine KHK als Komorbidität auf. Zählt man diejenigen Patienten dazu, bei denen im Verlauf des Beobachtungszeitraums eine KHK diagnostiziert wurde, steigt die Gesamtprävalenz auf 35,8% (496 Patienten). Dieser Anteil steht im Einklang mit den in der Literatur angegebenen Prävalenzen zur Komorbidität von COPD und KHK (siehe Tabelle 8). Die Prävalenz in dieser Arbeit ist jedoch zum Teil um ein Vielfaches höher als in vergleichbaren Studien. In Arbeiten mit ähnlicher Fragestellung lag die Prävalenz der KHK zwischen 8,9 – 64,0%. Die unterschiedlichen Prävalenzen aus elf verschiedenen Studien sind in Tabelle 8, welche bereits in der Einleitung dargestellt ist, aufgeführt. Dabei gibt der p-Wert das statistische Signifikanzniveau zwischen der COPD- und der Kontrollpopulation wieder. Die Arbeitsgruppe um *Divo et al.*, welche beispielsweise eine ähnlich große Studienpopulation betrachtete, wies bei 30,1% der 1659 COPD-Patienten eine KHK nach (118).

Die verschiedenen Prävalenzen ergeben sich am ehesten aus den Unterschieden in der Studienpopulation beziehungsweise dem -design sowie der gestellten Forschungsfrage.

In der zweiten untersuchten Patientenkohorte (n = 1.049), bei der die KHK die Hauptdiagnose darstellte, lag die Prävalenz der Komorbidität COPD bei 12,3%. Über den gesamten Beobachtungszeitraum stieg sie auf 14,8%. Die naheliegendste Erklärung für diese Diskrepanz (31,3% zu 12,3% bzw. 35,8% zu 14,8%) ergibt sich aus der Tatsache, dass die Mehrzahl der Patienten, welche sowohl an einer COPD und einer KHK litten und in der Asklepios Klinik Altona behandelt wurden, sich mit dem Leitsymptom Dyspnoe vorstellten. Dieses wurde in den meisten Fällen als akute Exazerbation der zugrundeliegenden COPD gewertet. Folglich wurde die Hauptdiagnose „COPD“ gestellt und die Patienten in dieser Arbeit der ersten Patientenkohorte zugewiesen. Zudem kann es sein, dass die Nebendiagnosen und Komorbiditäten bei den zumeist elektiv aufgenommenen KHK-Patienten mit kurzem Krankenhausaufenthalt nicht vollständig dokumentiert oder erfasst wurden.

Beide Kohorten eint dabei jedoch die signifikant höhere Anzahl an Komorbiditäten, verglichen mit den Patienten ohne begleitende KHK beziehungsweise COPD. Lag bei den COPD-Patienten eine KHK vor,

wiesen 39,8% fünf oder mehr Komorbiditäten auf. COPD-Patienten ohne KHK kamen hierbei auf nur 9,1%. Ein ähnliches Verhältnis zeigte sich bei den KHK-Patienten mit COPD (26,3%) versus ohne COPD (8,1%). Besonders deutlich wird die Relevanz der Komorbiditäten, wenn man die kardiovaskulären Begleiterkrankungen betrachtet. Litten COPD-Patienten an einer KHK, lagen in 52,9% mindestens drei weitere kardiovaskuläre Komorbiditäten vor – verglichen mit nur 7,3%, wenn keine KHK vorlag. Bei den KHK-Patienten war der Unterschied zwischen den Subgruppen ähnlich (mit COPD: 62,0%; ohne COPD: 8,0%).

Die erhöhte Anzahl an Komorbiditäten und insbesondere kardiovaskulären Komorbiditäten in dieser Arbeit steht im Einklang mit vorherigen Studien. Unter anderem wiesen *Müllerova et al.*, *Putchá et al.* und *Rabe et al.* in ihren Studien auf das vermehrte Auftreten von Komorbiditäten hin (120,173,174).

Nicht nur die Morbidität, sondern auch die Mortalität ist in beiden Patientenkohorten deutlich erhöht. COPD-Patienten mit KHK wiesen eine Mortalitätsrate von 24,0% auf, während die Gruppe ohne begleitende KHK bei 16,4% lag. Betrachtet man die zweite Patientengruppe mit der KHK als Hauptdiagnose zeigt sich ein ähnliches Verhältnis (13,2% vs. 6,4%), wenn sowohl eine KHK als auch eine COPD zugrunde liegt.

Diese Ergebnisse decken sich ebenfalls mit Daten aus der Literatur. So beschreiben unter anderem *Curkendall et al.* sowie *Sibila et al.* eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei COPD-Patienten (121,129). Dass mit der zunehmenden Anzahl an kardiovaskulären Begleiterkrankungen bei COPD-Patienten mit KHK auch die kardiovaskuläre Mortalität bzw. das Risiko eines kardiovaskulären Tods steigt, ist schlüssig. Es liegen jedoch auch Daten aus Follow-Up-Studien vor, welche die COPD als einen unabhängigen Risikofaktor einer kardialen bzw. kardiovaskulären Mortalität bei KHK-Patienten beschreiben. Dabei ist nicht nur das unmittelbare periinterventionelle Risiko bei COPD-Patienten, welche sich einer PCI oder CABG unterziehen, erhöht, sondern auch die mittel- bis langfristige Mortalität (135,175–177). *Berger et al.* untersuchten 4.284 KHK-Patienten, welche eine PCI erhielten. Bei den KHK-Patienten mit einer begleitenden COPD lag nach einem dreijährigen Follow-Up die Mortalität bei 21% gegenüber 9%, wenn keine COPD vorlag (136). Selbst ein Jahr nach durchgeführter PCI war die Mortalitätsrate bei komorbider COPD 30% und die Revaskularisationsrate 20% höher, verglichen mit den KHK-Patienten ohne COPD (134).

Bei sowohl den COPD-Patienten mit (41,3%) als auch ohne eine KHK (54,5%) war eine pulmonale Genese die häufigste Todesursache. Obwohl COPD-Patienten mit einer KHK im Vergleich knapp doppelt so oft einer kardialen Todesursache erlagen (21,2% versus 10,9%), war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p < 0,19$). In der zweiten Gruppe, der KHK-Patienten, waren kardiale Todesursachen sowohl bei Patienten mit einer begleitenden COPD (64,7%) als auch ohne diese Komorbidität (37,2%) am häufigsten, wobei es auch hier keine statistische Signifikanz gab ($p < 0,17$).

Auch ohne Signifikanz lässt sich eine Tendenz erkennen, in der beim Vorliegen beider Krankheitsentitäten die kardiale beziehungsweise kardiovaskuläre Mortalität erhöht ist. In einer kleinen Studie mit 43 COPD-Patienten, die mit einer akuten Exazerbation innerhalb von 24 Stunden nach stationärer Aufnahme verstarben und obduziert wurden, war eine akute Herzinsuffizienz in den meisten Fällen die Todesursache (178). Daten aus Autopsien lagen in dieser Arbeit jedoch zum Vergleich nicht vor.

In der ersten Patientenkohorte wurden die COPD-Patienten mit KHK häufiger dem Schweregrad IV nach der GOLD-Klassifikation zugeordnet (25,9%). In der zweiten Patientengruppe, in der die KHK als Hauptdiagnose definiert wurde, lag der Anteil an KHK-Patienten mit COPD bei 15,5% im Stadium IV und bei 28,4% im Stadium II. Dieser Unterschied ist wohl am ehesten auf die Aufnahmegründe zurückzuführen. Während die COPD-Patienten mit begleitender KHK am häufigsten mit einer akuten Exazerbation aufgenommen wurden (97,2%), führte bei den KHK-Patienten mit COPD eine elektive Aufnahme zur stationären Behandlung (66,7%). Patienten, welche für eine elektive Aufnahme in Frage kommen, haben meist einen besseren Allgemeinzustand als diejenigen, welche sich notfallmäßig z.B. mit einer akuten respiratorischen Verschlechterung vorstellen müssen. Demnach wurden wohl mehr Patienten mit einer KHK und einer COPD in einem niedrigeren GOLD-Stadium erfasst und folglich in dieser Arbeit aufgenommen.

Die COPD-Patienten ohne KHK waren jedoch ebenfalls häufiger dem Schweregrad IV zuzuordnen (29,0%). Der Unterschied war dabei allerdings nicht statistisch signifikant ($p < 0,28$). Zudem ist zu vermerken, dass bei den COPD-Patienten mit und ohne KHK bei etwa einem Drittel und bei den KHK-Patienten sogar bei $> 40\%$ keine Angabe zum Schweregrad gemacht wurde. In der Literatur liegen diesbezüglich einige Daten vor. In der Arbeit um *Mota et al.* litten 48,1% der untersuchten KHK-Patienten an einer COPD und konnten dabei häufiger den Schweregraden III-IV zugeordnet werden. Zudem war dabei die Ausprägung und das Ausmaß der koronaren Läsionen und Plaques höher, je schwerer das COPD-Stadium war (179). *Curkendall et al.* beschreiben eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie insbesondere das Auftreten einer KHK, wenn bei den COPD-Patienten ein höherer Schweregrad nachgewiesen wurde (125). *Lee et al.* wiesen ebenfalls auf die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei höheren GOLD-Stadien hin, auch wenn das Auftreten einer KHK dabei nicht explizit genannt wurde (180).

Obwohl in dieser Arbeit KHK-Patienten mit einer begleitenden COPD eher an einer Dreifäß-KHK litten, waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant ($p < 0,57$). Dennoch lässt sich daraus die fortschreitende Schwere der Komorbidität erkennen.

Bei *de Lucas-Ramos et al.* war das Auftreten einer ischämischen Herzerkrankung signifikant häufiger im GOLD Stadium IV als im Stadium III (16,0% vs. 8,3%, $p < 0,028$). Dabei konnte in einer multivariaten

Analyse, adjustiert auf die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie, die COPD als unabhängigen Risikofaktor einer KHK identifiziert werden (122). Es liegen ebenfalls Daten zu einem steigenden Ausmaß der KHK bzw. der koronaren Atherosklerose und/oder koronaren Kalzifikation bei höheren COPD-Stadien vor (179,181). In beiden genannten Studien stellte sich die COPD als einen unabhängigen prädiktiven Faktor für die Schwere der KHK heraus.

