

Aus dem  
Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie  
Pneumologisches Forschungsinstitut  
Wöhrendamm 80  
22927 Großhansdorf  
Direktor: Prof. Dr. med. Helgo Magnussen

**Wirkung eines Betasympathomimetikums  
und Anticholinergikums auf Atemmuster  
und Dyspnoe bei Patienten mit  
COPD**

**DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Felix Schmid

aus Hamburg

Hamburg 2009

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät**

**Der Universität Hamburg am: 11.03.2010**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen**

**Fakultät der Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. H. Magnussen**

**Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. D. Reuter**

**Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Prof. Dr. H. Becker**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1	DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DER CHRONISCH-OBSTRUKTIVEN LUNGENERKRANKUNG (COPD) .....	1
1.2	STUDIENHINTERGRUND .....	5
1.3	ARBEITSHYPOTHESE .....	9
1.4	STUDIENZIEL .....	9
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>10</b>
2.1	AUSWAHL DER PATIENTEN .....	10
2.1.1	<i>Einschlusskriterien.....</i>	<i>10</i>
2.1.2	<i>Ausschlusskriterien.....</i>	<i>11</i>
2.1.3	<i>Abbruchkriterien.....</i>	<i>11</i>
2.1.4	<i>Begleitmedikation .....</i>	<i>11</i>
2.2	STUDIENMEDIKATION .....	12
2.3	MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN UND RISIKEN.....	13
2.4	UNTERSUCHUNGEN UND MESSUNGEN.....	13
2.4.1	<i>Anamnese und körperliche Untersuchung .....</i>	<i>13</i>
2.4.2	<i>Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie .....</i>	<i>14</i>
2.4.3	<i>Diffusionskapazität .....</i>	<i>15</i>
2.4.4	<i>Blutgasanalyse.....</i>	<i>16</i>
2.4.5	<i>Respirace: Eine nicht belastende Methode zur Messung von Atemfrequenz und Atemzugvolumen.....</i>	<i>16</i>
2.5	AUFARBEITUNG DER RESPITRACE-DATEN.....	17
2.6	DYSPNOEEMPFINDEN.....	18
2.7	STATISTISCHE METHODEN.....	19
2.8	STUDIENAUFBAU .....	19
2.8.1	<i>Visite 1.....</i>	<i>20</i>
2.8.2	<i>Visite 2.....</i>	<i>20</i>
2.8.3	<i>Visiten 3 und 4 .....</i>	<i>22</i>
2.8.4	<i>Vergleich der Visiten .....</i>	<i>23</i>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>24</b>
3.1	CHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN .....	24
3.2	AUSGANGSWERTE DER LUNGENFUNKTION VOR MEDIKATION .....	26
3.3	AUSGANGSWERTE DER ATEMFREQUENZ UND DES ATEMZUGVOLUMENS VOR MEDIKATION (AUSGANGSPERIODE).....	31
3.4	AUSGANGSWERTE DER DYSPNOE.....	33
3.5	BEZIEHUNG ZWISCHEN DYSPNOE, ATEMFREQUENZ, ATEMZUGVOLUMEN UND ATEMMINUTENVOLUMEN VOR MEDIKATION.....	33
3.6	ÄNDERUNG DER LUNGENFUNKTION NACH AUSGANGSMESSUNG .....	34
3.7	ÄNDERUNG DER DYSPNOE NACH DER AUSGANGSPERIODE .....	34
3.8	ÄNDERUNG DER LUNGENFUNKTION NACH INHALATION VON FENOTEROL, OXITROPIUM UND PLACEBO .....	35

3.9	ÄNDERUNG DER ATEMFREQUENZ NACH INHALATION VON FENOTEROL, OXITROPIUM UND PLACEBO .....	38
3.10	ÄNDERUNG DES ATEMZUGVOLUMENS NACH INHALATION VON FENOTEROL, OXITROPIUM UND PLACEBO.....	42
3.11	ÄNDERUNG DES ATEMMINUTENVOLUMENS NACH INHALATION VON FENOTEROL, OXITROPIUM UND PLACEBO .....	45
3.12	ÄNDERUNG DER DYSPTOE NACH INHALATION VON FENOTEROL, OXITROPIUM UND PLACEBO.....	47
3.13	BEZIEHUNG ZWISCHEN DYSPTOE UND ÄNDERUNGEN DER LUNGENFUNKTION.....	49
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>57</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>63</b>
<b>7</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>GRAPHIKEN DER EINZELWERTE.....</b>	<b>70</b>
<b>9</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>108</b>
<b>10</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>112</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>114</b>
<b>12</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>115</b>
<b>13</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>116</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition, Epidemiologie und Pathophysiologie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) ist definiert als Obstruktion der Atemwege aufgrund einer chronischen Bronchitis oder eines Lungenemphysems. Die Obstruktion ist im allgemeinen chronisch progredient über einen Zeitraum von vielen Jahren, vor allem bei Weiterführung eines Fumatoriums. Sie kann von einer bronchialen Hyperreagibilität begleitet und partiell reversibel sein.

Die **Chronische Bronchitis** ist definiert als das Vorhandensein eines chronischen, produktiven Hustens, der für mindestens drei Monate in zwei aufeinander folgenden Jahren besteht, wenn andere Gründe für einen chronischen Husten ausgeschlossen wurden. [1]

Das **Emphysem** ist definiert als eine permanent bestehende, abnormale Vergrößerung der luftgefüllten Räume distal der terminalen Bronchien, begleitet von einer alveolären Wandzerstörung ohne Anzeichen einer Fibrose. [1] [39]

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung stellt keine klar abgegrenzte pathologische Entität dar, sondern ist als ein Zusammenwirken unterschiedlicher pathophysiologischer Phänomene zu erklären. Die gemeinsame Endstrecke ist die chronische Obstruktion der Atemwege und die progrediente Destruktion des Lungenparenchyms, zu jeweils individuell wechselnden Anteilen.

In der Pathogenese der Obstruktion spielen ein erhöhter Tonus der Bronchialmuskulatur sowie eine Verdickung der Wand eine Rolle. Dies führt zu einer Vorwölbung der Mukosa in das Bronchiallumen, wodurch der Querschnitt des Bronchiallumens vermindert und der Strömungswiderstand für die Atemluft erhöht wird. Als weiterer Faktor ist im Rahmen der chronischen Entzündungsreaktion und des Umbaus die Mukosa ödematös geschwollen, was zu einer weiteren Verstärkung der Obstruktion führt. Langfristig kann die chronische Inflammation zu einer peribronchialen Fibrosierung mit chronischer Fixierung des verengten Bronchiallumens führen.

Pathologisch ist die chronische Entzündungsreaktion durch eine Aktivierung von Makrophagen und T-Zellen, insbesondere CD8-positiven Lymphozyten, gekennzeichnet, die das luftleitende System, das Lungenparenchym sowie die Blutgefäße der Lunge betrifft. Diese sezernieren Entzündungsmediatoren für neutrophile Granulozyten, die dann in großer Zahl in die Bronchialschleimhaut einwandern. Makrophagen sind in der Lage, erhebliche Mengen an proteolytischen Enzymen zu produzieren, die für die Zerstörung der Lungenmatrix mit verantwortlich gemacht werden. [30] Des Weiteren sind neutrophile Granulozyten in der Lage, Oxidantien bzw. reaktive Sauerstoffspezies (ROS) zu bilden, die im chronisch vorgeschädigten Gewebe nicht mehr suffizient abgewehrt werden können und somit Schäden verursachen. [50]

Die steigende Prävalenz sowie die gesundheitspolitische und -ökonomische Bedeutung der COPD haben bewirkt, dass dieses Krankheitsbild zunehmend im Mittelpunkt der Forschung steht. [25] Weltweit ist die COPD bereits heute die vierthäufigste Todesursache, [21] und in den kommenden Jahrzehnten werden eine weiter steigende Prävalenz und Mortalität erwartet. [37]

Neuere Schätzungen gehen davon aus, dass die COPD im Jahr 2020 auf den dritten Platz der weltweit häufigsten Todesursachen vorgerückt sein wird. Bezogen auf die Summe an Jahren, die durch einen vorzeitigen Tod verlorengehen, sowie die Jahre, die mit einer schwergradigen Behinderung einhergehen (Disability-Adjusted Life Years, DALYs), würde dies einen Sprung auf den fünften Rang der weltweit häufigsten Erkrankungen implizieren. [37]

Die Hauptursache der COPD, zumindest in den Industrieländern, ist zweifellos das Rauchen, wobei dem inhalativen Zigarettenrauchen die größte Bedeutung zukommt. Raucher haben ein höheres Risiko, an einer chronischen Bronchitis oder einem Emphysem zu versterben, als Nichtraucher. Ebenso ist unter Rauchern die Prävalenz von Lungenfunktionsstörungen und respiratorischen Symptomen bedeutend höher als bei Nichtrauchern. Dabei sind das Einstiegsalter, die Anzahl der Pack-years und der augenblickliche Raucherstatus von Bedeutung. Das forciert expiratorische Volumen in 1 Sekunde ( $FEV_1$ ) von Nichtrauchern ohne Atemwegserkrankungen sinkt ab dem 35. Lebensjahr durchschnittlich um etwa 25-30 ml pro Jahr. Bei Rauchern ist der Grad des Abfalles etwa doppelt so groß wie bei Nichtrauchern und umso größer, je intensiver das Fumatorium betrieben wird.

Eine kausale Therapie der chronischen Obstruktion ist zur Zeit nicht bekannt, es existieren lediglich symptomatische Behandlungsansätze. Die Ziele einer medikamentösen Therapie sind eine Bronchodilatation, die Behandlung der Atemwegsentzündung, sowie die Gabe von Expektorantien. Diese Interventionen unterstützen einander, jedoch soll an dieser Stelle nur auf die Bronchodilatation eingegangen werden.

Nach der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD“ wird die COPD in vier Schweregrade eingeteilt, die sich nach der Einschränkung der  $FEV_1$  im Vergleich zum altersbedingten Sollwert sowie dem Tiffeneau-Index ( $FEV_1/FVC$ ) richten; hierbei bezeichnet FVC das forciert-expiratorische Volumen bei vollständiger Ausatmung. Die genaue Einteilung ist aus Tabelle 1.1 ersichtlich. [38]

Als Bronchodilatoren werden in der Therapie der COPD im wesentlichen  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten, Anticholinergika sowie Theophyllin eingesetzt. Obwohl die Therapie der mittel- bis schwergradigen COPD in vielen Aspekten derjenigen des Asthma bronchiale ähnelt, gibt es doch Unterschiede. So können bei Patienten mit COPD - als der Gruppe von Patienten mit meist höherem Lebensalter - sympathomimetische Nebenwirkungen wie Tremor, Nervosität und kardiale Effekte (z.B. Tachykardien) ausgeprägter auftreten als bei Patienten mit Asthma bronchiale. Dies bildet auch den Hintergrund der vorliegenden Untersuchung.

Schweregrad (Stufe)	Krankheitsmerkmale#
I: leichtgradig	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li> <li>- <math>FEV_1 \geq 80\%</math> des Sollwertes</li> <li>- mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Sputumproduktion)</li> </ul>
II: mittelgradig	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li> <li>- <math>FEV_1</math> 50-80% des Sollwertes</li> <li>- mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Sputumproduktion)</li> </ul>
III: schwergradig	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li> <li>- <math>FEV_1</math> 30-50% des Sollwertes</li> <li>- mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Sputumproduktion)</li> </ul>
IV: sehr schwer	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li> <li>- <math>FEV_1 \leq 30\%</math> des Sollwertes oder <math>FEV_1 &lt; 50\%</math> des Sollwertes und chronisch-respiratorische Insuffizienz*</li> </ul>

**Tabelle 1.1** Einteilung und Kriterien der Schweregrade der COPD nach der aktualisierten Fassung des GOLD-Reports [GOLD Executive Summary, 2007]

\* Respiratorische Insuffizienz ist definiert als arterieller Sauerstoffpartialdruck ( $PaO_2$ )  $< 8$  kPa (entsprechend 60 mmHg) mit oder ohne gleichzeitigen Kohlendioxidpartialdruck ( $PaCO_2$ )  $> 6,7$  kPa (entsprechend 50 mmHg) unter Atmung normaler Luft (Meeresspiegel) [GOLD Executive Summary, 2007]

# Lungenfunktion ermittelt nach Bronchodilatatorgabe



## 1.2 Studienhintergrund

Patienten mit mittel- bis schwergradiger COPD profitieren von geeignet gewählten Dosen eines  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten in ähnlicher Weise wie von einem Anticholinergikum, was den Grad der Bronchodilatation anbelangt. Dieses gilt im wesentlichen dann, wenn die Änderung der spirometrisch ermittelten Lungenfunktion als Maßstab herangezogen wird. [39] Da die Spirometrie am Patienten in der Regel mittels forcierter Manöver erfolgt, ist hier das spontane Atemmuster in aller Regel nicht mit erfasst.

In der klinischen Anwendung der beiden Hauptwirkstoffgruppen der  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten und Anticholinergika fällt auf, dass Patienten auf diese beiden Wirkstoffklassen in unterschiedlicher Weise reagieren und in unterschiedlichem Maße Nebenwirkungen berichten. Obwohl im allgemeinen der Nutzen im Sinne der Reduktion der Luftnot deutlich gefühlt wird, kommt es vor, dass Patienten über einen geringeren Nutzen, vereinzelt sogar über eine Verschlechterung nach Anwendung von Bronchodilatoren berichten, obwohl lungenfunktionsanalytisch eine Verbesserung auftrat. Systematische Daten zu dieser klinischen Beobachtung existieren nicht, doch ergab sich klinisch der Eindruck, dass dieses Phänomen häufiger nach Inhalation von  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten als nach Anticholinergika aufzutrat. Primär ließ sich dies bei Patienten mit schwergradiger COPD beobachten, nicht jedoch bei Patienten mit Asthma, ungeachtet der Tatsache, dass beide Medikamentenklassen auch bei Patienten mit Asthma eine bronchodilatatorische Wirkung zeigen. [53]

Bereits in den 1970er Jahren wurde das Phänomen einer gesteigerten statt gesenkten Dyspnoe nach Anwendung systemischer  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten beobachtet und in Studien untersucht. Hierbei wurde die Dyspnoe als durch Sauerstoffmangel verursacht gedeutet, da in der Blutgasanalyse zum Teil ein Absinken des  $\text{PaO}_2$  beobachtet wurde. Es wurde vermutet, dass der Sauerstoffmangel aufgrund einer Zunahme der Herzdurchblutung durch eine Steigerung des Herzminutenvolumens oder eine Zunahme des intrapulmonalen Shunts entstehe. [50][54] *Prima vista* scheint dies ein schlüssiger Erklärungsansatz, obwohl die Beziehung zwischen Blutgaswerten und subjektiv empfundener Dyspnoe bekanntermaßen nicht sonderlich eng ist. Spätere Studien unter Verwendung von inhaliertem Fenoterol konnten diese kardialen Erklärungsansätze nicht bestätigen. [26]

Naheliegender scheint es, die Ursache in lungenmechanischen Faktoren zu suchen, die enger mit dem Dyspnoeempfinden zusammenhängen, und auf die erhebliche Lungenfunktionseinschränkung bei Patienten mit schwergradiger COPD zurückzuführen. Diese Einschränkung bewirkt, dass die Patienten bereits in Ruhe an ihrer atemmechanischen Belastungsgrenze atmen, im Gegensatz zu Patienten mit Asthma. So wäre es denkbar, dass eine nur geringfügige Steigerung der Atemfrequenz oder des Atemzugvolumens, beispielsweise als Nebenwirkung eines Medikaments, ausreichen würde, um das Dyspnoeempfinden zu steigern und somit einen Teil des Benefits, den das Medikament erzielt, zu eliminieren. Diese Prozesse sind denen analog, die beispielsweise bei Belastung in Form einer dynamischen Überblähung auftreten. [12] [9]

Beim Lungengesunden führt eine belastungsinduzierte Ventilationssteigerung zu einer Zunahme des Atemzugvolumens. [27] Dies wird durch eine stärkere Nutzung des inspiratorischen Reservevolumens erreicht, gleichzeitig nimmt das ITGV ab. Es resultiert eine Zunahme der inspiratorischen Kapazität unter Belastung.

Mit zunehmender Obstruktion reicht die Dauer der Expiration für eine vollständige Entlüftung der Lungen nicht mehr aus und es kommt zu einer Zunahme des ITGV bei gleichzeitiger Abnahme der inspiratorischen Kapazität. Jede Steigerung des Atemzugvolumens kann nur zu Lasten des inspiratorischen Reservevolumens erfolgen, dass in schweren Fällen vollständig ausgenutzt wird. Damit entspricht das Atemzugvolumen der verfügbaren inspiratorischen Kapazität und ist nicht weiter steigerbar. Somit ist eine weitere Ventilationssteigerung nur durch Steigerung der Atemfrequenz möglich. Bei der bestehenden Obstruktion führt dies zu weiterer Strömungslimitation und zunehmender dynamischer Überblähung mit konsekutiver Begrenzung der körperlichen Belastbarkeit durch Dyspnoe. [10; 16]

Unter der Annahme, dass sich die totale Lungenkapazität unter Belastung nicht ändert, entspricht die Verringerung der inspiratorischen Kapazität dem Anstieg des ITGV und somit dem Ausmaß der dynamischen Überblähung. [44; 46] Damit ist die Verringerung der inspiratorischen Kapazität maßgeblich für die Belastungsintoleranz aufgrund zunehmender Dyspnoe verantwortlich, ist aber nach Ende der Belastung bei Abnahme der Ventilation schnell reversibel. [43; 58] Das Auftreten der dynamischen Überblähung bei COPD-Patienten kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Sie tritt ebenfalls bei Asthmapatienten auf und ist damit entscheidend vom Ausmaß der Obstruktion abhängig. [33; 32]

In diesem Zusammenhang haben sich diverse Untersuchungen mit der dynamischen Überblähung, Obstruktion und Dyspnoe sowie deren Beeinflussbarkeit durch medikamentöse Maßnahmen und körperliches Training beschäftigt. [8; 14; 17; 18; 47; 48; 49]

Das Ausmaß der dynamischen Überblähung ist durch medikamentöse Therapie stärker beeinflussbar als das FEV<sub>1</sub>. [3; 4; 13; 43; 52] Die zugrunde liegenden Faktoren der dynamischen Überblähung bei COPD-Patienten sind nicht vollständig geklärt. Es spielen sowohl die Ausschöpfung der Atemreserve sowie der Grad der Obstruktion eine Rolle, welcher durch antiobstruktive Medikation zum Teil gemindert werden kann. [41; 45]

Neben den genannten Faktoren spielen vermutlich auch das Atemmuster, die Inspirationszeit, das Atemzugvolumen, und die Atemfrequenz eine Rolle im Auftreten von Dyspnoe und der Entwicklung einer dynamischen Überblähung. [40] Allerdings ist eine dynamische Überblähung nicht nur unter gesteigerter Ventilation bei Belastung auslösbar, sondern kann auch in körperlicher Ruhe unter vergleichbarer Ventilation auftreten. [24; 31] Das hierbei bereits verwendete Modell der Metronomgesteuerten Erhöhung der Atemfrequenz ist jedoch artifiziell und wird den individuellen Bedingungen der Patienten nicht gerecht. [22]

Bei der dynamischen Überblähung handelt es sich um ein komplexes Phänomen, doch ist ein wesentlicher Faktor derjenige, dass die Asymmetrie zwischen Ein- und Ausatmung bei Patienten mit COPD bei Steigerung des Atemminutenvolumens zu einer weiteren Zunahme desjenigen Lungenvolumens führt, auf dessen Basis die Atmung erfolgt. Dies geht mit gesteigerter Dyspnoe einher; einer Reduktion der Überblähung beispielsweise durch Gabe eines Bronchodilatators entspricht eine Reduktion der Dyspnoe. Dem entspricht eine gesteigerte inspiratorische Kapazität (IC). Unter Ruhebedingungen korrespondiert die Verbesserung primär derjenigen des forciert inspiratorischen Volumens in 1 Sekunde (FIV<sub>1</sub>), nicht hingegen der IC, [39] und es ist anzunehmen, dass unter den Bedingungen der Belastung die Messungen von IC und FIV<sub>1</sub> äquivalent werden.

Auf der Basis der genannten Überlegungen ist es naheliegend, die Hypothese zu formulieren, dass  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten zumindest bei einzelnen Patienten einen derartigen Effekt hervorrufen könnten, sofern sie aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums zu einer Vergrößerung des Atemminutenvolumens und / oder einer Beschleunigung der Atmung führen. Als Kontrolle müsste ein Medikament mitgeführt werden, das bei gleicher

objektivierter Bronchodilatation im Sinne der Lungenfunktionsreaktion diese Nebenwirkung vermutlich nicht mit sich führt.

Im Rahmen von Nebenbeobachtungen, die bei einer Studie zur protektiven Wirkung verschiedener Medikamente bei Inhalation hypertoner Kochsalzlösung anfielen, erschien es sinnvoll, diesen Gedanken weiterzuführen. [10] Hier deutete sich an, dass bei einigen Patienten die Inhalation von 200 µg Salbutamol trotz Reduktion der Obstruktion im Sinne einer Zunahme von FEV<sub>1</sub> und FIV<sub>1</sub> zu einer Zunahme der mittels Ganzkörperplethysmographen gemessenen Atemarbeit führte. Da die Atemarbeit sowohl von der Obstruktion als auch vom Atemmuster abhängt und insofern ein ungeeigneter Parameter zur Erfassung der Obstruktion *per se* ist, blieb als wahrscheinlichste Erklärung nur eine Zunahme des (allerdings nicht direkt gemessenen) Atemminutenvolumens nach Inhalation von β<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten. Die Patienten, bei denen dieses Phänomen beobachtet wurde, gaben auch zumeist eine Verschlechterung der Dyspnoe auf einer visuellen Analogskala (VAS) an.

Um diese Hypothese zu überprüfen, erschien es sinnvoll, bei Patienten mit schwergradiger COPD Veränderungen in Atemmuster und Dyspnoe nach Inhalation eines β<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten und eines Anticholinergikums vergleichend zu messen, unter der Voraussetzung, dass beide Wirkstoffe lungenfunktionsanalytisch die gleiche Wirkung hervorrufen. Die hierfür notwendigen Dosen waren in einer vorangegangenen Untersuchung bereits eruiert worden. [54] Im Falle einer Zunahme des Atemminutenvolumens unter der Therapie mit β<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten bei einzelnen Patienten wäre zumindest eine Teilerklärung für eine mögliche Diskrepanz zwischen der klinischen und der lungenfunktionsanalytischen Wirkung bei schwergradiger COPD gegeben.

Allerdings ist die genannte Hypothese keineswegs von vornherein positiv zu beantworten und bedarf einer Prüfung, da andere Medikamente, wie beispielsweise Theophyllin, *prima vista* ein ähnliches Potential der „Atembeunruhigung“ in sich bergen und dennoch von vielen Patienten (möglicherweise wegen anderer, zusätzlicher Wirkungen) offenbar gut akzeptiert werden. Die vergleichende Untersuchung bronchodilatatorisch wirkender Medikamente mit anderem Nebenwirkungsprofil als nächster Schritt läge auf der Hand. In jedem Falle könnte die Beziehung zwischen lungenfunktionsanalytischem Effekt und klinischem Effekt besser verstanden werden. Darüber hinaus wäre denkbar, dass

atemdepressiv wirkende Medikamente die unerwünschten Wirkungen insbesondere der  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten kompensieren könnten, ohne die broncholytische Wirkung zu beeinträchtigen.

Zum Erfassen möglicher Änderungen des Atemmusters erschien es wichtig, keine forcierten bzw. das Atemmuster bekanntermaßen beeinflussenden Messmethoden, beispielsweise die Atmung über ein Mundstück, zu wählen. [59] Aus diesem Grunde wurde eine Methode herangezogen, die seit langem in der Schlafmedizin etabliert ist und in Schlaflaboratorien Anwendung findet. [5] Da diese Methode allerdings bei quantitativen Bestimmungen des Volumens Grenzen aufweist, wurde versucht, durch möglichst weitgehende Kalibrierung und Standardisierung die Genauigkeit so hoch wie möglich zu treiben.

### 1.3 Arbeitshypothese

Bei gleicher Wirkung auf die Lungenfunktion tritt zumindest bei einzelnen Patienten eine Veränderung des Atemmusters nach Inhalation eines  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten im Vergleich zu einem Anticholinergikum auf. Diese Änderung ist dergestalt, dass Atemminutenvolumen bzw. Atemfrequenz unter einem  $\beta_2$ -Agonisten gesteigert sind. Korrespondierend dazu fällt die Reduktion der Dyspnoe bei einem  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten geringer aus als bei einem Anticholinergikum. Die subjektiv stärker zutage tretende atemmechanische Limitierung ist somit die Ursache der submaximalen Reduktion der Dyspnoe.

### 1.4 Studienziel

Die geplante Untersuchung sollte folgende Fragen klären:

- Ist die klinische Beobachtung experimentell nachvollziehbar bzw. objektivierbar, dass einige Patienten mit schwergradiger COPD über eine Verschlechterung der Dyspnoe nach Inhalation eines  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten berichten, obwohl eine

Verbesserung oder zumindest keine Verschlechterung der Lungenfunktion messbar ist?

- Ist in ähnlicher Weise nachvollziehbar, dass nach Inhalation eines Anticholinergikums bei gleicher -anhand der Lungenfunktion messbarer-Broncholyse eher eine Abnahme bzw. keine Zunahme der Dyspnoe auftritt?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Auswahl der Patienten

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

Es wurden Probanden in die Studie eingeschlossen, bei denen eine stabile mittel- bis schwergradige COPD ( $FEV_1$  zwischen 20 und 60% des Sollwertes) diagnostiziert wurde. Die Probanden rekrutierten sich aus Patienten, die im Krankenhaus Großhansdorf behandelt wurden. Die Diagnose einer COPD folgte international etablierten Kriterien (NHLBI-GOLD 2001). Als stabil wurde die Erkrankung angesehen, wenn während der letzten 21 Tage keine Exazerbation aufgetreten war. Als weitere Einschlusskriterien galten:

- Alter: 40-75 Jahre
- Nikotinanamnese mind. 10 Pack-years
- Einhalten der Auswaschphase bei kurz- bzw. langwirksamen  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten (6 bzw. 12 Stunden vor dem Visitentag)
- Einhalten der Auswaschphase für Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (mind. 3 Tage vor dem Visitentag)
- Die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten nach vorheriger Aufklärung über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Prüfung musste vorliegen.

### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Traf eines der folgenden Kriterien zu, wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen:

- Andere Lungenerkrankungen als die bestehende COPD, insbesondere ein Asthma bronchiale oder eine Mischform
- Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel
- Exazerbation der COPD (freies Intervall <21 Tage)
- Manifeste Herzinsuffizienz (>NYHA II)

### 2.1.3 Abbruchkriterien

Ein Abbruch der Studie war nicht zu erwarten, da es sich nicht um belastende Untersuchungen handelte und die verwandte Medikation einer routinemäßig durchgeführten Behandlungsform von Patienten mit COPD entsprach. Auf Wunsch des Patienten war ein Studienabbruch jedoch jederzeit möglich.