Eine pathophysiologische Erklärung dafür könnte wie folgt lauten: Inhalative Noxen, wie der Tabakrauch, führen über den oxidativen Stress und die lokale Entzündungsreaktion zur Manifestation der COPD. Gleichzeitig begünstigt der oxidative Stress die endotheliale Dysfunktion – die Schlüsselrolle in der Atherosklerose. Die COPD, welche eher als eine systemische als eine lokale Erkrankung verstanden wird, führt über Inflammationsmediatoren und damit der systemischen Inflammation zum Progress der endothelialen Dysfunktion mit Ausbildung der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen und folglich der Manifestation der koronaren Herzkrankheit. Natürlich tragen die Dyslipidämie und arterielle Hypertonie dabei auch eine entscheidende Rolle. Letztere wird jedoch durch die autonome Dysregulation und damit gesteigerte Sympathikusaktivität sowie durch die arterielle Steifheit, wie sie bei der COPD zu finden sind, zusätzlich verstärkt. Entscheidend bleiben dabei demnach die konsequente Reduktion sowie Vermeidung sämtlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren.

In einer weiteren großangelegten Studie aus Japan mit 9.877 KHK-Patienten und nach einem dreijährigen Follow-Up kam die Arbeitsgruppe um *Nishiyama et al.* zu dem Ergebnis, dass sowohl in einer uni- als auch multivariaten Analyse eine COPD ebenfalls als einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre und kardiale Mortalität sowie erhöhte Gesamtmortalität angesehen werden kann (135). *Komaru et al.* konnte dazu eine signifikante Assoziation zwischen einer reduzierten FEV1 (< 80%) und dem Auftreten eines akuten Koronarsyndroms in der Vergangenheit bei KHK-Patienten nachweisen. Dabei galt die Atemwegsobstruktion als unabhängiger koronarer Risikofaktor (182). In einer Fall-Kontroll-Studie um *Fisk et al.* wiesen COPD-Patienten, gemessen an der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und Dicke der Karotis-Intima-Media, eine deutlich erhöhte arterielle Steifheit und eine subklinische Atherosklerose auf. Adjustiert auf die herkömmlichen kardialen Risikofaktoren ließ sich auch hier die COPD als einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor isolieren (183).

Nun konnten in dieser Arbeit keine Informationen über die arterielle Steifheit bei COPD-Patienten erhoben werden. Allerdings bringen die Erkenntnisse aus den Befunden der Koronarangiographien sowie der Laboruntersuchungen interessante Aspekte hervor.

In der Gruppe der COPD-Patienten erhielten 97 Patienten (7,0%) während des stationären Aufenthalts eine Koronarangiographie. Bei 59 dieser Patienten (60,8%) wurde eine bis dahin nicht bekannte

stenosierende KHK diagnostiziert. Zusätzlich ließ sich bei zehn Patienten eine diffuse Koronarsklerose nachweisen. Die BEETHOVEN-Studie liefert ähnliche Daten. Dazu untersuchten *Pizzaro et al.* in ihrer Arbeit 88 Patienten, die sich mit einer akuten Exazerbation einer COPD im Krankenhaus vorstellten und alle bei erhöhten Troponinwerten während des stationären Aufenthaltes eine Koronarangiographie erhielten. Bei 67,0% der COPD-Patienten konnte eine KHK erstdiagnostiziert werden und bei 38,6% waren die Koronarstenosen sogar interventionsbedürftig (184). Obwohl die Anzahl der untersuchten Patienten in dieser Arbeit und in der von *Pizzaro et al.* recht gering ist, lässt sich ein diagnostischer Ansatz darstellen.

Vor der Indikation zur invasiven Diagnostik stehen jedoch nicht-invasive Untersuchungen im Vordergrund – allen voran die Labordiagnostik.

Das C-reaktive Protein (CRP), als einer der Marker der systemischen Inflammation, ist bei einer akuten Exazerbation – vor allem der Infekt-getriggerten und Pneumonie-bedingten AECOPD – erhöht. Es lässt sich vermehrt in atheromatösen Plaques nachweisen und ist an der Atherogenese beteiligt (158). Neben diesem pathophysiologischen Mechanismus kann der systemische Entzündungsprozess über die, eingangs bereits erläuterte, arterielle Steifheit und den oxidativen Stress die endotheliale Dysfunktion begünstigen, welche eine der Schlüsselrollen der Atherosklerose ist. Dies kann konsekutiv zur myokardialen Schädigung führen.

Als Ausdruck der myokardialen Ischämie dienen in der laborchemischen Diagnostik hoch-sensitive Troponin-Assays. Es liegen zahlreiche Daten dazu vor, dass erhöhte Troponin-I oder -T-Werte während einer AECOPD mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert sind (185–187). Zusätzlich werden in einigen Studien die kardialen Troponin-Erhöhen bei einer AECOPD sogar unabhängig vom Schweregrad oder kardiovaskulärem Risikoprofil als Prädiktor für eine erhöhte Mortalität beschrieben (188–191).

Wie man erwarten würde, waren die Troponin-I- und Troponin-I-hs-Werte bei den COPD-Patienten mit konkomitierender KHK signifikant höher als bei der Gruppe ohne KHK.

Ferner gab es in dieser Arbeit jedoch auch 116 COPD-Patienten (8,4%) mit erhöhten Troponin-I-Werten, bei denen keine KHK bekannt war und während des Untersuchungszeitraums keine KHK diagnostiziert wurde. Zum letzten Punkt muss gesagt werden, dass auch nur 7,0% aller COPD-Patienten überhaupt einer Koronarangiographie zugeführt wurden. Bei diesen 116 Patienten wurde somit keine Indikation einer invasiven Diagnostik gesehen. Passend zu der, in der Literatur beschriebenen, Korrelation zwischen erhöhten Troponin-Werten und einer erhöhten Morbidität und Mortalität waren diese 116 COPD-Patienten eher über 81 Jahre alt, eher dem GOLD-Stadium IV und eher der Gruppe der Verstorbenen zuzuordnen. Es könnte also sein, dass man in manchen Fällen aufgrund einer

vorliegenden Patientenverfügung oder eines mutmaßlichen oder geäußerten Willen des Patienten bewusst auf invasive Behandlungsmaßnahmen verzichtet hat.

Um einen geeigneten diagnostischen Algorithmus zu wählen, müssen die Differentialdiagnosen der Troponin-Erhöhung bei einer AECOPD betrachtet werden. Dazu zählen neben dem „klassischen“ Myokardinfarkt Typ 1, bei dem es durch die endotheliale Dysfunktion und proinflammatorische sowie thrombogene Prozesse zur koronaren Okklusion kommt, der Hypoxie-bedingte Myokardinfarkt Typ 2 und die links- sowie rechtsventrikuläre Dysfunktion. Letzteres wird durch die Hypoxie-getriggerte Vasokonstriktion sowie akuter pulmonalarterieller Embolisation mit Ausbildung der pulmonalen Hypertonie charakterisiert. Während der AECOPD kann es über die Tachykardie, arterielle Hypertonie, dynamische Hyperinflation und erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit zur myokardialen Hypoxie und zur Manifestation des Myokardinfarkts Typ 2 und/oder der akuten Linksherzinsuffizienz kommen (168).

Die Indikation zur Koronarangiographie richtet sich vorrangig nach der Befundkonstellation aus klinischen Symptomen und elektro- sowie echokardiographischen Veränderungen. Sollten Patienten mit einer AECOPD und einer Troponin-Erhöhung neben dem Leitsymptom Dyspnoe auch über pektanginöse Beschwerden klagen und ST-Strecken-Hebungen oder einen neu aufgetretenen Linksschenkelblock im EKG aufweisen (STE-ACS), steht klassischerweise die Indikation zur Koronarangiographie innerhalb von 2h. Bei ST-Strecken-Senkungen und/oder beim echokardiographischen Nachweis von Hypokinesien (NSTEMI-ACS) sollte eine Koronarangiographie innerhalb von max. 2-72h erfolgen. Auf eine invasive Diagnostik kann somit bei fehlenden AP-Beschwerden und unauffälligen elektro- und echokardiographischen Befunden auch bei erhöhten Troponin-Werten zunächst verzichtet werden (192). In diesen Fällen kann die Durchführung einer koronaren CT-Angiographie - wenn verfügbar - erwogen werden (193).

Neben diesen Differentialdiagnosen der Troponin-Erhöhung bei einer AECOPD scheint die systemische Inflammation eine wichtige Rolle während einer Exazerbation zu spielen (194). Die genauen Mechanismen und Ursachen der Troponinämie während einer Exazerbation bleiben jedoch ungeklärt. Selbst eine umfassende systematische Übersichtsarbeit findet keine ausreichenden Erklärungen dafür (195). Hier erscheinen prospektive Studien mit ebendieser Fragestellung, insbesondere in Kenntnis der erhöhten Mortalität und Morbidität dieser Patienten, sinnvoll.

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Beurteilung der Komorbidität von COPD und KHK ist die Identifizierung von Risikopatienten – d.h. Patienten mit beiden Krankheitsentitäten und einer deutlich erhöhten Mortalität. Hierzu hat diese Arbeit einige Ergebnisse geliefert. Wie oben bereits beschrieben, weisen COPD-Patienten mit KHK insbesondere im höheren Alter und in höheren GOLD-Stadien eine höhere Mortalität auf. Das männliche Geschlecht stellt einen weiteren Risikofaktor dar. Bei männlichen COPD-Patienten liegt deutlich häufiger eine KHK vor als bei weiblichen COPD-Patienten

(196,197). In dieser Arbeit waren ebenfalls signifikant häufiger COPD-Patienten mit KHK dem männlichen Geschlecht zuzuordnen (61,4% versus 38,6%). Untersucht man nun die COPD-Patienten mit KHK und einer Troponin-Erhöhung fällt auf, dass männliche Patienten signifikant höhere Troponin-Werte als Frauen aufweisen. Dieses Ergebnis deckt sich mit Daten aus der Literatur (198,199).