### 2.1.4 Begleitmedikation

Vor jedem Visitentag wurden Medikamente wie folgt abgesetzt:

- Kurzwirksame  $\beta$ -Agonisten mind. 6 h
- Langwirksame  $\beta$ -Agonisten mind. 12 h
- Kurzwirksame Anticholinergika mind. 8 h
- Leukotrien-Rezeptorantagonisten mind. 3 d

Inhalative Steroide waren als Vormedikation erlaubt, ebenso durfte eine bestehende Medikation mit einem langwirksamen Anticholinergikum (Tiotropiumbromid) im Interesse

der Stabilität der Erkrankung beibehalten werden, wohl wissend, dass die Gegenwart dieses Medikaments die erzielbaren Effekte verringern musste. Voraussetzung hierfür war jedoch, dass die letzte Inhalation auch dieses Medikaments mindestens 6 Stunden vor Visitenbeginn erfolgte. Die übrige persönliche Medikation der Patienten durfte wie gewohnt weiter eingenommen werden. Die Medikation durfte während der Studie nicht geändert werden.

## 2.2 Studienmedikation

Fenoterol ist ein Bronchospasmolytikum aus der Gruppe der  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten, das als Dosieraerosol zur Behandlung des Asthma bronchiale und der COPD zugelassen ist. Weiterhin findet Fenoterol in der Geburtshilfe als Tokolytikum Verwendung. Die maximale Tagesdosis beträgt 8 Sprühstöße/d (1,6 mg). Fenoterol ist ein direkt wirkendes  $\beta$ -Sympathomimetikum mit überwiegender Wirkung auf die  $\beta_2$ -Rezeptoren. Eine Stimulation der  $\beta_1$ -Rezeptoren kommt erst bei höheren Dosen zum Ausdruck. Fenoterol verursacht eine Erschlaffung der glatten Muskulatur der Bronchien und Blutgefäße. Die Relaxation ist dosisabhängig. Sie wird über Effekte auf das Adenylatcyclase-System in der Weise ausgelöst, dass die Bindung des  $\beta$ -Agonisten an seinen Rezeptor, vermittelt durch Guanosin-bindendes Protein, zur Aktivierung der Adenylatcyclase führt. Erhöhtes intrazelluläres cAMP bewirkt dann über Proteinphosphorylierung die Relaxation der glatten Muskulatur. Ferner hemmt Fenoterol die Mediatorfreisetzung aus den Mastzellen sowie eine Steigerung der mukoziliären Clearance. Am Herzen wirkt Fenoterol positiv inotrop und chronotrop. [20]

Oxitropium ist ein Anticholinergikum mit ähnlichen peripheren Wirkungen wie Atropin. Es wird inhalativ als Bronchospasmolytikum beim Asthma bronchiale, vor allem jedoch der COPD, insbesondere der chronisch-obstruktiven Bronchitis eingesetzt. Die maximal zulässige Dosis beträgt 12 Sprühstöße/d (1,6 mg). Die Wirkung von Oxitropium liegt in der Hemmung der vagusinduzierten Reflexbronchokonstriktion sowie in der Hemmung der Freisetzung von bronchospastisch wirksamen Mediatoren durch Senkung des zyklischen GMP in der Mastzelle (Mastzellstabilisierung) und damit in der Verhinderung der Manifestation der allergischen Reaktion vom Soforttyp (Typ I). Bei Patienten mit Engwinkel-Glaukom oder Miktionsstörung ist der mögliche Nutzen einer



Behandlung sorgfältig gegen das Risiko einer Verstärkung dieser Symptome abzuwägen. [23] [19]

Die Medikamentenapplikation begann in Visite 2, wobei an jedem Visitentag zwei Dosieraerosole verabreicht wurden, von denen an zwei Tagen jeweils eines Placebo und eines Verum, und an einem weiteren Tag beide Dosieraerosole Placebo enthielten. Diese Vorgehensweise (double dummy) war notwendig, um eine Beeinflussung der Patienten durch den Geschmack der unterschiedlichen Treibmittel beider Präparate zu verhindern.

### **2.3 Mögliche Komplikationen und Risiken**

Mögliche Komplikationen bestanden in den Nebenwirkungen der eingesetzten Prüfmedikation. Nach Inhalation von Fenoterol kann es in seltenen Fällen bei besonderer Empfindlichkeit zu feinschlägigem Händezittern, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl kommen. Gelegentlich wurden kardiale Arrhythmien und allergische Reaktionen bei prädisponierten Personen berichtet. Selten kann es zu Herzklopfen bzw. -rasen und Unruhe kommen. Als weitere Nebenwirkungen sind paradoxe Bronchospasmen, gastrointestinale Beschwerden, Miktionsstörungen sowie Muskelkrämpfe beschrieben.

Unter Einnahme von Anticholinergika kann es zu einem Anstieg der Herzfrequenz, Palpitationen und supraventrikulären Extrasystolen kommen. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Husten, inhalationsbedingte Bronchospasmen, Miktionsstörungen, Mundtrockenheit sowie gastrointestinale Beschwerden. Bei einem bestehenden Engwinkelglaukom ist eine Erhöhung des Augeninnendrucks möglich.

### **2.4 Untersuchungen und Messungen**

#### **2.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung**

Am ersten Visitentag wurden die Patienten in einem Anamnesegegespräch über Art und Ablauf der geplanten Untersuchung und mögliche Risiken aufgeklärt sowie die in Kapitel 2.2.1 und 2.2.3 genannten Kriterien überprüft bzw. ausgeschlossen. Die eingehende körperliche Untersuchung wurde von einem Arzt des Pneumologischen

Forschungsinstitutes durchgeführt. Anschließend unterschrieben die Patienten eine Einverständniserklärung.

Im Anamnesegespräch wurden u.a. Fragen zur saisonalen Häufung und Allergien gestellt, um Hinweise auf eine mögliche asthmatische Komponente zu erhalten. Des Weiteren wurden eine Familien- und Berufsanamnese erhoben, um eine mögliche berufliche Exposition gegenüber lungenschädigenden Noxen (z. B. Asbest) auszuschließen und Hinweise auf mögliche erbliche Erkrankungen (z. B. Alpha-1-Antitrypsinmangel) zu erhalten. Im Anschluss erfolgte eine eingehende körperliche Untersuchung einschließlich Puls- und Blutdruckmessung. Besonders wurde auf Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. Ödeme, Nykturie) geachtet. Zu Beginn der folgenden Visitentage wurden die Patienten zu Änderungen ihres aktuellen Gesundheitszustandes und ungeplanten Arztbesuchen sowie eventuellen Medikamenteneinnahmen bzw. Änderungen der Einnahme befragt. Alle Patienten waren für den Bedarfsfall mit kurzwirksamen  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten versorgt.

#### 2.4.2 Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie

Die Messungen der Lungenfunktion erfolgten am bequem sitzenden Probanden; dabei trugen alle Patienten eine Nasenklammer. Das Mundstück des Pneumotachographen hielt der Patient fest umschlossen. Die Durchführung der Messungen sowie die Ermittlung der Endwerte erfolgte auf der Grundlage der Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS). An Tag 1 erfolgte sie mittels eines Ganzkörperplethysmographen (Masterlab, Viasys/Jaeger, Höchberg), der sowohl Fluss-Volumen- als auch Zeit-Volumen-Kurven aufzeichnete. Die gemessenen Größen umfassten in der Spirometrie die inspiratorische Vitalkapazität ( $VC_{in}$ ), das forciert-expiratorische Einsekundenvolumen ( $FEV_1$ ) sowie das forciert-expiratorische Gesamtvolumen (FVC), in der Ganzkörperplethysmographie die totale Lungenkapazität (TLC), das intrathorakale Gasvolumen (ITGV), das Residualvolumen (RV), den effektiven Atemwegswiderstand  $R_{eff}$  und den spezifischen effektiven Atemwegswiderstand  $sR_{eff}$ . Gemäß den Standardqualitätskriterien wurde die Fluss-Volumen-Kurve mit der höchsten Summe aus  $FEV_1$  und FVC bzw.  $FIV_1$  und IVC verwendet. Die Messungen durften dabei nicht mehr als 10% differieren.

Bei den Visiten 2-4 erfolgte nur eine Spirometrie mittels eines separaten Gerätes (Masterlab Jaeger/Viasys, Höchberg). Hierbei fanden der gleiche Pneumotachographentyp und die gleiche Auswertesoftware wie an Tag 1 Verwendung.

Die Untersuchungstechnik wurde dem Patienten vor der Messung genau erklärt. Während der Messung wurden die Patienten ständig motiviert. Das verwendete Gerät wurde täglich auf Luftdruck, Temperatur und relative Feuchte eingestellt und unter ATP-Bedingungen (ambient temperature pressure) entsprechend der Bedienungsanleitung geeicht. Die erhobenen Volumina und Flussraten wurden in BTPS-Bedingungen umgerechnet (body temperature pressure saturated).

### 2.4.3 Diffusionskapazität

Die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (CO) wurde mit Hilfe der Einatemzug- („Single-Breath“) Methode bestimmt (Masterlab, Jaeger/Viasys, Höchberg). [19] Bei der Single-Breath-Methode atmet der Patient ein Gasgemisch mit definiertem Helium- und CO-Gehalt (Helium 9%, CO 0,25%, Rest: synthetische Luft) ein und hält am Ende der tiefen Einatmung für 10 Sekunden den Atem an. In dieser Zeit verteilt sich das Gasgemisch in der Lunge, und das CO diffundiert über die Kapillaren ins Blut. Bei der anschließenden Ausatmung wird nach Verwerfung des Totraumes das Alveolargas gesammelt und der He- und CO-Gehalt bestimmt.

Die Diffusionskapazität der Lunge stellt die Gasmenge dar, die pro Zeiteinheit und Partialdruck durch die alveoläre Membran ins Blut übertritt. Sie ist abhängig von der Löslichkeit und dem Molekulargewicht des Gases, der Austauschfläche, der Dicke und der Struktur der alveolokapillären Membran, dem verfügbaren Blutvolumen bzw. Hämoglobin sowie dem Druckgradienten zwischen Alveolarluft und Blut. Für CO als Testgas ist die Diffusionskapazität klinisch bestens untersucht und eingeführt. [2][29] Die Diffusionskapazität für CO steigt mit der Größe der Lunge an und hängt daher von Körpergröße, Alter und Geschlecht des Patienten ab. Erkrankungen der Lunge können sich ebenfalls auf die Diffusionskapazität für CO auswirken. Die Diffusionskapazität für CO stellt zur Zeit den besten verfügbaren funktionellen Marker der COPD dar, der die Zerstörung des Alveolarraums bzw. Kapillarnetze im Sinne eines Emphysems quantitativ erfasst. Sie wurde aus diesem Grunde bei der Charakterisierung der Patienten eingesetzt.

Die Werte der Diffusionskapazität wurden mit alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten verglichen. [19]

#### **2.4.4 Blutgasanalyse**

Die Blutgasanalysen, die ebenfalls zur Charakterisierung der Patienten durchgeführt wurden, erfolgten in üblicher Weise in Ruhe aus dem mittels Finalgon-Gel® hyperämisierten Kapillarblut aus dem Ohrläppchen des Patienten (Ciba Corning 278, Fernwald). Die Hyperämisierungszeit musste mindestens 10 Minuten betragen. Für die Zeit der Hyperämisierung ruhte der Patient. Es wurden pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, base excess (BE) und zusätzlich die Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>) bestimmt.

#### **2.4.5 Resptrace: Eine nicht belastende Methode zur Messung von Atemfrequenz und Atemzugvolumen**

Die Messung der Atemfrequenz und des Atemzugvolumens erfolgten mit dem Resptrace-System. Diese Art der Messung ist seit langer Zeit in der Schlafmedizin und der Pädiatrie etabliert. Zum einen ist sie nicht belastend, da sie ohne forcierte Atemmanöver auskommt, zum anderen ist eine Mithilfe des Patienten nicht erforderlich. Zur Messung werden zwei leichte elastische Gurte jeweils um Thorax und Abdomen des Probanden gelegt und mit Pflasterstreifen fixiert, um eine Positionsänderung zu verhindern. Die Gurte werden während der Inspiration des Probanden gedehnt, um sich in der Expiration wieder zur Ausgangslänge zusammenzuziehen. Die Dehnung der Gurte wird als Messkurve registriert und vom Resptrace-System (Alice IV – Non Invasive Monitoring Systems) gespeichert. Aus diesen Werten können Atemmuster und Atemzugvolumen rekonstruiert werden.

## 2.5 Aufarbeitung der RespiTrace-Daten

Die Aufarbeitung der RespiTrace-Messdaten erfolgte im Schlaflabor des Krankenhauses Großhansdorf. Sämtliche Messdaten des Atemmusters wurden per Computer aus der Speicherkarte des RespiTrace-Gerätes ausgelesen, nachbearbeitet und auf CD-ROM archiviert. Die direkte Auswertung der Messdaten erfolgte auf Ausdrucken, auf denen jeweils eine Messminute pro DIN A4-Seite dargestellt war. Diese enthielt die in Echtzeit aufgezeichneten Kurven des Thorax- und des Abdomengurtes, der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung sowie die als Ereignismarker verwendete EKG-Ableitung.

Zunächst wurde jedes 45-Minuten-Messintervall in neun 5-Minuten-Intervalle geteilt, entsprechend zusammengeheftet sowie nummeriert, um auch im Nachhinein jedes Messintervall zweifelsfrei identifizieren zu können. Innerhalb dieser 5-Minutenintervalle erfolgte zunächst die Auszählung der Atemfrequenz pro 5 Minuten, wobei jeder als Ausschlag erkennbare Atemzug gezählt wurde. Stellen mit Messartefakten, z.B. bei Bewegung des Probanden, die eine exakte Auswertung unmöglich machten, wurden ausgelassen und die entsprechende Dauer von der Gesamtzeit abgezogen. Aus diesen Daten wurde die durchschnittliche Atemfrequenz pro Minute errechnet.