Eine Erklärung für die erhöhte Prävalenz der KHK bei männlichen COPD-Patienten könnte die pulmonale Diffusionskapazität liefern. Eine reduzierte Diffusionskapazität (diffusion capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO) wies überwiegend bei männlichen COPD-Patienten auf eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität hin (197,200). Dahinter könnte die reduzierte Oxygenierung myokardialen Gewebes stecken.

Es liegen jedoch auch Daten darüber vor, dass die Diagnosestellung einer KHK bei Frauen im Vergleich zu Männern circa ein Jahrzehnt später erfolgt. Dann werden ähnlich hohe Troponin-Werte erreicht (201). Hierbei könnten die weiblichen Geschlechtshormone, Östrogen und Progesteron, eine Rolle spielen. Mit dem Beginn der Menopause nimmt die Produktion dieser Hormone allmählich ab. Auch wenn die Datenlage hierbei teilweise kontrovers ist, liegen Daten zu den anti-atherosklerotischen Eigenschaften der beiden Hormone vor (202).

Eine weitere interessante Erkenntnis konnte zum Raucherstatus erhoben werden. Lag bei den COPD-Patienten zusätzlich eine KHK vor, war die Patientengruppe eher den „Ex-Rauchern“ zuzuordnen. Die Dominanz der aktiven Raucher stellten hingegen die COPD-Patienten ohne KHK dar. Möglicherweise haben Patienten aus der Gruppe der aktiven Raucher deutlich weniger Packungsjahre als die Ex-Raucher und somit „noch“ keine KHK entwickelt. Da in dieser Arbeit keine Angabe über die Packungsjahre der Patienten erhoben werden konnte, bleibt dies jedoch nur eine Spekulation. Ungeachtet dessen sollte sowohl bei der KHK als auch bei der COPD der Nikotinverzicht die oberste Priorität sein (94,203,204).

In dieser Arbeit erhielten nur 73,6% der COPD-Patienten mit KHK eine Therapie mit ASS und/oder einem ADP-Hemmer und nur 53,5% dieser Patienten eine lipidsenkende Therapie mit einem Statin. Auch wenn man die gegebenenfalls unzureichende Dokumentation in der Aufnahme- oder Entlassungsmedikation bei diesen Prozentzahlen nicht vernachlässigen darf, decken sich die Ergebnisse mit Daten aus der Literatur. Wie *Enriquez et al.* in ihrer Arbeit feststellten, erhalten Patienten mit einer COPD und KHK entgegen der Klasse-IA-Empfehlung der Leitlinie seltener eine medikamentöse Therapie mit ASS, einem Statin oder einem Betablocker (134).

Da die Daten zur Medikation in dieser Arbeit limitiert sind und die einzelnen antihypertensiven Medikamente, inklusive der Betablocker, unter der „antihypertensiven Therapie“ zusammengefasst wurden, können keine hinreichenden Rückschlüsse auf den Einsatz von Betablockern bei COPD-

Patienten mit und ohne KHK gezogen werden. 91,0% der COPD-Patienten mit KHK erhielten eine antihypertensive Therapie, wohingegen es bei der Gruppe ohne KHK immerhin 69,6% waren. Bei wie vielen COPD-Patienten tatsächlich ein Betablocker zum Einsatz kam, ist nicht dokumentiert. In der Praxis herrscht trotz zahlreicher befürwortender Studien über den positiven Nutzen von Betablockern bei COPD-Patienten Unsicherheit beim Einsatz dieser Medikamente. In einer Metaanalyse von 15 Kohortenstudien kamen *Du et al.* zu dem Ergebnis, dass Betablocker nicht nur die Gesamtmortalität, sondern auch das Risiko einer Exazerbation einer COPD reduzieren (205). Diese Ergebnisse decken sich mit ähnlichen Studien, welche eine Risikoreduktion einer Exazerbation und der Mortalität bei COPD-Patienten mit einer KHK unter Einsatz von Betablockern beobachteten (206,207). Dabei werden insbesondere kardioselektive Betablocker (z.B. Metoprolol oder Bisoprolol) während akuten Exazerbationen gut toleriert (208).

Neben den zahlreichen signifikanten Ergebnissen, die sich aus den Daten dieser Arbeit gewinnen lassen, müssen auch die Limitationen betrachtet werden. Die untersuchten Patientendaten sind monozentrisch gesammelt und stammen aus nur einer norddeutschen Klinik. Multizentrische Studiendesigns erreichen mit der größeren Menge an Patientendaten aus verschiedenen Regionen eine entsprechend größere Aussagekraft. Zudem erfolgte die Erfassung der Patientendaten in dieser Arbeit retrospektiv aus elektronischen Arztbriefen und nach Auflistung der ICD-Codes. Demnach musste von einer Vollständigkeit der Dokumentation und Korrektheit der Kodierung ausgegangen werden. Die Aussagekraft über die Auswirkungen der Komorbidität bei milder COPD und KHK wird durch den Umstand verringert, dass deutlich weniger Patienten im GOLD-Stadium I stationär aufgenommen wurden. Insbesondere diesen Patientengruppen sollte in Hinblick auf eine rechtzeitige Reduktion der Krankheitsprogression gesondertes Interesse geschenkt werden.

Zudem dienen die Daten aus dieser Arbeit lediglich als ein Querschnitt. Informationen über die Krankheitsverläufe oder über die Wechselwirkungen der Komorbidität nach langjährigem gemeinsamem Vorliegen beider Erkrankungen lassen sich nicht ermitteln. Insbesondere den Einfluss der COPD als unabhängigen Risikofaktor der KHK im Vergleich zu den herkömmlichen Risikofaktoren, durch zum Beispiel einer multiplen logistischen Regressionsanalyse – wie sie bei Längsschnittstudien anwendbar ist, ließ sich bei dieser Arbeit nicht durchführen.

Trotz dieser Limitationen leisten die Erkenntnisse aus dieser Arbeit einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der Wechselwirkungen zwischen der COPD und der KHK und schaffen Ansätze für prospektive Studien. Diese beiden chronisch verlaufenden Krankheitsentitäten werden die weltweiten Gesundheitssysteme auch in Zukunft weiter belasten, sodass neben einem hinreichenden Verständnis der Komorbidität eine konsequente Reduktion der Krankheitsprogression sowie optimierte medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten essenziell sind.

6. Zusammenfassung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und die koronare Herzkrankheit (KHK) zählen zu den weltweit häufigsten Todesursachen. Die steigenden Prävalenzen beider Krankheitsentitäten werden künftig die weltweiten Gesundheitssysteme zunehmend belasten. Insbesondere kardiovaskuläre Komorbiditäten führen bei der COPD zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Nach der arteriellen Hypertonie ist die KHK die häufigste kardiovaskuläre Komorbidität. Zu den pathogenetischen Zusammenhängen dieser Komorbidität zählen neben gemeinsamen Risikofaktoren, wie inhalative Noxen, insbesondere die systemische Inflammation.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die wechselseitige Beeinflussung der koronaren Herzkrankheit und der chronisch obstruktive Lungenerkrankung zu untersuchen und die Auswirkungen dieser Komorbidität darzustellen. Dazu wurden mittels einer retrospektiven Analyse Patientendaten aus der Asklepios Klinik Altona in Hamburg in dem Zeitraum von 2011 bis 2016 insgesamt 1.385 COPD- und 1.049 KHK-Patienten untersucht. Die erhobenen Daten wurden statistisch ausgewertet und die umfangreichen Ergebnisse anhand der Fachliteratur diskutiert.

Zu den wesentlichen Ergebnissen dieser Arbeit zählen neben der hohen Prävalenz der KHK bei COPD eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität, welche sich aus dieser Komorbidität ergibt. Die Prävalenz der KHK bei COPD-Patienten stellt mit 35,8% nach der arteriellen Hypertonie die häufigste Komorbidität dar. Leiden COPD-Patienten zusätzlich an einer KHK weisen diese Patienten signifikant mehr Komorbiditäten auf. Insbesondere kardiovaskuläre Komorbiditäten sind dabei häufiger nachzuweisen. Bei den untersuchten Patientenkohorten war nicht nur die Morbidität, sondern auch die Mortalität wesentlich erhöht. Dabei gingen vor allem das männliche Geschlecht, ein hohes Alter und ein fortgeschrittenes GOLD-Stadium mit einer signifikant erhöhten Mortalität einher. Die pathogenetischen Mechanismen bei der COPD können über zahlreiche Vorgänge – von lokalen und systemischen Inflamationsprozessen und oxidativem Stress bis hin zu autonomer Dysregulation und arterieller Steifheit zur endothelialen Dysfunktion – zur Manifestation einer KHK reichen. Insbesondere während einer akuten Exazerbation der COPD kann es zu einer myokardialen Hypoxie und folglich zu einem Myokardinfarkt Typ 2 kommen. Als ein wichtiges Diagnostikum bei der Betrachtung dieser Komorbidität kann die laborchemische Bestimmung von Troponin-I-hs während einer akuten Exazerbation einer COPD erste Hinweise auf ein gemeinsames Vorliegen beider Krankheitsentitäten gewähren. Anhand der Serumspiegel sollte dann ein weiterführendes nicht-invasives und ggf. invasives Vorgehen gewählt werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern aussagekräftige Erkenntnisse über die Komorbidität der KHK bei COPD-Patienten. Durch das retrospektive und monozentrische Studiendesign ergeben sich einige Limitationen. Diese Arbeit kann jedoch als Grundlage für prospektive Studien mit gezielten Fragestellungen zu dieser Komorbidität dienen.

Abstract

The chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and coronary heart disease (CHD) are among the most common causes of death worldwide. The increasing prevalence of both diseases will increasingly burden global healthcare systems in the future. Particularly, cardiovascular comorbidities lead to increased morbidity and mortality in COPD. After arterial hypertension, CHD is the most common cardiovascular comorbidity. Pathogenetic connections of this comorbidity include not only common risk factors such as inhalative noxes but also systemic inflammation.

The aim of this study was to investigate the mutual influence of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease and to illustrate the effects of this comorbidity. A total of 1,385 COPD and 1,049 CHD patients were examined through a retrospective analysis of patient data from Asklepios Klinik Altona in Hamburg between 2011 and 2016. The collected data were statistically analyzed, and the extensive results were discussed based on the literature.

Key findings of this study include the high prevalence of CHD in COPD and a significantly increased morbidity and mortality resulting from this comorbidity. The prevalence of CHD in COPD patients is 35.8%. Following arterial hypertension, it represents the most common comorbidity. COPD patients with CHD exhibit significantly more comorbidities. Particularly, cardiovascular comorbidities are more frequently observed. In the studied patient cohorts, not only morbidity but also mortality was significantly increased, especially in males, older individuals, and those with advanced GOLD stages. The pathogenetic mechanisms in COPD can lead to the manifestation of CHD through various processes, ranging from local and systemic inflammation processes as well as oxidative stress, autonomic dysregulation and arterial stiffness causing endothelial dysfunction. Especially during an acute COPD exacerbation, myocardial hypoxia can lead to a type 2 myocardial infarction.

A crucial diagnostic tool in assessing this comorbidity is the laboratory determination of high-sensitivity troponin-I during an acute COPD exacerbation, providing initial clues to the coexistence of both diseases. Based on serum levels, further non-invasive and potentially invasive approaches should be considered. The results of this study provide valuable insights into the comorbidity of CHD in COPD patients. While there are limitations due to the retrospective and monocentric study design, this work can serve as a basis for prospective studies with targeted questions on this comorbidity.

7. Literaturverzeichnis

1. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, Frith P, Chen R, Mortimer K, u. a. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. :12.
2. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, u. a. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev.* 1. Dezember 2013;22(130):454–75.
3. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 1. Mai 2008;5(4):549–55.
4. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, u. a. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* November 2018;392(10159):1736–88.
5. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy For Diagnosis, Management And Prevention Of Chronic Obstructive Lung Disease Report 2020, 2020
6. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criée CP, Ewig S, Godnic-Cvar J, u. a. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD): herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. und der Deutschen Atemwegsliga e. V., unter Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie.* April 2018;72(04):253–308.
7. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet.* Mai 1997;349(9064):1498–504.
8. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, u. a. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* September 2017;5(9):691–706.
9. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 1. September 2006;28(3):523–32.
10. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, u. a. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *The Lancet.* September 2007;370(9589):741–50.
11. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist A, u. a. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* Dezember 2008;133(50):2609–14.
12. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, u. a. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* Mai 2018;Volume 13:1507–14.
13. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *The Lancet.* September 2007;370(9589):765–73.
14. Ehteshami-Afshar S, FitzGerald JM, Doyle-Waters MM, Sadatsafavi M. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1. Januar 2016;20(1):11–23.
15. Forey BA, Thornton AJ, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. *BMC Pulm Med* [Internet]. Dezember 2011 [zitiert 8. Februar 2019];11(1). Verfügbar unter:

<https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-11-36>

16. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 1. November 2006;61(11):935–9.
17. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, u. a. An Official American Thoracic Society Public Policy Statement: Novel Risk Factors and the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. September 2010;182(5):693–718.
18. Lindberg A, Eriksson B, Larsson LG, Rönmark E, Sandström T, Lundbäck B. Seven-Year Cumulative Incidence of COPD in an Age-Stratified General Population Sample. *Chest*. April 2006;129(4):879–85.
19. Vijayan VK. Chronic obstructive pulmonary disease. *INDIAN J MED RES*. 2013;19.
20. Ko FWS, Hui DSC. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: Air pollution and COPD. *Respirology*. April 2012;17(3):395–401.
21. Kan H, Heiss G, Rose KM, Whitsel E, Lurmann F, London SJ. Traffic exposure and lung function in adults: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Thorax*. 1. Oktober 2007;62(10):873–9.
22. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Balmes J, u. a. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax*. 3. Oktober 2008;64(1):6–12.
23. Tudor RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 1. August 2012;122(8):2749–55.
24. Gooptu B, Ekeowa UI, Lomas DA. Mechanisms of emphysema in 1-antitrypsin deficiency: molecular and cellular insights. *Eur Respir J*. 1. August 2009;34(2):475–88.
25. Chapman KR, Chorostowska-Wynimko J, Koczulla AR, Ferrarotti I, McElvaney NG. Alpha 1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. Januar 2018;Volume 13:419–32.
26. Soler Artigas M, Wain LV, Repapi E, Obeidat M, Sayers I, Burton PR, u. a. Effect of Five Genetic Variants Associated with Lung Function on the Risk of Chronic Obstructive Lung Disease, and Their Joint Effects on Lung Function. *Am J Respir Crit Care Med*. Oktober 2011;184(7):786–95.
27. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, u. a. A Genome-Wide Association Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Identification of Two Major Susceptibility Loci. McCarthy MI, Herausgeber. *PLoS Genet*. 20. März 2009;5(3):e1000421.
28. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet*. Januar 2019;95(1):53–62.
29. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, Soto-Quiros ME, Avila L, Lasky-Su J, u. a. *MMP12*, Lung Function, and COPD in High-Risk Populations. *N Engl J Med*. 31. Dezember 2009;361(27):2599–608.
30. McCLOSKEY SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Have a Significant Risk of Airflow Obstruction. 2001;164:6.
31. Vogelmeier C, Koczulla R, Fehrenbach H, Bals R. Pathogenese der COPD. *Internist*. September 2006;47(9):885–94.
32. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, u. a. Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype. de Torres JP, Herausgeber. *PLoS ONE*. 18. Mai 2012;7(5):e37483.

33. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory Biomarkers and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. November 2012;186(10):982–8.
34. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. Juli 2016;138(1):16–27.
35. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM, u. a. Decreased Histone Deacetylase Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 12. Mai 2005;352(19):1967–76.
36. Mercado N, Thimmulappa R, Thomas CMR, Fenwick PS, Chana KK, Donnelly LE, u. a. Decreased histone deacetylase 2 impairs Nrf2 activation by oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun*. März 2011;406(2):292–8.
37. Eriksson S. The Electrophoretic α 1-Globulin Pattern of Serum in α 1-Antitrypsin Deficiency AU - Laurell, Carl-Bertil. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 7. März 2013;10(sup1):3–8.
38. McGarry Houghton A. Endogenous Modifiers of Cigarette Smoke Exposure within the Lung. *Proc Am Thorac Soc*. Mai 2012;9(2):66–8.
39. Shapiro SD, Ingenito EP. The Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Advances in the Past 100 Years. *Am J Respir Cell Mol Biol*. Mai 2005;32(5):367–72.
40. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med*. Oktober 1994;150(4):1158–68.
41. Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. Februar 2012;95.
42. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*. 25. Juni 1977;1(6077):1645–8.
43. the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, u. a. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* [Internet]. Dezember 2010 [zitiert 7. März 2019];11(1). Verfügbar unter: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-11-122>
44. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy For Diagnosis, Management And Prevention Of Chronic Obstructive Lung Disease Report 2024. Januar 2024
45. Finch D, Pavord I, Jones P, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. Februar 2016;21.
46. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, u. a. Infections and Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severe Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Mai 2006;173(10):1114–21.
47. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1. März 2007;29(6):1224–38.
48. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries D j, Wedzicha J a. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. April 1999;13(4):844.
49. Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev*. 31. März 2018;27(147):170103.
50. Donaldson GC. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1. Oktober 2002;57(10):847–52.
51. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, Mueller A, Metzendorf N, Tashkin DP. Effect of a single

exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir Med.* Juli 2017;128:85–91.

52. Tzanakis Nikos N, Fotis P, Hillas G. Acute exacerbation of COPD: is it the „stroke of the lungs“? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* Juli 2016;Volume 11:1579–86.

53. Celli BR. Predictors of mortality in COPD. *Respir Med.* Juni 2010;104(6):773–9.

54. Qaseem A. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2. August 2011;155(3):179.

55. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med.* Juni 1997;155(6):1984–90.

56. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* März 1996;153(3):967–75.

57. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, u. a. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* Juni 2004;23(6):932–46.

58. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Airways Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 22. Juli 2002 [zitiert 6. April 2019]; Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001495>

59. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Airways Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 26. März 2014 [zitiert 28. März 2019]; Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010844.pub2>

60. Matera MG, Cazzola M. Muscarinic Receptor Antagonists. In: Page CP, Barnes PJ, Herausgeber. *Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD [Internet].* Cham: Springer International Publishing; 2016 [zitiert 28. März 2019]. S. 41–62. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/164_2016_68

61. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Beeh KM, Rabe KF, u. a. Preoperative and Postoperative Care. :3.

62. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJM, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: A 6-month study. *Respir Med.* November 2008;102(11):1511–20.

63. In Chronic Obstructive Pulmonary Disease, a Combination of Ipratropium and Albuterol Is More Effective Than Either Agent Alone: An 85-Day Multicenter Trial. *CHEST.* 1. Mai 1994;105(5):1411–9.

64. Boardman C, Chachi L, Gavrila A, Keenan CR, Perry MM, Xia YC, u. a. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther.* Dezember 2014;29(2):129–43.

65. Kim KC, Hisatsune A, Kim DJ, Miyata T. Pharmacology of Airway Goblet Cell Mucin Release. *J Pharmacol Sci.* 2003;92(4):301–7.