Zwecks Ermittlung der individuellen Atemzugvolumina wurde ein Glockenspirometer mit Mundstück herangezogen. Nach Anlegen der Gurte wurde zu Beginn jeder Visite während normaler Atmung das Volumen einiger Atemzüge gemessen und mit den entsprechenden Ausschlägen in der RespiTrace-Kurve verglichen. So konnte ein individueller Umrechnungsfaktor bestimmt werden und für jeden einzelnen Patienten und jede Visite aus jedem Ausschlag der RespiTrace-Kurven auf das entsprechende Atemzugvolumen geschlossen werden.

## 2.6 Dyspnoeempfinden

Zur Beurteilung des initialen subjektiven Dyspnoeempfindens wurde zu Beginn der Visiten 2 bis 4 die modifizierte Borg-Skala verwandt. [34] Die zehnstufige Skala bietet dem Patienten die Möglichkeit, seine Dyspnoe in einer Abstufung von 0 bis 10 einzuschätzen. Hierbei bedeutet 0 keine / gerade wahrnehmbare Luftnot und 10 maximale Luftnot. Die Borg-Skala wurde dem Patienten zu Beginn der Visite gezeigt und erklärt. Den Patienten wurde erklärt, dass sie ihr Luftnotempfinden so spontan und ehrlich wie möglich angeben sollten, ohne die Anstrengung zu unter- oder überschätzen und ohne über die Belastung nachzudenken, ferner, dass es um ihre eigene Einschätzung ging, nicht um den Vergleich mit anderen. Nach der Erklärung wurde auf eventuelle Fragen der Patienten eingegangen. [6] Die gute Reproduzierbarkeit der Borg-Skala wurde in vorangegangenen Studien gezeigt. [7] Die Borg-Skala ist auch im deutschen Sprachraum etabliert. [35] [36]

Zur Beurteilung einer Änderung der Dypnoe nach dem initialen Ruheintervall von 45 Minuten sowie 45 Minuten nach Gabe des Dosieraerosols wurde die Visuelle-Analog-Skala (VAS) verwandt. Hierbei handelt es sich um eine 20 cm messende Linie. Der Nullpunkt der Skala liegt in der Mitte der Linie und entspricht keiner Änderung der Dyspnoe. Davon ausgehend sind am linken Ende der Skala der Wert  $-100$  für eine maximale Verschlechterung und am rechten Ende der Skala der Wert  $+100$  für eine maximale Verbesserung der Dyspnoe angebracht. Die Änderung des Dyspnoeempfindens ist vom Patienten auf der Skala einzutragen und kann so als Wert in Millimetern angegeben werden. Erfasst wurde jeweils die Änderung im Vergleich zur Borg-Skala. Analog dem Vorgehen beim Verwenden der Borg-Skala wurden die Patienten gebeten, die Änderung ihrer Dyspnoe möglichst spontan und ehrlich einzuschätzen.

Die Änderungen bzw. Werte der VAS und Borg-Skala wurden nicht auf die Größe klinisch relevanter Änderungen bezogen, zumal hierfür keine verbindlichen, in der Situation der Studie anwendbaren Werte existieren. Die Borg-Skala, die zu Beginn jeder Medikations-Visite erhoben wurde, diente allein der Sicherstellung vergleichbarer Ausgangswerte an den Visiten 2-4. Die VAS ist eine hochauflösende Skala. Allerdings ist eine generelle Aussage über deren klinische Wertigkeit schwierig, da die Werte vom Kontext der jeweils gestellten Frage abhängen.

## 2.7 Statistische Methoden

Die Darstellung der Daten erfolgte mit Hilfe der Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen (SD), da die Inspektion ergab, dass sie als i.A. normalverteilt angenommen werden konnten. Zusätzlich wurden zur Veranschaulichung bzw. Überprüfung Mediane sowie Minimum- und Maximumwerte ermittelt. Statistische Vergleiche erfolgten aufgrund der verbundenen Stichproben mit Hilfe von paarigen t-Tests oder im Falle von mehr als zwei Variablen mittels Varianzanalysen (ANOVA) im repeated-measures-Design.

Hierbei wurde als *post hoc*-Test das Verfahren nach Newman-Keuls angewandt. Bedarfsweise wurden die Variablen hierarchisch organisiert, um beispielsweise die jeweils 9 Datenpunkte vor und nach Medikamentengabe zu vergleichen. Auch wurden teilweise jeweils 3 Messzeitpunkte im Abstand von 5 Minuten zu einem 15-Minuten-Intervall zusammengefasst, da sich zeigte, dass die Variabilität der Daten die statistische Teststärke in höherem Maße beeinträchtigte als der Zugewinn der Zahl an Datenpunkten zu Buche schlug. Diese Vorgehensweise erschien in einer explorativen Analyse, wie sie die vorliegende Studie darstellte, gerechtfertigt.

Zusätzlich wurden je nach Fragestellung und Datenverteilung Friedman's Varianzanalyse und der Konkordanzkoeffizient nach Kendall eingesetzt, ferner lineare Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman's Rangkorrelation. Statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn der Fehler erster Art ( $\alpha$ ) kleiner oder gleich dem Wert von  $p=0,05$  war. Die Analysen erfolgten mit Hilfe des Statistikpaketes STATISTIKA für Windows-Systeme.

## 2.8 Studienaufbau

Die Studie folgte einem placebokontrollierten, randomisierten, dreifach-crossover-Design und umfasste vier Visitentage. Die erste Visite diente der Charakterisierung des Patienten, an den Tagen 2 bis 4 wurden die Messungen durchgeführt. An jedem Visitentag wurden 2 Dosieraerosole verabreicht, von denen an zwei Tagen eines, an einem Tag beide Dosieraerosole Placebo enthielten. Dies war nötig, um eine Beeinflussung der Patienten durch den Geschmack der unterschiedlichen Treibmittel beider Präparate zu verhindern.

Die Studie wurde im Zeitraum vom 08.09.2003 bis 26.09.2004 im Pneumologischen Forschungsinstitut am Krankenhaus Großhansdorf durchgeführt. Die einzelnen Visiten lagen hierbei immer mindestens einen Tag auseinander, jedoch nicht mehr vier. Die Studie wurde am 06.12.2002 durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Schleswig-Holstein für unbedenklich befunden.

Die Patienten erhielten als Studienmedikation Fenoterol, Oxitropium und Placebo als Dosieraerosol in doppelblinder, randomisierter Reihenfolge. Dabei erhielten sie an jedem der drei Tage entweder 2 Hübe Fenoterol (entsprechend 200 µg Fenoterol) plus 2 Hübe Oxitropium-Placebo oder 2 Hübe Oxitropium (0,2 mg) plus 2 Hübe Fenoterol-Placebo oder zweimal 2 Hübe Placebo jeweils als Dosieraerosol.

### **2.8.1 Visite 1**

Am ersten Visitentag wurden die Patienten in einem Anamnesegespräch über Art und Ablauf der geplanten Untersuchung und mögliche Risiken aufgeklärt sowie die in Kapitel 2.2.1 und 2.2.3 genannten Kriterien überprüft bzw. ausgeschlossen. Anschließend unterschrieben die Patienten die Einverständniserklärung.

Anamnesegespräch und körperliche Untersuchung erfolgten wie unter 2.4.1 beschrieben. Es folgten eine Ruhe-Blutgasanalyse, sowie Spirometrie, Ganzkörper-Plethysmographie und die Messung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (CO).

### **2.8.2 Visite 2**

Zu Beginn der zweiten Visite wurden die Patienten kurz zu ihrem aktuellen Befinden befragt, insbesondere nach Änderungen der Dyspnoe und Zeichen einer Exazerbation. Weiterhin wurde nach Änderungen der aktuellen Medikation und ungeplanten Arztbesuchen gefragt. Diese Angaben wurden im CRF (case record form) des jeweiligen Tages vermerkt. Weiterhin wurden die Patienten zu ihrer aktuellen Dyspnoe befragt und diese mit Hilfe der Borg-Skala (siehe 2.6) objektiviert. Dies diente zur Erfassung des Status der Ruhedyspnoe. Danach folgte eine Spirometrie.



Die anschließende Messung der Atemfrequenz und des Atemzugvolumens erfolgte in einem mit einer Patientenliege ausgestatteten Raum, bei dessen Einrichtung und Gestaltung bewusst auf Neutralität geachtet wurde. Da die Stimmungslage bekanntermaßen einen starken Einfluss auf das Atemmuster hat, sollte so einerseits die für die Messungen nötige Ruhe gewährleistet werden, andererseits aber auch keine einschläfernde Gemütlichkeit entstehen. Während der Messungen war es den Patienten gestattet, zur Verfügung gestellte Zeitschriften zu lesen oder Musik zu hören. Auch hierbei wurde auf Neutralität geachtet.

Für die Messungen wurden den Patienten je ein Brust- und ein Abdomengurt angelegt und mit Pflasterstreifen in entsprechender Position befestigt, um ein Verrutschen zu verhindern. Über die Dehnung dieser Gurte konnte die Thorax- und Abdomenexkursion mittels eines Respitrace 200/204 (NIMS Non-Invasive Monitoring Systems, North Bay Village, Florida) gemessen werden. Um von den Atemexkursionen auf das entsprechende Atemzugvolumen schließen zu können, wurden die Gurte mit einem Glockenspirometer in 4-5 Test-Atemzügen kalibriert. Auf diese Weise ließ sich einer bestimmten Atemexkursion ein bestimmtes Volumen zuordnen.

Die Ausgangs-Messung des Atemmusters dauerte 45 Minuten. Während der Messung wurden die Patienten aufgefordert, ein Buch oder eine Zeitschrift zu lesen oder Musik zu hören, um eine möglichst ruhige, nicht durch Willkür oder Anstrengung beeinflusste Atmung zu erreichen. Weiterhin wurden die Patienten gebeten, nicht einzuschlafen und sich möglichst wenig zu bewegen, um Messartefakte zu vermeiden. Die Messungen sowie die Kalibrierung erfolgten am liegenden Patienten (Rückenlage) in halb sitzender, körperlich entspannter Position (45°). Diese 45-Minuten-Periode wird als „Ausgangsperiode“ bezeichnet.

Direkt nach der Ausgangsperiode wurden die Patienten nach Änderungen der Dyspnoe während der vergangenen 45 Minuten befragt und gebeten, die subjektive Änderung mit Hilfe einer Visuellen Analog-Skala (VAS) zu objektivieren. Die VAS-Skala wurde statt einer wiederholten Anwendung der Borg-Skala eingesetzt, da sie Änderungen der Dyspnoe sensitiver erfasst als die auf eine Punktmessung bezogene Borg-Skala.

Es folgte eine weitere Spirometrie, um Änderungen nach der Ausgangs-Messung zu erfassen, sowie als Bezugswert für die folgende Messung nach Inhalation der Medikation. Zusätzlich wurde eine Blutgasanalyse durchgeführt. Sodann erhielten die Patienten die randomisierte Studienmedikation. Jedem Patienten wurden zwei Dosieraerosole

ausgehändigt, von denen eines Placebo enthielt, das andere die jeweilige Prüfmedikation, oder beide Placebo. Die Visite, bei der Fenoterol gegeben wurde, wird im folgenden „Fenoterol-Visite“ genannt, diejenige, bei der Oxitropium gegeben wurde, „Oxitropium-Visite“, und diejenige, bei nur der Placebo gegeben wurde, „Placebo-Visite“. Tabelle 2.1 verdeutlicht eine mögliche Verteilung der Prüfmedikation:

	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Fenoterol	X	-	-
Oxitropium	-	X	-
Fenoterol-Placebo	-	X	X
Oxitropium-Placebo	X	-	X

**Tabelle 2.1:** Veranschaulichung der Medikation der einzelnen Vüitentage

Nach Inhalation der Studienmedikation erfolgte die zweite Respitrace-Aufzeichnung für weitere 45 Minuten analog der ersten 45-Minuten-Periode. Diese Periode wird im folgenden als „Interventionsperiode“ bezeichnet. Nach dieser Messung wurden die Probanden erneut gebeten, Änderungen ihrer Dyspnoe mit Hilfe der VAS-Skala zu objektivieren. Danach wurden nach erneuter Hyperämisierung eines Ohrläppchens eine weitere Blutgasanalyse sowie eine Spirometrie durchgeführt.

### 2.8.3 Visiten 3 und 4

Die zweite und dritte Visite verliefen analog der zweiten Visite, mit dem Unterschied, dass bei jeder Visite ein Dosieraerosol mit anderem Inhalt (s.o.) verwendet wurde. Es erfolgten erneut je eine 45-minütige Messung des Atemmusters vor und nach Inhalation der Studienmedikation, sowie eine Einschätzung der Dyspnoe anhand Borg- und VAS-Skala, Messung der Lungenfunktion und Blutgasanalyse.

#### 2.8.4 Vergleich der Visiten

Folgende Vergleiche konnten mit dem oben beschriebenen Studienaufbau gezogen werden:

- Durch den Vergleich der Visite mit Placebo-Inhalation mit der Visite mit Fenoterol-Inhalation konnten mögliche Veränderungen im Atemmuster gemessen werden, die auf das Fenoterol zurückzuführen waren, sowie Änderungen im Dyspnoeempfinden, die auf der Wirkung des Fenoterols beruhten.
- Durch den Vergleich der Visite mit Placebo-Inhalation mit der Visite mit Oxitropium-Inhalation konnten mögliche Änderungen im Atemmuster gemessen werden, die auf die Wirkung des Oxitropiums zurückzuführen waren, sowie Änderungen im Dyspnoeempfinden, die auf der Wirkung des Oxitropiums beruhten.
- Durch Vergleich der Visite mit Fenoterol-Inhalation mit der Visite mit Oxitropium-Inhalation konnten mögliche Unterschiede im Atemmuster der Probanden untersucht werden, die den Medikamenten bei gleicher bronchodilatatorischer Wirkung zuzuordnen waren.