66. Barnes PJ. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* Mai 2010;120(2–3):76–85.

67. Ia Y. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. 2012;190.
68. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, New J, Gibson JM, McCorkindale S, u. a. Effectiveness of Fluticasone Furoate–Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med*. 29. September 2016;375(13):1253–60.
69. Worth H, Förster K, Eriksson G, Nihlén U, Peterson S, Magnussen H. Budesonide added to formoterol contributes to improved exercise tolerance in patients with COPD. *Respir Med*. Oktober 2010;104(10):1450–9.
70. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta₂-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Airways Group, Herausgeber. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 30. August 2013 [zitiert 13. April 2019]; Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006826.pub2>
71. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol: Fig. 1.—. *Eur Respir J*. August 2004;24(2):206–10.
72. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, u. a. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. April 2016;387(10030):1817–26.
73. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, -Double-Blind Studies. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2. Januar 2016;13(1):1–10.
74. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, u. a. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Bd*. 388. 2016. 963 S.
75. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, u. a. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. März 2018;391(10125):1076–84.
76. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, u. a. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 3. Mai 2018;378(18):1671–80.
77. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, u. a. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2. Juli 2020;383(1):35–48.
78. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: The PDE4 inhibitor roflumilast in COPD. *Br J Pharmacol*. Mai 2011;163(1):53–67.
79. Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. März 2015;385(9971):857–66.
80. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs Leitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1. 2019. Unfallchirurgie. April 2019;18(1):55–6.
81. Herold G. Innere Medizin. 2020.
82. www.gbe-bund.de. Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Alter, Geschlecht, ICD10; Krankheitskostenrechnung, Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn.

83. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation*. 22. Januar 2002;105(3):310–5.
84. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9. Auflage. Elsevier; 2014. S. 494–501.
85. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005;11.
86. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. Juni 2009;6(6):399–409.
87. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 28. Juni 2005;111(25):3481–8.
88. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russ J Cardiol*. 11. März 2020;25(2):119–80.
89. Tavares CAF, Wajchjenberg BL, Rochitte C, Lerario AC. Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab*. April 2016;60(2):143–51.
90. Cox J. The Canadian Cardiovascular Society Grading Scale for Angina Pectoris: Is It Time for Refinements? *Ann Intern Med*. 15. Oktober 1992;117(8):677.
91. Braun J, Müller-Wieland, D. Basislehrbuch Innere Medizin 6. Auflage, 2017.
92. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Herausgeber. Brustschmerz: Leitlinie Langfassung. 1. Aufl., Stand Januar 2011. Düsseldorf: Omikron Publ; 2011. 136 S. (DEGAM-Leitlinie).
93. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. :9.
94. Critchley JA, Capewell S. Mortality Risk Reduction Associated With Smoking Cessation in Patients With Coronary Heart Disease: A Systematic Review. *JAMA*. 2. Juli 2003;290(1):86.
95. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, u. a. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Heart Group, Herausgeber. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 5. Januar 2016 [zitiert 11. Juni 2019]; Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001800.pub3>
96. Sixt S, Beer S, Bluher M, Korff N, Peschel T, Sonnabend M, u. a. Long- but not short-term multifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1. Januar 2010;31(1):112–9.
97. Münzel T, Gori T. Nitrate therapy and nitrate tolerance in patients with coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. April 2013;13(2):251–9.
98. Andreasen C, Andersson C. Current use of beta-blockers in patients with coronary artery disease. *Trends Cardiovasc Med*. August 2018;28(6):382–9.
99. Cj P, Em H, Rm CD. A Calcium Antagonist vs. a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients with Coronary Artery Disease: The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. 2004;2.
100. Cooper-DeHoff RM, Chang SW, Pepine CJ. Calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. April 2013;13(2):301–8.

101. Juulmoller S. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *The Lancet*. Dezember 1992;340(8833):1421–5.
102. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 12. Januar 2002;324(7329):71–86.
103. a-randomised-blinded-trial-of-clopidogrel-versus-aspirin-in-pati-1996.pdf.
104. Mattle H, Niederkorn K. Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen: Ein Kommentar zum Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Nervenarzt*. Februar 2007;78(2):206–8.
105. Gioel Gabrio Secco, Rosario Parisi, Francesca Mirabella, Rossella Fattori, Giulia Genoni, Pierfrancesco Agostoni, u. a. P2Y12 Inhibitors: Pharmacologic Mechanism and Clinical Relevance. *Former Curr Med Chem - Cardiovasc Hematol Agents*. 2013;11(2):101–5.
106. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, u. a. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 5. Oktober 2017;377(14):1319–30.
107. Schaefer JK, Errickson J, Li Y, Kong X, Alexandris-Souphis T, Ali MA, u. a. Adverse Events Associated With the Addition of Aspirin to Direct Oral Anticoagulant Therapy Without a Clear Indication. *JAMA Intern Med*. 1. Juni 2021;181(6):817–24.
108. Robson J. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Heart*. 9. August 2014;94(10):1331–2.
109. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, u. a. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 1. Januar 2020;41(1):111–88.
110. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, u. a. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Atherosclerosis*. Oktober 2016;253:281–344.
111. Davignon J. Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. *Circulation*. 15. Juni 2004;109(23_suppl_1):III-39-III-43.
112. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins. *Circ J*. 2010;74(5):818–26.
113. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, u. a. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease. *J Am Soc Hypertens*. Juni 2015;9(6):453–98.
114. Bundhun PK, Sookharee Y, Bholee A, Huang F. Application of the SYNTAX score in interventional cardiology: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. Juli 2017;96(28):e7410.
115. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, u. a. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 7. Januar 2019;40(2):87–165.
116. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J*. 1. Dezember 2006;28(6):1245–57.
117. Baty F, Putora PM, Isenring B, Blum T, Brutsche M. Comorbidities and Burden of COPD: A Population Based Case-Control Study. *Watz H, Herausgeber. PLoS ONE*. 17. Mai 2013;8(5):e63285.
118. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, u. a. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Juli 2012;186(2):155–61.

119. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PMA, Celli B, u. a. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. September 2013;107(9):1376–84.
120. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular Comorbidity in COPD. *Chest*. Oktober 2013;144(4):1163–78.
121. Curkendall SM, deLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, u. a. Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Saskatchewan Canada. *Ann Epidemiol*. Januar 2006;16(1):63–70.
122. Lucas P, Izquierdo JL, Gonzalez-Moro, Fernandez Frances, Lopez V, Bellon Cano. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case–control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. Oktober 2012;679.
123. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Cricelli C, Romeo F, Matera MG, u. a. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study. *Respir Med*. Februar 2012;106(2):249–56.
124. Finkelstein J, Cha E, Scharf S. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. September 2009;337.
125. Curkendall SM, Lanes S, de Luise C, Stang MR, Jones JK, She D, u. a. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur J Epidemiol*. November 2006;21(11):803–13.
126. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(4):253–60.
127. Sin DD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 1. April 2005;2(1):8–11.
128. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, u. a. Comorbidities and Short-term Prognosis in Patients Hospitalized for Acute Exacerbation of COPD. *Chest*. November 2012;142(5):1126–33.
129. Sibila O, Mortensen EM, Anzueto A, Laserna E. Prior cardiovascular disease increases long-term mortality in COPD patients with pneumonia. 2014;12.
130. Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular Morbidity in COPD: A Study of the General Population. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. Februar 2011;7(1):5–10.
131. Chen Y, Li Q, Johansen H. Age and sex variations in hospital readmissions for COPD associated with overall and cardiac comorbidity. :6.
132. Carter P, Lagan J, Fortune C, Bhatt DL, Vestbo J, Niven R, u. a. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *J Am Coll Cardiol*. Mai 2019;73(17):2166–77.
133. Konecny T, Park JY, Somers KR, Konecny D, Orban M, Soucek F, u. a. Relation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease to Atrial and Ventricular Arrhythmias. *Am J Cardiol*. Juli 2014;114(2):272–7.
134. Enriquez JR, Parikh SV, Selzer F, Jacobs AK, Marroquin O, Mulukutla S, u. a. Increased Adverse Events After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With COPD. *Chest*. September 2011;140(3):604–10.
135. Nishiyama K, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ehara N, Taniguchi R, u. a. Chronic obstructive pulmonary disease—An independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol*. August 2010;143(2):178–83.
136. Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease

on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* September 2004;94(5):649–51.

137. Westerik JAM, Metting EI, van Boven JFM, Tiersma W, Kocks JWH, Schermer TR. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD. *Respir Res.* Dezember 2017;18(1):31.

138. Özben B, Papila-Topal N. Acute exacerbation impairs endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. :7.

139. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, Ishikawa N, Haruta Y, Yamane K, u. a. Airflow Limitation in Smokers Is Associated with Subclinical Atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* Januar 2009;179(1):35–40.

140. Tabara Y, Muro S, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Terao C, u. a. Airflow limitation in smokers is associated with arterial stiffness: The Nagahama Study. *Atherosclerosis.* Januar 2014;232(1):59–64.

141. Cinarka H, Kayhan S, Gumus A, Durakoglugil ME, Erdogan T, Ezberci I, u. a. Arterial Stiffness Measured Via Carotid Femoral Pulse Wave Velocity Is Associated With Disease Severity in COPD. *Respir Care.* 1. Februar 2014;59(2):274–80.

142. Vivodtzev I, Tamisier R, Baguet JP, Borel JC, Levy P, Pépin JL. Arterial Stiffness in COPD. *Chest.* April 2014;145(4):861–75.

143. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Groenen MTJ, Bruijnzeel PLB, Taib Z, Rutten EPA, u. a. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J.* 1. Mai 2014;43(5):1306–15.

144. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Mair G, Miller J, Anderson D, u. a. Arterial Stiffness Is Independently Associated with Emphysema Severity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. Dezember 2007;176(12):1208–14.

145. Bhatt SP, Cole AG, Wells JM, Nath H, Watts JR, Cockcroft JR, u. a. Determinants of arterial stiffness in COPD. *BMC Pulm Med* [Internet]. Dezember 2014 [zitiert 7. Juli 2018];14(1). Verfügbar unter: <http://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-14-1>

146. Patel ARC, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN, u. a. Cardiovascular Risk, Myocardial Injury, and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* November 2013;188(9):1091–9.