## 3 Ergebnisse

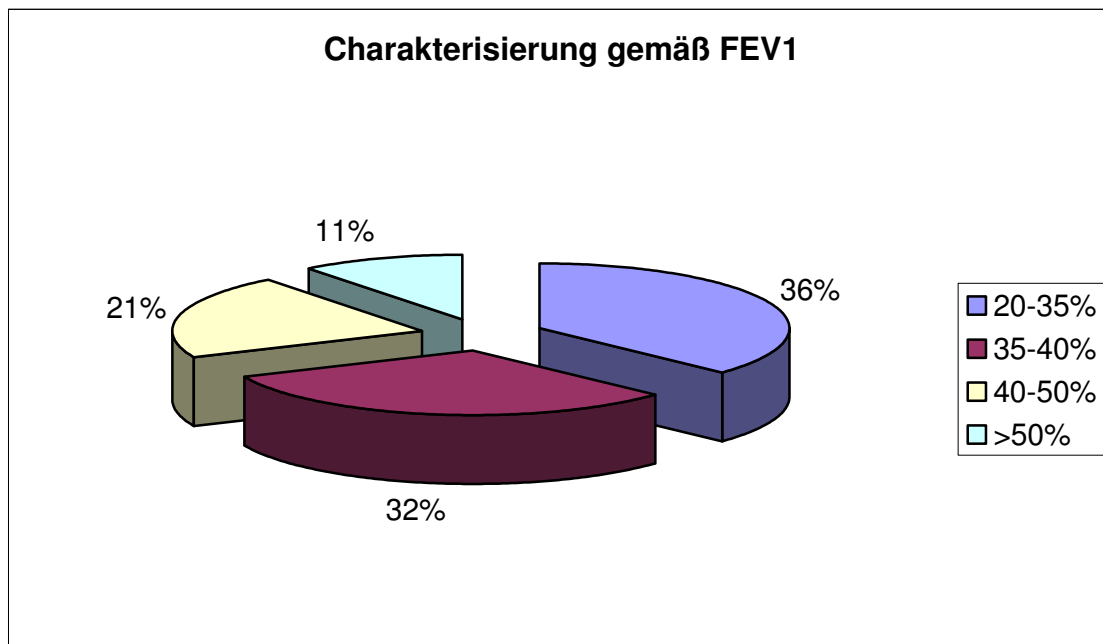
### 3.1 Charakteristika der Patienten

Zwischen dem 08.09.2003 und 20.09.2004 konnten 21 Probanden mit der Diagnose einer mittel- bis schwergradigen COPD in die Studie eingeschlossen werden. Ein Patient brach die Studie aufgrund einer Appendizitis ab. Die RespiTrace-Daten einer Probandin gingen vor der endgültigen Datensicherung durch einen Computerfehler verloren. Somit konnten 19 Probanden ausgewertet werden. Das mittlere ( $\pm$  SD) Alter dieser 19 Probanden lag bei  $65,7 \pm 6,5$  Jahren, die mittlere Anzahl ( $\pm$  SD) der pack-years betrug  $57 \pm 15$  Jahre. Die mittlere ( $\pm$  SD) Erkrankungsdauer der Patienten seit Diagnosestellung betrug  $12,8 \pm 5,7$  Jahre. Eine Sauerstofflangzeittherapie wurde bei keinem der Patienten durchgeführt.

Tabelle 3.1 gibt die gemittelten Werte der gemessenen Ausgangsparameter an Visitentag 1 wieder. Über den gesamten Behandlungszeitraum traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf. Bis auf zwei Patienten inhalierten alle Patienten regelmäßig kurz- und / oder langwirksame  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten bzw. Anticholinergika, drei erhielten Theophyllin. Inhalative Corticosteroide erhielten ebenfalls drei Probanden.

Geschlecht	m/w	6 / 13
Alter	Jahre	65,9 ± 6,5
Erkrankungsdauer	Jahre	12,8 ± 5,7
Größe	cm	174 ± 10
Gewicht	kg	79 ± 17
Pack-years	Jahre	57 ± 15
FEV <sub>1</sub>	l	1,15 ± 0,40
FEV <sub>1</sub>	% Sollwert	38,3 ± 8,6
FIV <sub>1</sub>	l	3,20 ± 0,94
FVC	l	2,84 ± 0,92
IVC	l	3,83 ± 0,91
ITGV	l	5,27 ± 1,04
ITGV	% Sollwert	154,2 ± 22,3
RV	l	4,25 ± 0,82
TLC	l	7,70
TL <sub>co</sub>	% Sollwert	55,8 ± 23,3
PaCO <sub>2</sub>	mmHg	39,0 ± 3,1
PaO <sub>2</sub>	mmHg	66,0 ± 8,2
SaO <sub>2</sub>	%	92,8 ± 2,2

**Tabelle 3.1:** Merkmale der Patienten (arithmetische Mittel ± Standardabweichungen)



**Abbildung 3.1:** Graphische Darstellung der Studienpopulation ( $n=19$ ) klassifiziert gemäß dem FEV<sub>1</sub> relativ zum Sollwert. Die überwiegende Zahl der Patienten (68% des Gesamtkollektivs) befand sich in der Gruppe mit einem FEV<sub>1</sub> zwischen 20 und 40% vom Sollwert.

### 3.2 Ausgangswerte der Lungenfunktion vor Medikation

In Tabelle 3.2 und 3.3 sind die Messwerte von FEV<sub>1</sub> und FIV<sub>1</sub> sowie die Werte von FVC und IVC nach Visiten geordnet für die Gesamtpopulation aufgeführt. Um mögliche Unterschiede zwischen Fenoterol-, Oxitropium- und Placebovisite statistisch zu prüfen, wurden diese Werte für die Gesamtpopulation mittels repeated-measures-Varianzanalyse (ANOVA) miteinander verglichen. Eine Vergleichbarkeit der Visiten war in jedem Fall gegeben, da die Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede der Ausgangswerte von FEV<sub>1</sub> oder FIV<sub>1</sub> zwischen den Visiten ergab.

	FEV <sub>1</sub>	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
<b>Fenoterolvisite</b>						
Ausgangswert	L	1,09	0,37	1,03	0,62	1,85
n. Ausgangsperiode	L	1,08	0,36	0,97	0,64	1,75
Änderung n. Ausgangs- Periode	L	-0,01	0,12	0,01	-0,25	0,24
Änderung n. Ausgangs- Periode	%	0,12	9,73	0,77	-18,25	21,24
<b>Oxitropiumvisite</b>						
Ausgangswert	L	1,12	0,40	1,04	0,60	1,90
n. Ausgangsperiode	L	1,10	0,43	0,97	0,54	1,79
Änderung n. Ausgangs- Periode	L	-0,03	0,14	-0,08	-0,27	0,23
Änderung n. Ausgangs- Periode	%	-2,91	11,98	-4,91	-21,88	21,91
<b>Placebovisite</b>						
Ausgangswert	L	1,10	0,36	1,02	0,66	1,79
n. Ausgangsperiode	L	1,10	0,34	1,00	0,63	1,72
Änderung n. Ausgangs- Periode	L	-0,00017	0,10	0,01	-0,23	0,20
Änderung n. Ausgangs- Periode	%	0,57	9,44	1,13	-13,93	17,85

Tabelle 3.2: FEV<sub>1</sub> nach Visiten geordnet. Angegeben sind die Absolutwerte in Litern (n=19)

Mittelwert	FIV <sub>1</sub>	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
<b>Fenoterolvisite</b>						
Ausgangswert	L	2,89	0,90	2,49	1,76	4,24
n. Ausgangsperiode	L	2,72	0,73	2,47	1,66	3,74
Änderung n. Ausgangs- Periode	L	-0,17	0,32	-0,11	-0,90	0,46
Änderung n. Ausgangs- Periode	%	-0,12	9,73	0,77	-18,25	21,24
<b>Oxitropiumvisite</b>						
Ausgangswert	L	2,79	1,03	2,35	1,28	4,33
n. Ausgangsperiode	L	2,83	0,89	2,48	1,6	4,39
Änderung n. Ausgangs- Periode	L	0,05	0,33	-0,03	-0,33	0,83
Änderung n. Ausgangs- Periode	%	5,20	19,15	-1,06	-9,17	56,25
<b>Placebovisite</b>						
Ausgangswert	L	2,90	0,83	2,77	1,87	4,52
n. Ausgangsperiode	L	2,82	0,77	2,7	1,72	4,11
Änderung n. Ausgangs- Periode	L	-0,08	0,28	-0,06	-0,56	0,48
Änderung n. Ausgangs- Periode	%	-1,89	9,44	-2,34	-14,98	19,64

**Tabelle 3.3:** FIV<sub>1</sub> nach Visiten geordnet. Angegeben sind die Absolutwerte in Litern (n=19)



	FVC	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
<b>Fenoterolvisite</b>						
Ausgangswert	L	3,03	0,78	2,90	2,05	4,35
n. Ausgangsperiode	L	2,99	0,77	2,96	1,98	4,32
Änderung n. Ausgangs- periode	L	-0,05	0,20	-0,04	-0,40	0,28
Änderung n. Ausgangs- periode	%	-1,25	6,52	-1,53	-11,91	11,16
<b>Oxitropiumvisite</b>						
Ausgangswert	L	3,05	0,92	2,73	1,83	4,67
n. Ausgangsperiode	L	3,01	0,90	2,80	1,91	4,56
Änderung n. Ausgangs- periode	L	0,03	0,17	0,08	-0,28	0,31
Änderung n. Ausgangs- periode	%	1,34	6,41	2,04	-10,96	11,31
<b>Placebovisite</b>						
Ausgangswert	L	3,04	0,80	3,00	1,92	4,22
n. Ausgangsperiode	L	3,07	0,80	3,13	2,08	4,26
Änderung n. Ausgangs- periode	L	0,03	0,27	0,04	-0,60	0,45
Änderung n. Ausgangs- periode	%	1,32	7,99	0,84	-15,11	11,97

**Tabelle 3.4:** FVC nach Visiten geordnet. Angegeben sind die Absolutwerte in Litern (n=19)

	IVC	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
<b>Fenoterolvisite</b>						
Ausgang	L	3,26	0,90	3,20	1,94	4,68
n. Ausgangsperiode	L	3,18	0,87	3,08	1,86	4,83
Änderung n. Ausgangs- periode	L	-0,83	0,22	-0,06	-0,56	0,23
Änderung n. Ausgangs- periode	%	-2,26	5,99	-1,52	-14,40	8,30
<b>Oxitropiumvisite</b>						
Ausgang	L	3,18	0,97	2,64	2,06	4,82
n. Ausgangsperiode	L	3,17	0,95	2,84	1,94	4,94
Änderung n. Ausgangs- periode	L	0,0003	0,22	-0,05	-0,30	0,48
Änderung n. Ausgangs- periode	%	0,37	8,20	-1,09	-8,63	19,24
<b>Placebovisite</b>						
Ausgang	L	3,28	0,98	3,28	2,01	4,75
n. Ausgangsperiode	L	3,25	0,88	3,28	1,91	4,7
Änderung n. Ausgangs- periode	L	-0,03	0,28	-0,05	-0,48	0,48
Änderung n. Ausgangs- periode	%	0,12	8,48	-1,31	-13,99	17,20

**Tabelle 3.5:** IVC nach Visiten geordnet. Angegeben sind die Absolutwerte in Litern (n=19)

### 3.3 Ausgangswerte der Atemfrequenz und des Atemzugvolumens vor Medikation (Ausgangsperiode)

In den Tabellen 3.6 und 3.7 sind die Messwerte von Atemfrequenz und Atemzugvolumen nach Visiten geordnet für die Gesamtpopulation aufgeführt. Dargestellt sind jeweils die Verläufe von Atemfrequenz und Atemzugvolumen während der 45-minütigen Ausgangsperiode in drei konsekutiven 15-Minuten-Intervallen. Um auch hier mögliche Unterschiede zwischen Fenoterol-, Oxitropium und Placebovisite zu prüfen, wurden diese Werte mittels repeated-measures-Varianzanalyse (ANOVA) miteinander verglichen.

Die Analyse der Ausgangswerte der Atemfrequenz ergab keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den einzelnen Visiten, so dass auch hier eine Vergleichbarkeit gegeben war. Bezüglich des zeitlichen Verlaufes der Atemzugvolumina ergaben sich in der Baseline-Messung der Oxitropium- und der Placebovisite keine statistisch signifikanten Änderungen im zeitlichen Verlauf, jedoch war bei der Fenoterolvisite die Abnahme des Atemzugvolumens im zeitlichen Verlauf der Ausgangsperiode, d.h. vor Medikamenteninhalation, statistisch signifikant. Für die anderen Visiten ergaben sich analoge Tendenzen in die gleiche Richtung. Im 45-minütigen Verlauf der Ausgangsperiode waren die Änderungen der Atemfrequenz bei keiner der drei Visiten statistisch signifikant. Gleiches galt für das sich ergebende Atemminutenvolumen, so dass eine Vergleichbarkeit gegeben war.

Tendenziell nahmen somit die Atemzugvolumina während der drei Ausgangsperioden ab, allerdings war dieser Verlauf nur bei der Fenoterol-Visite signifikant. Tabelle 3.8 zeigt die p-Werte der entsprechenden Varianzanalysen.