147. Lee YW, Kühn H, Hennig B, Neish AS, Toborek M. IL-4-induced Oxidative Stress Upregulates VCAM-1 Gene Expression in Human Endothelial Cells. *J Mol Cell Cardiol.* Januar 2001;33(1):83–94.

148. Griending KK, Ushio-Fukai M. Redox control of vascular smooth muscle proliferation. *J Lab Clin Med.* Juli 1998;132(1):9–15.

149. Aoki M, Nata T, Morishita R, Matsushita H, Nakagami H, Yamamoto K, u. a. Endothelial Apoptosis Induced by Oxidative Stress Through Activation of NF- κ B. :9.

150. Barnes PJ. Role of HDAC2 in the Pathophysiology of COPD. *Annu Rev Physiol.* März 2009;71(1):451–64.

151. Kameda K. Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease Possible role for left ventricular remodelling. *Eur Heart J.* Dezember 2003;24(24):2180–5.

152. Mills NL, Törnqvist H, Robinson SD, Gonzalez M, Darnley K, MacNee W, u. a. Diesel Exhaust Inhalation Causes Vascular Dysfunction and Impaired Endogenous Fibrinolysis. *Circulation.* 20.

Dezember 2005;112(25):3930–6.

153. MacNee W. Pulmonary and Systemic Oxidant/Antioxidant Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 1. April 2005;2(1):50–60.
154. Agustí A, Faner R. Systemic Inflammation and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* Mai 2012;9(2):43–6.
155. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M, Kindermann I, Bals R, Voors AA, u. a. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as ‘common soil’ of heart and lung disease. *Int J Cardiol.* November 2010;145(2):172–6.
156. Gan WQ. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 1. Juli 2004;59(7):574–80.
157. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular Disease in COPD. *Chest.* März 2013;143(3):798–807.
158. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, u. a. C-Reactive Protein in the Arterial Intima: Role of C-Reactive Protein Receptor–Dependent Monocyte Recruitment in Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* September 2000;20(9):2094–9.
159. Breyer MK, Spruit MA, Celis APM, Rutten EPA, Janssen PP, Wouters EFM. Highly elevated C-reactive protein levels in obese patients with COPD: A fat chance? *Clin Nutr.* Dezember 2009;28(6):642–7.
160. Watz H, Magnussen H. Komorbiditäten bei COPD. *Internist.* September 2006;47(9):895–900.
161. Ashitani J ichi, Mukae H, Arimura Y, Matsukura S. Elevated Plasma Procoagulant and Fibrinolytic Markers in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Intern Med.* 2002;41(3):181–5.
162. Faner R, Agustí A. Fibrinogen and COPD: Now what? *Chronic Obstr Pulm Dis J COPD Found.* 2014;2(1):1–3.
163. Schumacher A, Liebers U, John M, Gerl V, Meyer M, Witt C, u. a. P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) is up-regulated on leucocytes from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Immunol.* November 2005;142(2):370–6.
164. Maclay JD, McAllister DA, Rabinovich R, Haq I, Maxwell S, Hartland S, u. a. Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* Juli 2012;67(7):606–12.
165. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, Smith PL, Rodriguez A, u. a. Chronic Intermittent Hypoxia Induces Atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. Juni 2007;175(12):1290–7.
166. Lattimore JDL, Wilcox I, Nakhla S, Langenfeld M, Jessup W, Celermajer DS. Repetitive hypoxia increases lipid loading in human macrophages—a potentially atherogenic effect. *Atherosclerosis.* April 2005;179(2):255–9.
167. Miyamoto K, Nishimura M, Akiyama Y, Yamamoto H, Kishi F, Kawakami Y. Augmented Heart Rate Response to Hypoxia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis.* Juni 1992;145(6):1384–8.
168. Campo G, Pavasini R, Malagù M, Mascetti S, Biscaglia S, Ceconi C, u. a. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Ischemic Heart Disease Comorbidity: Overview of Mechanisms and Clinical Management. *Cardiovasc Drugs Ther.* April 2015;29(2):147–57.
169. Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Clark AL, u. a. Decreased Heart Rate Variability in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest.* November 1994;106(5):1432–7.

170. Stein PK, Nelson P, Rottman JN, Howard D, Ward SM, Kleiger RE, u. a. Heart Rate Variability Reflects Severity of COPD in PiZ α 1-Antitrypsin Deficiency. *Chest*. Februar 1998;113(2):327–33.
171. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, u. a. Reduced Heart Rate Variability and Mortality Risk in an Elderly Cohort. *August 1994*;7.
172. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, u. a. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*. März 2017;12(2):147–55.
173. Putcha N, Drummond M, Wise R, Hansel N. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 3. August 2015;36(04):575–91.
174. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev*. 30. September 2018;27(149):180057.
175. Selvaraj CL, Gurm HS, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Predictor of Mortality in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. September 2005;96(6):756–9.
176. Ponomarev D, Kamenskaya O, Klinkova A, Loginova I, Vedernikov P, Kornilov I, u. a. Chronic Lung Disease and Mortality after Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Oktober 2018;32(5):2241–5.
177. Leavitt BJ. Long-Term Survival of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Circulation*. 4. Juli 2006;114(1_suppl):I-430–I-434.
178. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, u. a. A Postmortem Analysis of Major Causes of Early Death in Patients Hospitalized With COPD Exacerbation. *Chest*. August 2009;136(2):376–80.
179. Mota I, Sousa A, Almeida ML, Vieira de Melo E, Ferreira E, Barreto Neto J, u. a. Coronary lesions in patients with COPD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease stages I–III) and suspected or confirmed coronary arterial disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. Juni 2018;Volume 13:1999–2006.
180. Lee HM, Lee J, Lee K, Luo Y, Sin DD, Wong ND. Relation Between COPD Severity and Global Cardiovascular Risk in US Adults. *Chest*. November 2012;142(5):1118–25.
181. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Yıldız Aİ, Uludag B, Alaçam ZN, Sarıçopur A. Severity of coronary atherosclerosis in patients with COPD: Coronary atherosclerosis in COPD. *Clin Respir J*. November 2017;11(6):751–6.
182. Komaru T, Kato H, Takahashi C, Saji K ya, Miura M. Low forced expiratory volume in one second is associated with the history of acute coronary syndrome in patients with organic coronary stenosis. *J Cardiol*. Januar 2017;69(1):131–5.
183. Fisk M, McEniery CM, Gale N, Mäki-Petäjä K, Forman JR, Munnery M, u. a. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. :8.
184. Pizarro C, Herweg-Steffens N, Buchenroth M, Schulte W, Schaefer C, Hammerstingl C, u. a. Invasive coronary angiography in patients with acute exacerbated COPD and elevated plasma troponin. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. September 2016;Volume 11:2081–9.
185. Harvey MG, Hancox RJ. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Australas*. Juni 2004;16(3):212–5.
186. Hoiseth AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-

sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1. September 2011;66(9):775–81.

187. Noorain S. Prognostic value of cardiac troponin I during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective study. *Lung India*. 2016;33(1):53.

188. Nilsson U, Mills NL, McAllister DA, Backman H, Stridsman C, Hedman L, u. a. Cardiac biomarkers of prognostic importance in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. Dezember 2020;21(1):162.

189. Neukamm A, Einvik G, Didrik Høiseth A, Søyseth V, Henrik Holmedahl N, Kononova N, u. a. The prognostic value of measurement of high-sensitive cardiac troponin T for mortality in a cohort of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *BMC Pulm Med* [Internet]. Dezember 2016 [zitiert 7. Juli 2018];16(1). Verfügbar unter: <http://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-016-0319-9>

190. Baillard C, Boussarsar M, Fosse JP, Girou E, Le Toumelin P, Cracco C, u. a. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med*. April 2003;29(4):584–9.

191. Pavasini R, d’Ascenzo F, Campo G, Biscaglia S, Ferri A, Contoli M, u. a. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. Juli 2015;191:187–93.

192. Pizarro C, Jansen F, Werner N, Nickenig G, Skowasch D. Diagnostische und therapeutische Implikationen der Troponinerhöhung bei akut exazerbierter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. *Pneumologie*. 13. Mai 2016;70(06):391–6.

193. Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, u. a. Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomografie und Magnetresonanztomografie. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr*. April 2012;184(04):345–68.

194. Søyseth V, Kononova N, Neukamm A, Holmedahl NH, Hagve TA, Omland T, u. a. Systemic inflammation induced by exacerbation of COPD or pneumonia in patients with COPD induces cardiac troponin elevation. *BMJ Open Respir Res*. August 2021;8(1):e000997.

195. Elmenawi KA, Anil V, Gosal H, Kaur H, Chakwop Ngassa H, Mohammed L. The Importance of Measuring Troponin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Systematic Review. *Cureus* [Internet]. 26. August 2021 [zitiert 9. Oktober 2023]; Verfügbar unter: <https://www.cureus.com/articles/63797-the-importance-of-measuring-troponin-in-chronic-obstructive-pulmonary-disease-exacerbations-a-systematic-review>

196. Groenewegen A, Zwartkruis VW, Smit LJ, De Boer RA, Rienstra M, Hoes AW, u. a. Sex-specific and age-specific incidence of ischaemic heart disease, atrial fibrillation and heart failure in community patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res*. Dezember 2022;9(1):e001307.

197. Trudzinski FC, Jörres RA, Alter P, Walter J, Watz H, Koch A, u. a. Sex-specific associations of comorbidome and pulmorbidome with mortality in chronic obstructive pulmonary disease: results from COSYCONET. *Sci Rep*. 24. Mai 2022;12(1):8790.

198. Kimenai DM, Henry RM, Van Der Kallen CJ, Dagnelie PC, Schram MT, Stehouwer CD, u. a. Direct comparison of clinical decision limits for cardiac troponin T and I. *Heart*. 15. April 2016;102(8):610–6.

199. Kimenai DM, Janssen EBNJ, Eggers KM, Lindahl B, Den Ruijter HM, Bekers O, u. a. Sex-Specific Versus Overall Clinical Decision Limits for Cardiac Troponin I and T for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Clin Chem*. 1. Juli 2018;64(7):1034–43.