Atemzugvolumen	0-15 Minuten	15-30 Minuten	30-45 Minuten
Fenoterol	503	482	460
Oxítropium	584	531	509
Placebo	593	568	536

Tabelle 3.6: Zeitlicher Verlauf des Atemzugvolumens vor der Inhalation von Fenoterol, Oxítropium oder Placebo während der 45-minütigen Ausgangsperiode

Atemzüge/15 min.	0-15 Minuten	15-30 Minuten	30-45 Minuten
Fenoterol	89	86	89
Oxítropium	90	91	89
Placebo	90	90	88

Tabelle 3.7: Zeitlicher Verlauf der Atemfrequenz vor der Inhalation von Fenoterol, Oxítropium oder Placebo während der 45-minütigen Ausgangsperiode

Fenoterol		p-Wert
	Atemfrequenz	0,487
	Atemzugvolumen	<b>0,035</b>
	Atemminutenvolumen	<b>0,005</b>
Oxítropium		
	Atemfrequenz	0,467
	Atemzugvolumen	0,075
	Atemminutenvolumen	0,108
Placebo		
	Atemfrequenz	0,753
	Atemzugvolumen	0,088
	Atemminutenvolumen	0,052

Tabelle 3.8: p-Werte (ANOVA) für den zeitlichen Verlauf der Änderungen vor Inhalation von Fenoterol, Oxítropium und Placebo während der 45-minütigen Ausgangsperiode

### 3.4 Ausgangswerte der Dyspnoe

In Tabelle 3.9 sind die Werte der Dyspnoe gemäß Borg-Skala nach Visiten geordnet für die Gesamtpopulation aufgeführt. Auch diese Werte wurden mittels repeated-measures-Varianzanalyse (ANOVA) miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

Bei der Fenoterol-Visite bewerteten die Probanden ihre initiale Dyspnoe im Mittel mit dem Borg-Wert 3. Zu Beginn der Oxitropium-Visite wurde die initiale, durchschnittliche Ruhedyspnoe mit dem Wert 2,95 Punkten bewertet, und bei der Placebo-Visite durchschnittlich mit dem Wert 2,75. Diese Werte entsprachen in der klinischen Bewertung einer „mäßigen“ Luftnot.

### 3.5 Beziehung zwischen Dyspnoe, Atemfrequenz, Atemzugvolumen und Atemminutenvolumen vor Medikation

Zwischen den Ausgangswerten der Dyspnoe, quantifiziert durch die Borg-Skala, und den Kenngrößen des Atemmusters während der Ausgangsperiode bestanden teilweise signifikante Beziehungen. Hierbei war der Borg-Wert positiv korreliert mit der Atemfrequenz und negativ korreliert mit dem Atemzugvolumen (jeweils  $p < 0,05$ ). Die statistisch signifikanten Rangkorrelationskoeffizienten lagen in der Größenordnung von 0,45 - 0,50. Allerdings variierten die Korrelationen über die Zeitdauer der Ausgangsperiode, als Ausdruck der intrinsischen Variabilität dieser Messgrößen. Bemerkenswerterweise waren die Korrelationen mit dem Borg-Wert für die Zeitintervalle zu Beginn der 45-minütigen Ausgangsperiode am stärksten ausgeprägt (vgl. 3.13).

### 3.6 Änderung der Lungenfunktion nach Ausgangsmessung

Um mögliche Unterschiede zwischen den Werten der Lungenfunktion vor und nach Ausgangsmessung zu prüfen, wurden die einzelnen Messgrößen mittels des t-Tests für gepaarte Stichproben verglichen. Hierbei fanden sich keine statistisch signifikanten Änderungen in der Gesamtgruppe der Patienten.

### 3.7 Änderung der Dyspnoe nach der Ausgangsperiode

Um mögliche Unterschiede zwischen den Werten der VAS nach der Ausgangsperiode (siehe Tab. 3.2 – 3.5 & 3.9) zu bewerten, erfolgte ein Vergleich mittels Friedman's ANOVA und Kendalls Konkordanzkoeffizient. Nach Ende der Ausgangsperiode der Fenoterol-Visite, d.h. nach 45 Minuten, sahen die Patienten ihre Dyspnoe durchschnittlich um 61 Einheiten (mm von 100) in der VAS verbessert. Bei der Oxitropium-Visite war die Dyspnoe auf der VAS um durchschnittlich 63 Einheiten verbessert, bei der Placebo-Visite jedoch ebenfalls um durchschnittlich 56 Einheiten.

Die Unterschiede zwischen den VAS-Werten der einzelnen Visiten erwiesen sich in den oben genannten Tests als nicht signifikant ( $p < 0,94$ ; Konkordanzkoeffizient: 0,02778; Mittlerer Rang ( $r$ ): 0,0523). Die VAS1-Werte sind mit den anderen Werten der Dyspnoe aus Tabelle 3.9 ersichtlich.

	Mittelwert	SD	Median	Maximum	Minimum
<b>Fenoterol-Visite</b>					
Borg-Skala	3,0	1,2	3	5	1
VAS n. Ausgangsperiode	6,1	19,3	0	83	0
VAS n. Interventionsperiode	12,1	19,2	0	61	-13
Summe VAS beider Perioden	18,2	25,4	12	83	-13
<b>Oxotropium-Visite</b>					
Borg-Skala	2,9	0,9	3	5	1
VAS n. Ausgangsperiode	6,3	18,1	0	72	0
VAS n. Interventionsperiode	11,1	19,4	0	64	0
Summe VAS beider Perioden	17,5	28,6	0	100	0
<b>Placebo-Visite</b>					
Borg-Skala	2,8	0,9	3	5	1
VAS n. Ausgangsperiode	5,6	17,8	0	71	-13
VAS n. Interventionsperiode	4,1	18,7	0	47	-33
Summe VAS beider Perioden	9,7	27,8	0	71	-37

**Tabelle 3.9:** Werte der Borg-Skala, gemessen jeweils zu Beginn jeder Visite, sowie Werte der VAS jeweils nach der 45-minütigen Ausgangsperiode und der 45-minütigen Interventionsperiode, jeweils nach vorangegangener Inhalation von Fenoterol, Oxotropium und Placebo (n=19)

### 3.8 Änderung der Lungenfunktion nach Inhalation von Fenoterol, Oxotropium und Placebo

Die Änderungen der Lungenfunktion nach Inhalation von Fenoterol, Oxotropium und Placebo (Tab. 3.2 - 3.5) wurden mittels ANOVA sowie paarigem t-Test untersucht. Hierbei zeigten sich in der Fenoterol-Visite für die Messgrößen FEV<sub>1</sub> und FVC und in der Oxotropium-Visite für FEV<sub>1</sub>, FVC und IVC jeweils statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Änderungen nach Inhalation der Prüfmedikation (Tab. 3.11). Diese Änderungen waren konsistent vor allem beim Vergleich mit den nach der Ausgangsperiode (45 Minuten)

---

erhaltenen Messungen. Die Werte von  $FIV_1$  zeigten nur tendenzielle, nicht signifikante Unterschiede. In der Placebo-Visite wurden keine signifikanten Unterschiede nach Inhalation der Prüfmedikation gefunden. Da die Messung eines Patienten teils derart von den Vormessungen abwich, dass von einer technisch bedingten Fehlmessung ausgegangen werden musste, wurde dieser nicht in die Berechnung einbezogen (n=18).



	FEV <sub>1</sub>	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
<b>Fenoterolvisite</b>						
Ausgang (0 min)	L	1,09	0,37	1,03	0,62	1,85
n. Ausg.per. (45 min.)	L	1,08	0,36	0,96	0,64	1,75
n. Medikation (90 min.)	L	1,18	0,46	1,13	0,6	2,07
Änderung vs. 0 min	L	0,10	0,21	0,07	-0,23	0,80
Änderung vs. 0 min	%	8,1	17,5	5,7	-16,8	63,0
Änderung vs. 45 min	L	0,10	0,15	0,06	-0,08	0,59
Änderung vs. 45 min	%	7,9	11,6	5,6	-8,8	39,9
	FEV <sub>1</sub>	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
<b>Oxitropiumvisite</b>						
Ausgang (0 min.)	L	1,13	0,42	1,04	0,59	1,9
n. Ausg.per. (45 min.)	L	1,10	0,43	0,97	0,54	1,79
n. Medikation (90 min.)	L	1,2	0,48	1,16	0,6	2,25
Änderung vs. 0 min	L	0,08	0,24	0,08	-0,43	0,71
Änderung vs. 0 min	%	8,15	16,58	8,87	22,63	46,10
Änderung vs. 45 min	L	0,11	0,18	0,09	-0,16	0,49
Änderung vs. 45 min	%	12,28	18,52	8,43	-10,08	53,37
	FEV <sub>1</sub>	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
<b>Placebovisite</b>						
Ausgang (0 min.)	L	1,10	0,36	1,10	0,66	1,79
n. Ausg.per. (45 min.)	L	1,10	0,34	0,99	0,63	1,72
n. Medikation (90 min.)	L	1,06	0,34	0,95	0,63	1,78
Änderung vs. 0 min	L	0,08	0,24	0,80	-0,43	0,71
Änderung vs. 0 min	%	-2,45	6,71	-1,22	-28,03	21,43
Änderung vs. 45 min	L	-0,04	0,08	-0,003	-0,18	0,10
Änderung vs. 45 min	%	-3,11	6,72	-0,28	-16,38	10,44

**Tabelle 3.10:** Werte von FEV<sub>1</sub> jeweils zu Beginn der Visite (Ausgangswert), 45 Minuten später (nach Ausgangsperiode) und 45 Minuten nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropium oder Placebo (90 Minuten nach der Ausgangsmessung) sowie auf die Ausgangs-Messung und die 45-Minuten-Messung bezogene Änderungen (absolut und in Prozent) (n=18)

Fenoterol		p-Werte vs. 0 min	p-Werte vs. 45 min	ANOVA
	FEV <sub>1</sub>	0,07	0,01	0,02
	FIV <sub>1</sub>	0,49	0,67	0,06
	FVC	0,10	0,01	0,02
	IVC	0,31	0,02	0,06
Oxitropium				
	FEV <sub>1</sub>	0,15	0,02	0,05
	FIV <sub>1</sub>	0,06	0,08	0,07
	FVC	0,002	0,002	0,0001
	IVC	0,021	0,012	0,006
Placebo				
	FEV <sub>1</sub>	0,30	0,07	0,29
	FIV <sub>1</sub>	0,16	0,66	0,28
	FVC	0,74	0,24	0,72
	IVC	0,15	0,10	0,22

**Tabelle 3.11:** p-Werte der Änderung der Lungenfunktion nach Inhalation der Prüfmedikation (p-Werte aus paarigem t-Test sowie repeated measures ANOVA; n=18)

### 3.9 Änderung der Atemfrequenz nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropium und Placebo

Im folgenden sind die Ergebnisse der RespiTrace-Messungen der Atemfrequenz gemittelt pro 5 bzw. 15-Minuten-Intervall dargestellt (Abb. 3.12 a und b). Es ist ersichtlich, dass sich bei der Fenoterol-Visite während der Ausgangsperiode eine geringfügige Abnahme der Atemfrequenz andeutete, während nach Inhalation von 200 µg Fenoterol die Atemfrequenz um etwa den Betrag der vorherigen Abnahme wieder anstieg. In der Ausgangsperiode der Oxitropium-Visite sank die Atemfrequenz tendenziell. Dies ließ sich nach Inhalation von Oxitropium erneut beobachten. Bei der Placebo-Visite trat während der Ausgangsperiode ebenfalls eine Abnahme um ca. 2 Atemzüge pro 5-Minuten-Intervall auf, während nach Medikation die Atemfrequenz anstieg.

Führte man eine Varianzanalyse mit den über 15 Minuten gemittelten Werten der Atemfrequenz während der Interventionsperiode durch, so ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Wirkungen der drei Behandlungen ( $p=0,023$ ). Dieser bestand spezifisch zwischen Fenoterol und Oxitropium im Sinne einer signifikanten ( $p=0.022$ ) Interaktion zwischen dem Faktor „Zeit“ und dem Faktor „Medikament“. Dieser Effekt findet sich im dem ersten und zweiten Teilbild von Abbildung 3.12 a und b angedeutet, indem unter Fenoterol die Atemfrequenz über die Zeit hin hoch blieb bzw. anstieg, hingegen unter Oxitropium abnahm.

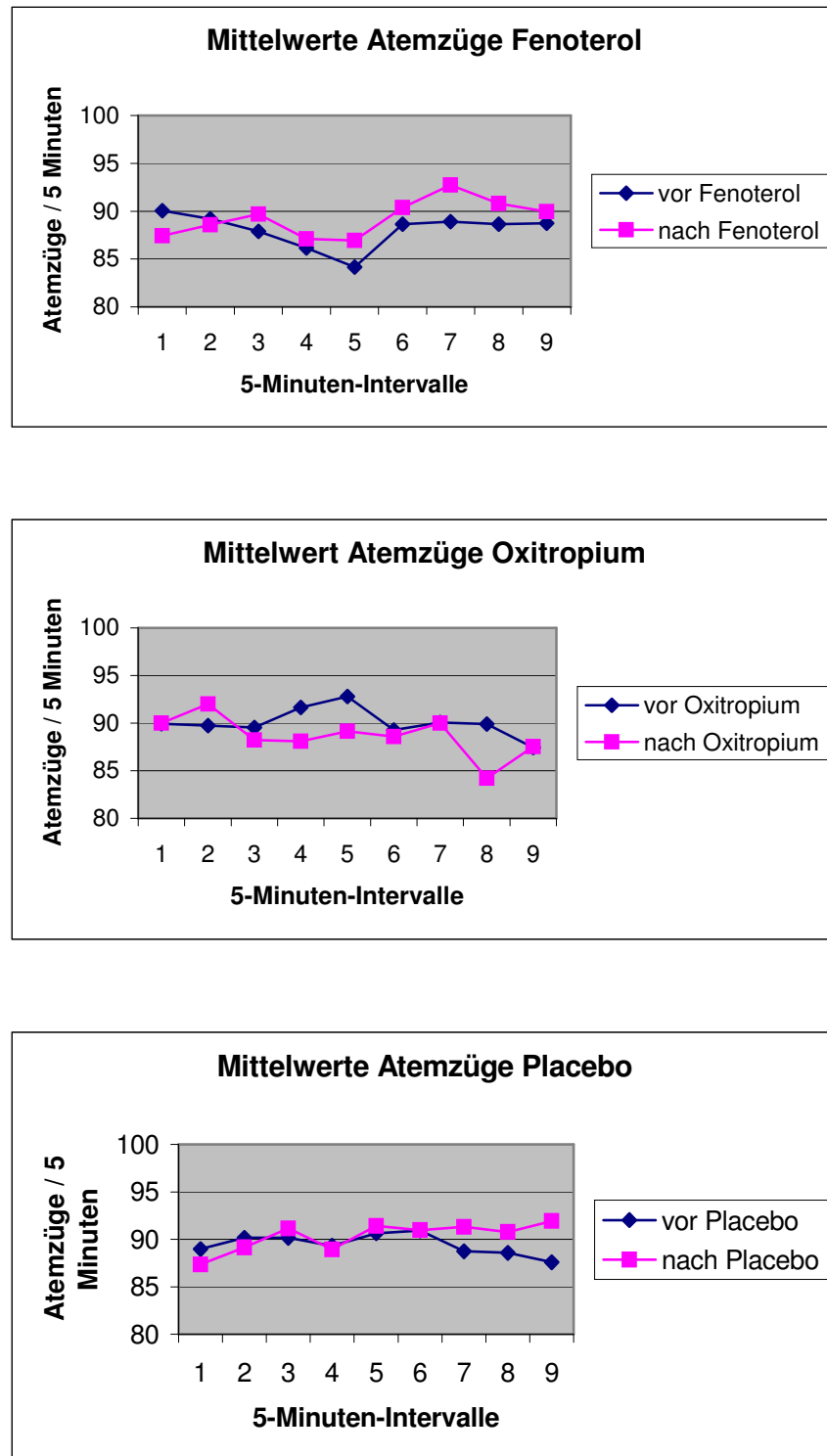


Abbildung 3.12 a: Zeitlicher Verlauf der über 5 Minuten gemittelten Mittelwerte der Zahl der Atemzüge vor und nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropium und Placebo