200. de-Torres JP, O'Donnell DE, Marín JM, Cabrera C, Casanova C, Marín M, u. a. Clinical and Prognostic Impact of Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide Values in Patients With Global Initiative for Obstructive Lung Disease I COPD. *CHEST*. 1. September 2021;160(3):872–8.
201. De Bakker M, Anand A, Shipley M, Fujisawa T, Shah ASV, Kardys I, u. a. Sex Differences in Cardiac Troponin Trajectories Over the Life Course. *Circulation*. 13. Juni 2023;147(24):1798–808.
202. Hsu SP, Lee WS. Effects of Female Sex Hormones on the Development of Atherosclerosis. *Chin J Physiol*. 2020;63(6):256–62.
203. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. April 2005;149(4):565–72.
204. Tonnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev*. 1. März 2013;22(127):37–43.
205. Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen Y. Beta-Blockers Reduced the Risk of Mortality and Exacerbation in Patients with COPD: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Chalmers JD, Herausgeber. PLoS ONE*. 26. November 2014;9(11):e113048.
206. Puente-Maestu L, Calle M, Ortega-González Á, Fuster A, González C, Márquez-Martín E, u. a. Multicentric study on the beta-blocker use and relation with exacerbations in COPD. *Respir Med*. Mai 2014;108(5):737–44.
207. Rezaei SS, Rinner C, Ratajczak P, Grossmann W, Gall W, Wolzt M. Use of beta-blocker is associated with lower mortality in patients with coronary artery disease with or without COPD: Rezaei et al. *Clin Respir J*. Dezember 2018;12(12):2627–34.
208. Neef PA, Burrell LM, McDonald CF, Irving LB, Johnson DF, Steinfert DP. Commencement of cardioselective beta-blockers during hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: β -blockers in acute exacerbation of COPD. *Intern Med J*. September 2017;47(9):1043–50.

8. Abkürzungsverzeichnis

AAT-Mangel	<i>Alpha-Antitrypsin-Mangel</i>
ACB-OP	<i>Aortokoronare Bypass-Operation</i>
ACE	<i>angiotensin-converting enzym</i>
Ach	<i>Acetylcholin</i>
ACS	<i>acute coronary syndrome</i>
ADP	<i>Adenosindiphosphat</i>
AECOPD	<i>Akute Exazerbation der COPD</i>
AMP	<i>Adenosinmonophosphat</i>
AP	<i>Angina pectoris</i>
ASS	<i>Acetylsalicylsäure</i>
AT ₁	<i>Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1</i>
BMI	<i>body mass index</i>
BOLD	<i>burden of obstructive lung disease</i>
CABG	<i>coronary artery bypass graft</i>
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
CCB	<i>calcium channel blocker</i>
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CD	<i>cluster differentiation</i>
CI	<i>confidence interval</i>
COPD	<i>chronisch obstructive pulmonary disease</i>
COX-1	<i>Cyclooxygenase-1</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>
DHP-CCB	<i>dihydropyridine calcium channel blocker</i>
EF	<i>Ejektionsfraktion</i>
EKG	<i>Elektrokardiographie</i>
Eos	<i>eosinophile Granulozyten</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FEV ₁	<i>forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde</i>
FRC _{pleth}	<i>Funktionale Residualkapazität</i>
FVC	<i>forcierte Vitalkapazität</i>
GERD	<i>Gastroösophageale Refluxkrankheit</i>
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>

H_2O_2 *Wasserstoffperoxid*
 HDAC2 *Histon-Deacetylase-2*
 HMG-CoA-Reduktase *3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase*
 HRV *Herzratenvariabilität*
 ICS *inhalative Kortikosteroide*
 IL-1 *Interleukin-1*
 IL-6 *Interleukin-6*
 IL-8 *Interleukin-8*
 INF- γ *Interferon-gamma*
 IQWiG *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*
 ISDN *Isosorbid-dinitrat, Isosorbid-dinitrat*
 ISMN *Isosorbid-mononitrat*
 ITGV *Intrathorakales Gasvolumen*
 KHK *koronare Herzkrankheit*
 LABA *long acting beta agonists*
 LAD *left anterior descending coronary artery*
 LAMA *long acting muscarin-antagonists*
 LDL *low-density lipoprotein, low density lipoproteine*
 LTOT *long term oxygen therapy*
 LVEF *linksventrikuläre Ejektionsfraktion, linksventrikuläre Ejektionsfraktion*
 LVRS *lung volume reduction surgery*
 MCP-1 *monocyte chemoattractant protein-1*
 MMPs *Matrix-Metalloproteasen*
 mMRC *modified Medical Research Council*
 MPS *Myokardperfusionsszintigrafie*
 MSCT *Mehrschicht-Spiral-Computertomografie*
 NE *neutrophile Elastase*
 NF- κ B *nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*
 Nrf2 *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*
 NSTEMI *non-ST-segment elevation myocardial infarction*
 O_2^- *Hyperoxid Anion*
 $\text{OH}\cdot$ *Hydroxyl-Radikal*
 OMT *optimale medikamentöse Therapie*

ONOO- *Peroxinitrit-Anion*
OR *odds ratio*
OSAS *Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom*
pAVK *periphere Arterielle Verschlusskrankheit*
PCI *perkutanen coronare Intervention*
PDE-4 *Phosphodiesterase-4*
PET *Positronen-Emissionstomografie*
PETN *Pentaerythrityltetranitrat*
PROCAM *Prospective Cardiovascular Münster Study*
PTCA *perkutante transluminale coronare Angioplastie*
PWV *pulse wave velocity*
RAAS *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System*
RAAS-Hemmern *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Hemmern*
RIVA *ramus interventricularis anterior*
ROS *reactive oxygen species*
SABA *short acting beta agonists*
SAMA *short acting muscarin-antagonist*
SPECT *Single-Photonen-Emissionscomputertomografie*
STEMI *ST-segment elevation myocardial infarction*
TIA *transitorisch ischämische Attacke*
TLC *Totale Lungenkapazität*
TNF- α *Tumornekrosefaktor- α*
TTE *transthorakale Echokardiographie*
VHF *Vorhofflimmern*

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Prävalenz der COPD in Deutschland nach Alter und Geschlecht (nach (11)).....	7
Abb. 2 Komponenten der pathogenetischen Mechanismen bei der COPD (nach (19)).....	8
Abb. 3 ABE-Assessment-Tool der aktuellen GOLD-Leitlinie modifiziert nach (44).....	12
Abb. 4 Initiale Stufentherapie bei COPD nach GOLD-Leitlinie (44)	17
Abb. 5 Prävalenz der koronaren Herzkrankheit nach Geschlecht und Sozialstatus (nach (80)) .	18
Abb. 6 Pathogenese der Atherosklerose (aus Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9. Auflage. Elsevier; 2014. S. 494–501).....	19
Abb. 7 Pathogenetische Zusammenhänge von COPD und KHK (nach Daten aus der Literatur) .	38
Abb. 8 Auswahlverfahren des untersuchten COPD-Kollektivs	41
Abb. 9 Auswahlverfahren des untersuchten KHK-Kollektivs.....	42
Abb. 10 Verteilung des Schweregrads der COPD nach GOLD (5)	50
Abb. 11 Raucherstatus der COPD-Patienten.....	51
Abb. 12 Anzahl der Krankenhausaufenthalte im Untersuchungszeitraum; Median = 2	51
Abb. 13 Anzahl der Exazerbation der COPD im Untersuchungszeitraum; Median = 1	52
Abb. 14 Verteilung der Komorbiditäten bei COPD-Patienten; Median = 3	52
Abb. 15 Anzahl kardiovaskulärer Komorbiditäten bei COPD-Patienten; Median = 1	53
Abb. 16 Prävalenz von kardiovaskulären Komorbiditäten bei COPD	54
Abb. 17 CRP-Werte (mg/l) der COPD-Patienten nach Aufnahmegründe; $p < 0,001$ (Kruskal-Wallis-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung	58
Abb. 18 Leukozytenanzahl (/nl) der COPD-Patienten nach Aufnahmegründe; $p < 0,001$ (Kruskal-Wallis-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung	59
Abb. 19 CRP-Werte der COPD-Patienten verteilt nach Altersgruppen; $p = 0,14$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung.....	61
Abb. 20 Leukozytenanzahl der COPD-Patienten verteilt nach Altersgruppen; $p < 0,001$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung	61
Abb. 21 Troponin-I-Werte der COPD-Patienten verteilt nach Altersgruppen; $p < 0,001$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung	62
Abb. 22 Troponin-I-hs-Werte der COPD-Patienten verteilt nach Altersgruppen; $p = 0,003$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung	63
Abb. 23 CK-Werte der COPD-Patienten verteilt nach Altersgruppen; $p = 0,002$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung.....	63
Abb. 24 CK-MB-Werte der COPD-Patienten verteilt nach Altersgruppen; $p = 0,08$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung.....	64
Abb. 25 BNP-Werte der COPD-Patienten verteilt nach Altersgruppen; $p < 0,001$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung.....	65

Abb. 26 CRP-Werte der COPD-Patienten verteilt nach GOLD-Schweregrad; $p = 0,077$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung	65
Abb. 27 Leukozytenanzahl der COPD-Patienten verteilt nach GOLD-Schweregrad; $p < 0,001$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung	66
Abb. 28 Troponin-I-Werte der COPD-Patienten verteilt nach GOLD-Schweregrad; $p = 0,003$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung	67
Abb. 29 CK-Werte der COPD-Patienten verteilt nach GOLD-Schweregrad; $p = 0,005$ (Jonckheere- Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung	67
Abb. 30 CK-MB-Werte der COPD-Patienten verteilt nach GOLD-Schweregrad; $p = 0,007$ (Jonckheere-Terpsta-Test); y-Achse in logarithmischer Darstellung	68
Abb. 31 Gesamtanzahl der Komorbiditäten bei den Überlebenden und den Verstorbenen; $p < 0,001$ (Pearson-Chi-Quadrat-Test)	69
Abb. 32 Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei den Überlebenden und den Verstorbenen; $p < 0,001$ (Pearson-Chi-Quadrat-Test)	70
Abb. 33 Todesursachen der verstorbenen COPD-Patienten im Untersuchungszeitraum	71
Abb. 34 Prävalenz der KHK bei COPD	73
Abb. 35 Verteilung der Schweregrade nach der GOLD-Leitlinie bei COPD-Patienten mit und ohne KHK; $p = 0,28$	74
Abb. 36 Raucherstatus der COPD-Patienten mit und ohne KHK; $p < 0,001$	74
Abb. 37 Anzahl der Krankenhausaufenthalte der COPD-Patienten mit und ohne KHK; Median mit roter Umrandung markiert; $p = 0,002$ (Pearson-Chi-Quadrat-Test)	75
Abb. 38 Anzahl der Exazerbationen der COPD-Patienten mit und ohne KHK; Median mit roter Umrandung markiert; $p = 0,39$ (Pearson-Chi-Quadrat-Test)	76
Abb. 39 Verteilung der Gesamtanzahl der Komorbiditäten bei COPD-Patienten mit und ohne KHK; Median mit roter Umrandung markiert; $p < 0,001$ (Pearson-Chi-Quadrat-Test)	77
Abb. 40 Verteilung der kardiovaskulären Komorbiditäten bei COPD-Patienten mit und ohne KHK; Median mit roter Umrandung markiert; $p < 0,001$ (Pearson-Chi-Quadrat-Test)	77
Abb. 41 Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei COPD-Patienten mit und ohne KHK; $p < 0,00179$	
Abb. 42 Prävalenz der pAVK bei COPD-Patienten mit und ohne KHK; $p < 0,001$	79
Abb. 43 Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz bei COPD-Patienten mit und ohne KHK; $p < 0,001$	79
Abb. 44 Prävalenz des Vorhofflimmerns bei COPD-Patienten mit und ohne KHK; $p < 0,001$	79
Abb. 45 Prävalenz des Schlaganfalls oder der TIA bei COPD-Patienten mit und ohne KHK; $p < 0,001$	79
Abb. 46 Verteilung der Medikation bei COPD-Patienten mit und ohne KHK (Pearson-Chi-Quadrat-Test)	80
Abb. 47 Troponin-I-Werte der COPD-Patienten mit und ohne KHK in Bezug auf Altersgruppen; $p < 0,001$; COPD-Patienten ohne KHK, älter als 81 mit erhöhten Troponin-I-Werten rot markiert	85

Abb. 48 Troponin-I-Werte der COPD-Patienten mit und ohne KHK in Bezug auf GOLD-Status (I-IV); $p = 0,007$; COPD-Patienten ohne KHK mit GOLD-Stadium IV und erhöhten Troponin-I-Werten rot markiert	86
Abb. 49 Troponin-I-Werte der COPD-Patienten mit und ohne KHK beim Vergleich der Mortalität; $p = 0,002$; Verstorbene COPD-Patienten ohne KHK mit erhöhten Troponin-I-Werten rot markiert	86
Abb. 50 Mortalitätsrate der COPD-Patienten mit ($n = 433$) und ohne KHK ($n = 952$); $p < 0,001$..	87
Abb. 51 Verteilung der Todesursachen der verstorbenen COPD-Patienten ($n = 260$) mit und ohne KHK; $p = 0,19$	87
Abb. 52 Ausmaß der Koronargefäßbeteiligung der KHK-Patienten	88
Abb. 53 Raucherstatus der KHK-Patienten	89
Abb. 54 Anzahl der Krankenhausaufenthalte der KHK-Patienten; Median = 2.....	89
Abb. 55 Gesamtanzahl der Komorbiditäten der KHK-Patienten; Median = 3	90
Abb. 56 Anzahl der kardiovaskulären Komorbiditäten der KHK-Patienten; Median = 1.....	91
Abb. 57 Prävalenz der COPD und einzelner kardiovaskulärer Komorbiditäten bei KHK-Patienten	91
Abb. 58 Todesursachen der KHK-Patienten	93
Abb. 59 Prävalenz der COPD bei KHK-Patienten	94
Abb. 60 Verteilung der GOLD-Schwergrade (I-IV) der COPD-Patienten ($n = 129$) des KHK-Patientenkollektivs ($n = 1049$)	95
Abb. 61 Verteilung des Schweregrads der KHK bei KHK-Patienten mit und ohne COPD; $p = 0,5795$	
Abb. 62 Raucherstatus der KHK-Patienten mit und ohne COPD; $p < 0,001$	96
Abb. 63 Verteilung der Anzahl der Krankenhausaufenthalte der KHK-Patienten mit und ohne COPD; Median mit blauer Umrandung markiert; $p = 0,005$	97
Abb. 64 Verteilung der Gesamtanzahl der Komorbiditäten der KHK-Patienten mit und ohne COPD; Median mit blauer Umrandung markiert; $p < 0,001$	98
Abb. 65 Verteilung der kardiovaskulären Komorbiditäten der KHK-Patienten mit und ohne COPD; Median mit blauer Umrandung markiert; $p < 0,001$	99
Abb. 66 Prävalenzen der einzelnen kardiovaskulären Komorbiditäten der KHK-Patienten mit und ohne COPD.....	99
Abb. 67 Krankenhausmortalitätsrate der KHK-Patienten mit und ohne COPD; $p = 0,006$	100
Abb. 68 Verteilung der Todesursachen der KHK-Patienten mit und ohne COPD; $p = 0,17$	101

10. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Einteilung der COPD in Schweregrade (I-IV) nach GOLD (5).....	11
Tab. 2 Schweregrade der Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (nach (90))	21
Tab. 3 Marburger Herz-Score (nach (92))	22
Tab. 4 Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stenosierenden KHK als Ursache für den Thoraxschmerz (nach (80))	23
Tab. 5 Sensitivität und Spezifität von nicht-invasiven Untersuchungsmethoden bei KHK (modifiziert aus (81))	24
Tab. 6 Stufenschema zu anti-ischämischen Dauertherapie bei chronischer KHK (nach (88)).....	27
Tab. 7 Komorbiditäten der COPD nach Daten von (2,3,116–119)	31
Tab. 8 Prävalenzen der KHK bei COPD	33
Tab. 9 Ein- und Ausschlusskriterien COPD-Patientenkollektiv	41
Tab. 10 Ein- und Ausschlusskriterien KHK-Patientenkollektiv.....	42
Tab. 11 Laborparameter der COPD-Patienten (n = 1385) bezogen auf Aufnahmegründe	55
Tab. 12 Vergleich einzelner Laborparameter zwischen männlichen und weiblichen COPD- Patienten; p-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test.....	60
Tab. 13 Laborwerte der COPD-Patienten im Vergleich zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen; p-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test	72
Tab. 14 Laborparameter der COPD-Patienten mit und ohne KHK verteilt nach Aufnahmegründen; p-Werte mittels Mann-Whitney-U-Test	81
Tab. 15 Laborparameter der COPD-Patienten mit und ohne KHK verteilt nach Altersgruppen (nur Laborparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen aufgeführt).....	83
Tab. 16 Laborparameter der COPD-Patienten mit und ohne KHK verteilt nach Geschlecht (nur Laborparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen aufgeführt).....	84
Tab. 17 Laborparameter der COPD-Patienten mit und ohne KHK verteilt nach GOLD-Schweregrad (nur Laborparameter mit signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen aufgeführt).....	84

11. Erklärung des Eigenanteils

Gemäß §7 Absatz 3 der Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg (UKE) habe ich im Rahmen der Konzeption dieser Arbeit bei der Entwicklung der Fragestellungen mitgewirkt und mich aktiv bei der Planung des Studiendesigns eingebracht. Die retrospektive Erhebung der Rohdaten erfolgte ausschließlich durch mich. Die Extraktion der Kennwerte in Tabellen für die statistische Auswertung habe ich allein vorgenommen. Bei der Anwendung der Statistik-Software (SPSS) hat mich PD Dr. Bruno Neuner beraten.

Das vorliegende Manuskript wurde vollständig und eigenständig von mir verfasst und Korrekturen beziehungsweise Ergänzungen durch meinen Betreuer von mir eingearbeitet.

12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, 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. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

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.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift

13. Danksagung

Ich möchte mich bei allen Personen herzlich bedanken, die mich auf dem Weg zur Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Ein herzlicher Dank gebührt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. F. Klose (Chefarzt der Abteilung für Pneumologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik (Onkologie, Hämatologie, Knochenmarkstransplantation mit Abteilung für Pneumologie) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)), der mich als Promotionsstudent des UKE betreut und durch fachliche Diskussionen angetrieben hat.

Mein besonderer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. med. H.-P. Hauber (Chefarzt der Abteilung für Pneumologie und Beatmungsmedizin des Regio Klinikum Elmshorn), der mich von der Themenfindung über regelmäßige fachliche Anregungen und inhaltliche Korrekturen bis zur kritischen Auseinandersetzung mit den Ergebnissen dieser Arbeit bis zuletzt stets unterstützt hat. Insbesondere während seiner Zeit als Sektionsleiter für Pneumologie der 3. Medizinischen Abteilung (Klinik für Kardiologie, Pneumologie und internistische Intensivstation) der Asklepios Klinik Altona konnte ich die umfangreichen Daten erheben.

Ferner möchte ich mich bei Priv.-Doz. Dr. med. Bruno Neuner (Epidemiologe und wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité) bedanken, der mich bei der statistischen Auswertung der Daten maßgeblich unterstützt hat.

Gerne möchte ich mich auch bei meinen Eltern für die bedingungslose Unterstützung in jeglichen Lebenslagen herzlich bedanken.

Zu guter Letzt gilt ein besonderer Dank meiner Ehefrau, Paulina Papageorgiou, die mir in den sehr arbeitsintensiven Phasen mit ihrer liebevollen Art stets zur Seite stand.