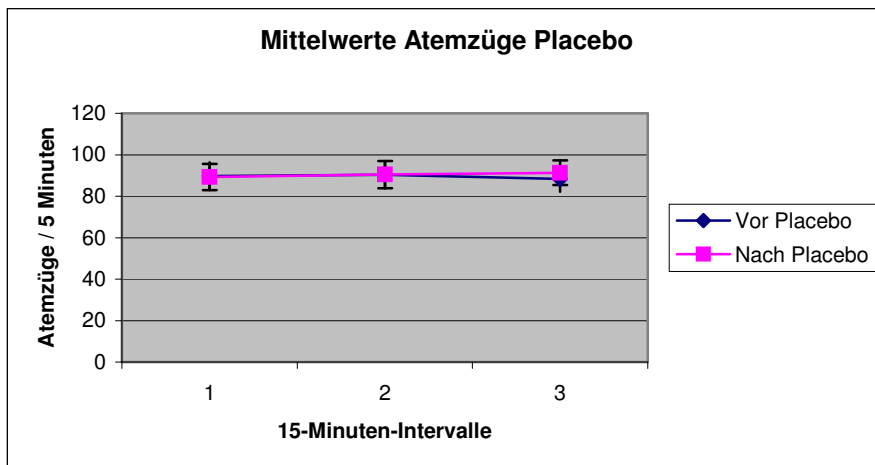
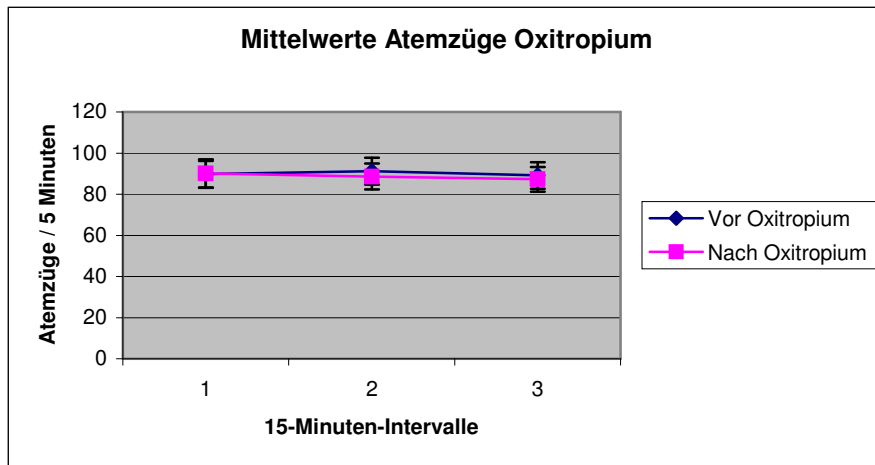
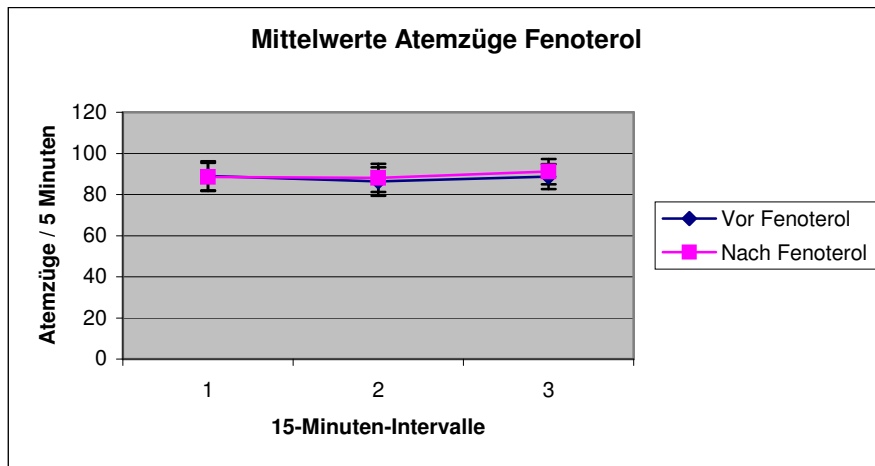


Abbildung 3.12 b: Zeitlicher Verlauf der über 15 Minuten gemittelten Mittelwerte der Zahl der Atemzüge vor und nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropium und Placebo

### **3.10 Änderung des Atemzugvolumens nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropium und Placebo**

In der Auswertung der Atemzugvolumina lässt sich bei Betrachtung der Fenoterol-Visite in der Ausgangsperiode sowie nach Inhalation eine leichte Abnahme des Tidalvolumens um etwa 50 ml feststellen. Nach Inhalation von 0,2mg Oxitropium lässt sich über den gesamten Messzeitraum im Vergleich zur Ausgangsperiode eine Erhöhung der Atemzugvolumina um bis zu 150ml beobachten. In der Placebo-Visite nahm in der Ausgangsperiode sowie in der Messung nach Inhalation das Atemzugvolumen der Probanden in gleicher Weise leicht ab. Die Messungen der Atemzugvolumina sind in den Tabellen 3.13 a und b graphisch dargestellt.

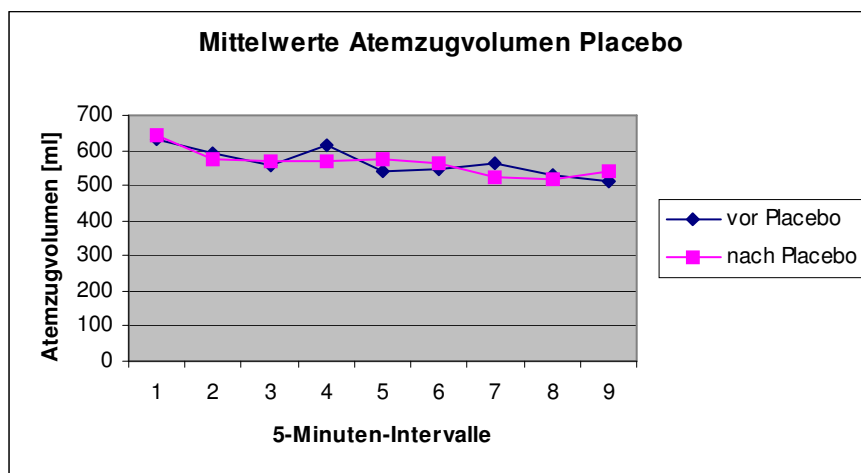
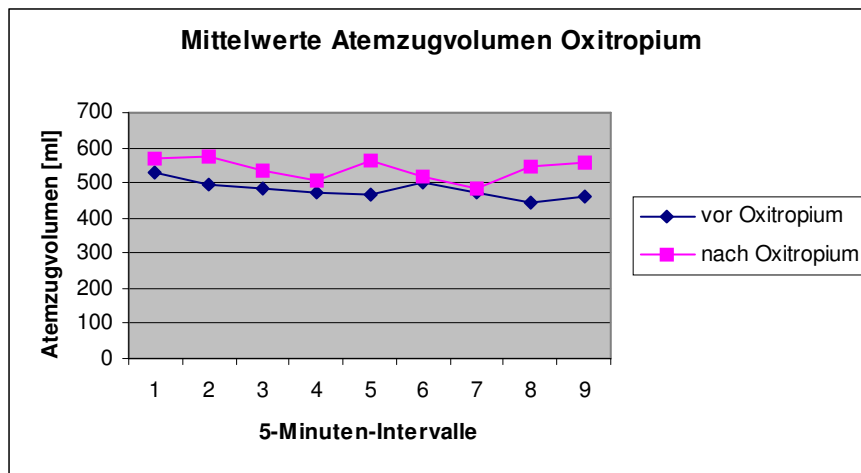
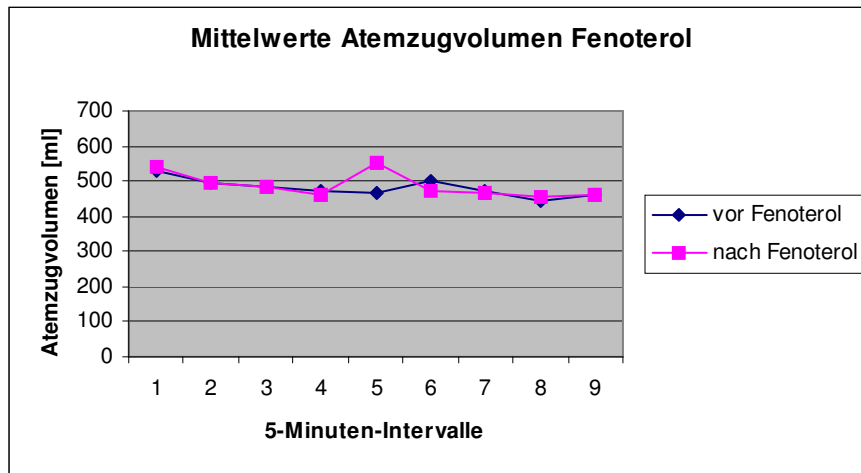


Abbildung 3.13 a: Zeitlicher Verlauf der über 5 Minuten gemittelten Mittelwerte des Atemzugvolumens vor und nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropium und Placebo

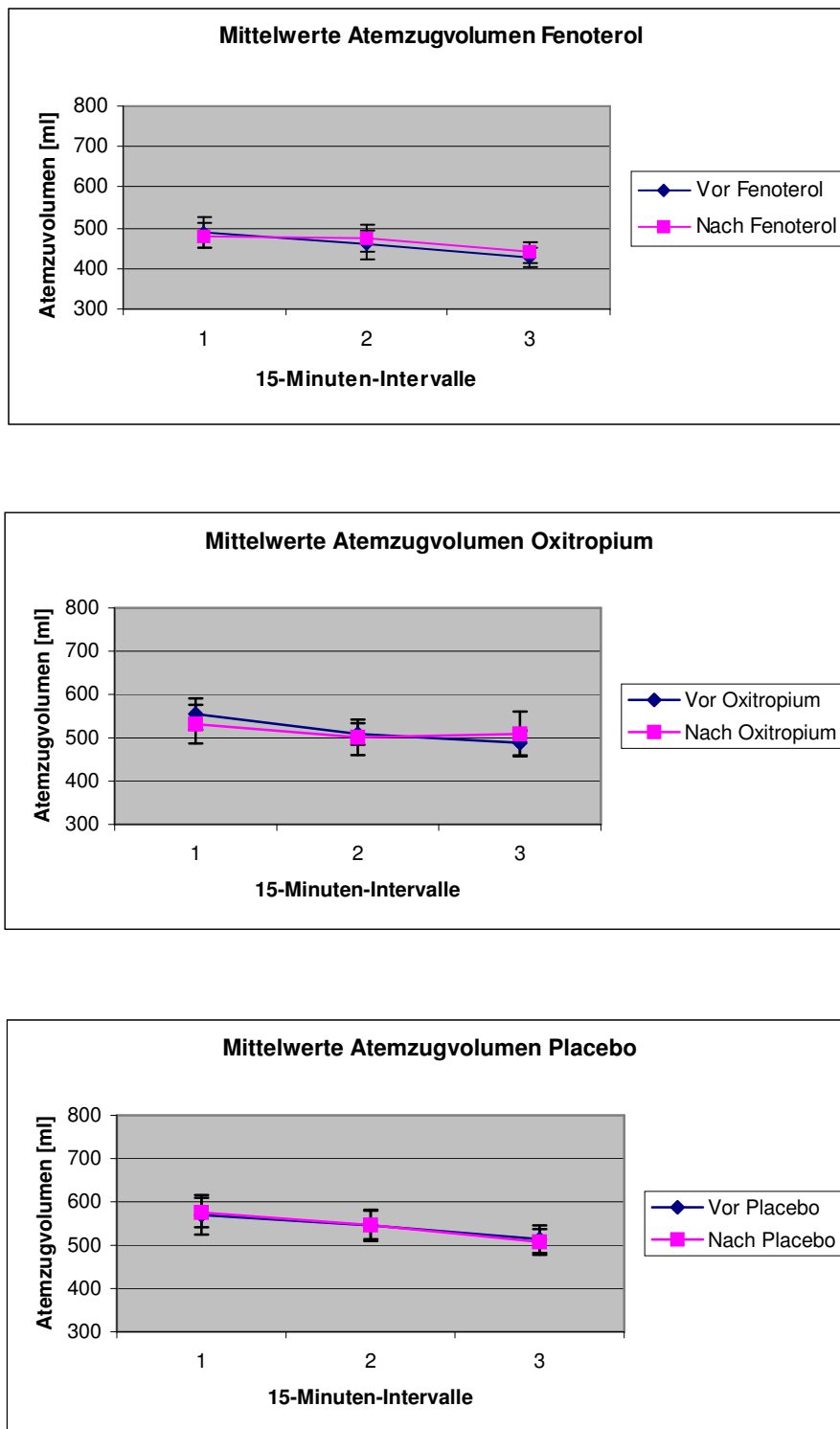


Abbildung 3.13 b: Zeitlicher Verlauf der über 15 Minuten gemittelten Mittelwerte des Atemzugvolumens vor und nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropium und Placebo



### 3.11 Änderung des Atemminutenvolumens nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropium und Placebo

Im folgenden sind die Verläufe der Atemzugvolumina in 5- bzw. 15-Minuten-Intervallen dargestellt. Die Analyse der zeitlichen Verläufe der einzelnen Visiten ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede.

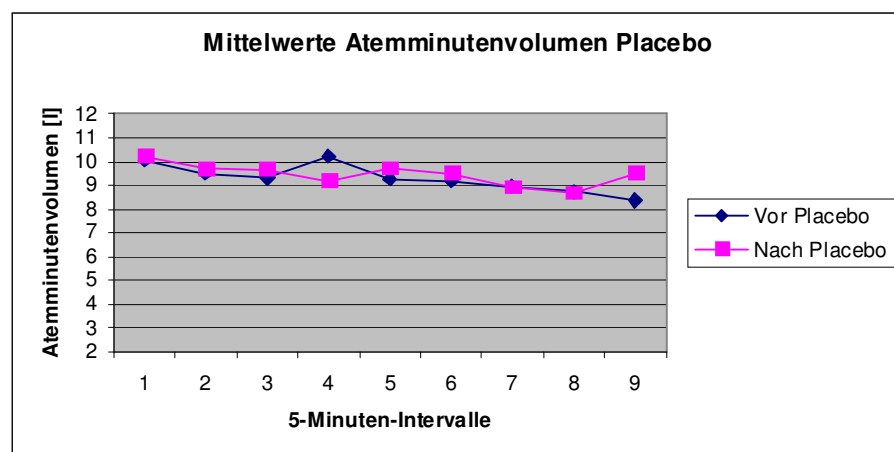
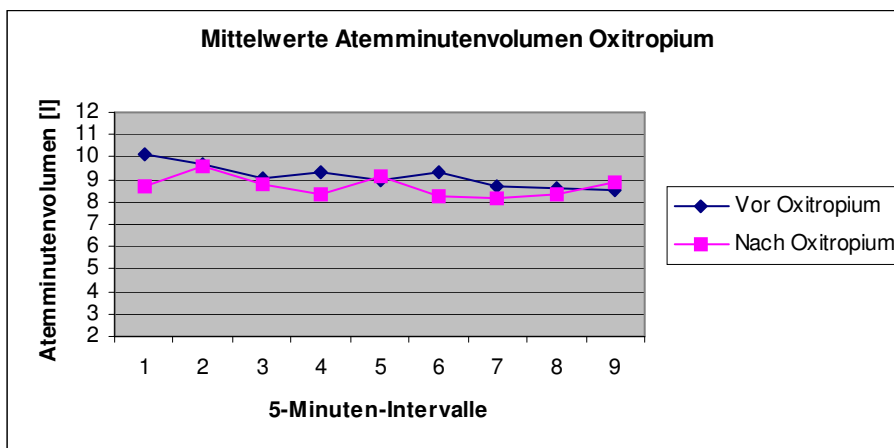
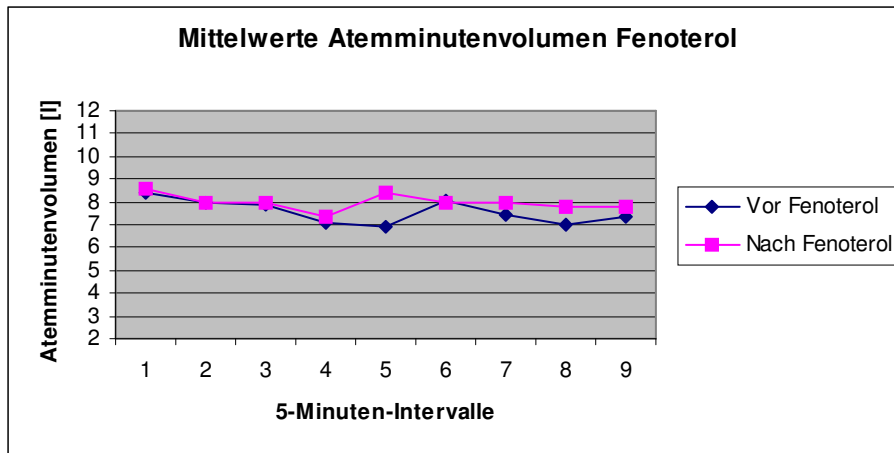


Abbildung 3.14 a: Zeitlicher Verlauf der über 5 Minuten gemittelten Mittelwerte des Atemminutenvolumens vor und nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropium und Placebo

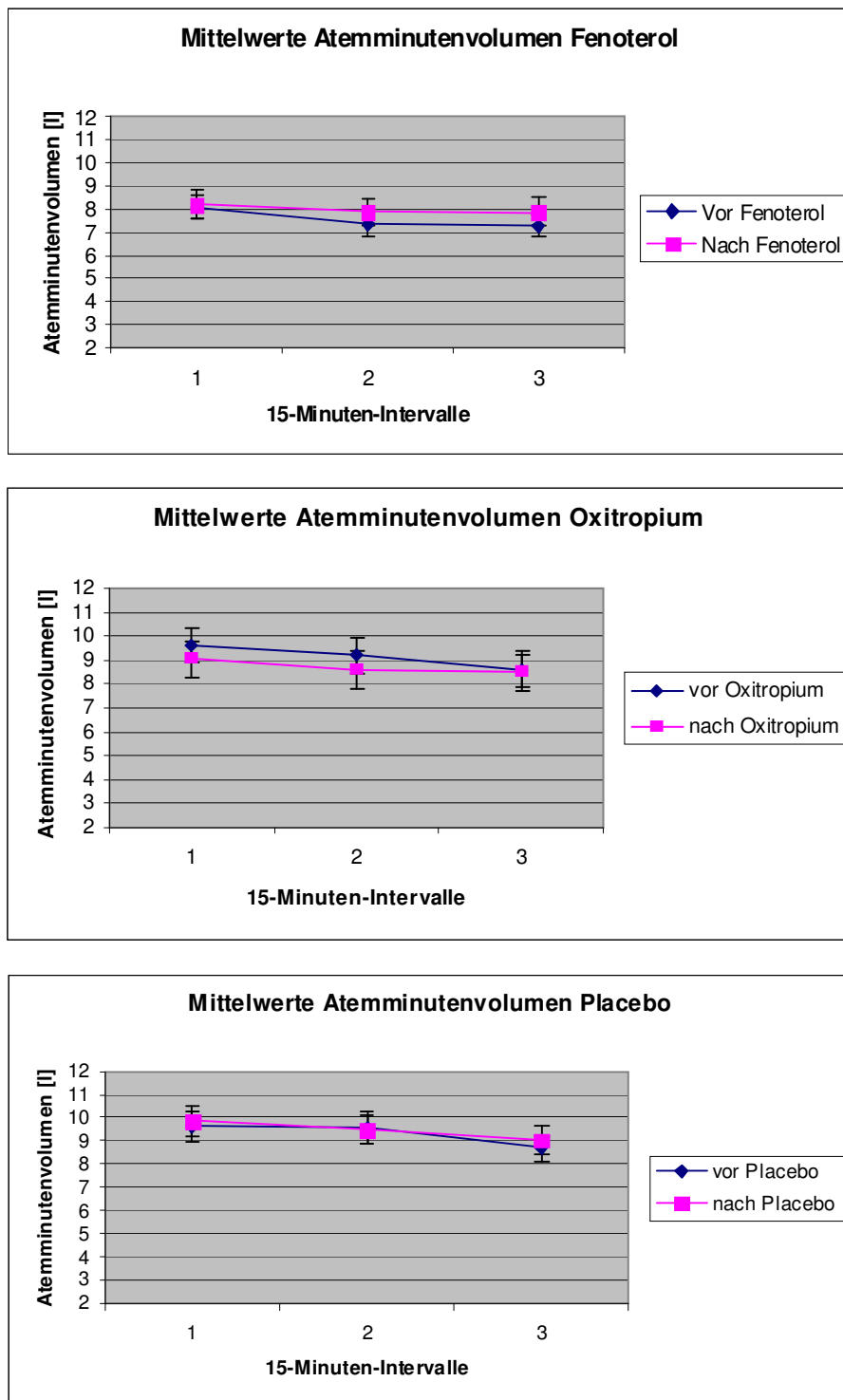
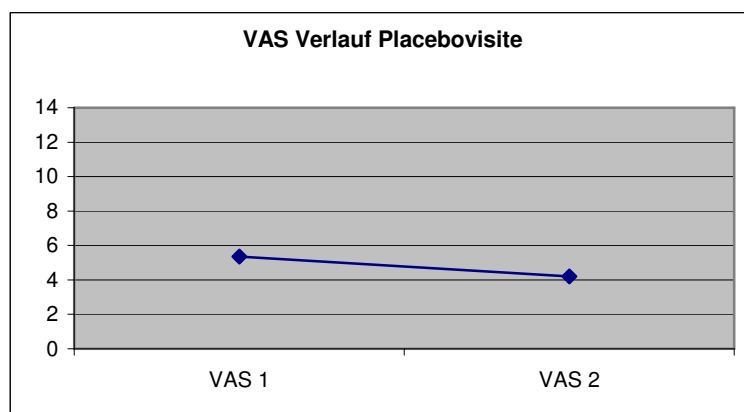
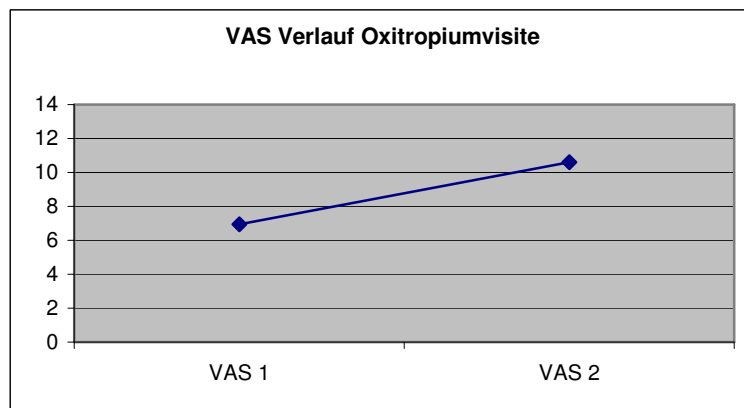
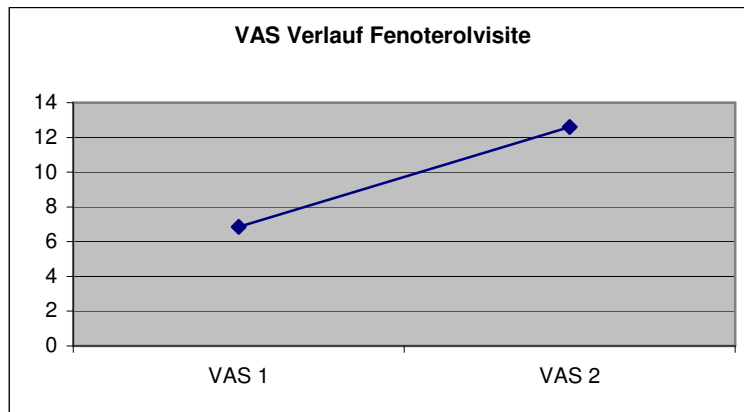


Abbildung 3.14 b: Zeitlicher Verlauf der über 15 Minuten gemittelten Mittelwerte des Atemminutenvolumens vor und nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropium und Placebo

### **3.12 Änderung der Dyspnoe nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropium und Placebo**

Zur Beurteilung der subjektiven Änderungen der Dyspnoe am Ende der zweiten Messperiode, d.h. 45 Minuten nach Medikation, kam wiederum die VAS zum Einsatz. Bei der Fenoterol-Visite wurde von den Patienten durchschnittlich eine Verbesserung von 12,1 Einheiten (mm) angegeben. Bei der Oxitropium-Visite betrug die entsprechende Verbesserung der Dyspnoe 11,1 und bei der Placebo-Visite 4,1 Einheiten. Die detaillierten Ergebnisse sind aus Tabelle 3.9 ersichtlich. Ferner sind die Summen der VAS-Werte der ersten und der zweiten 45-Minuten-Messperiode angegeben, um in erster Näherung unter der Annahme der Additivität eine Gesamtänderung der Dyspnoe während der gesamten Untersuchungsdauer zu bestimmen.

Analog den in nach der Ausgangsperiode ermittelten VAS-Werten wurden diese Werte mittels Friedman's ANOVA geprüft. Dieser Vergleich ergab ungeachtet der Unterschiede der Mittelwerte aufgrund der großen Streuung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den VAS-Werten der drei Visiten ( $p=0,28$ ). Zur Überprüfung durchgeführte paarweise Vergleiche mittels Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben ergaben für die Vergleiche Fenoterol versus Placebo ( $p=0,31$ ) und Oxitropium versus Placebo ( $p=0,17$ ) ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.



**Abbildung 3.15:** Verläufe der VAS-Werte beider Messzeitpunkte nach Visiten geordnet

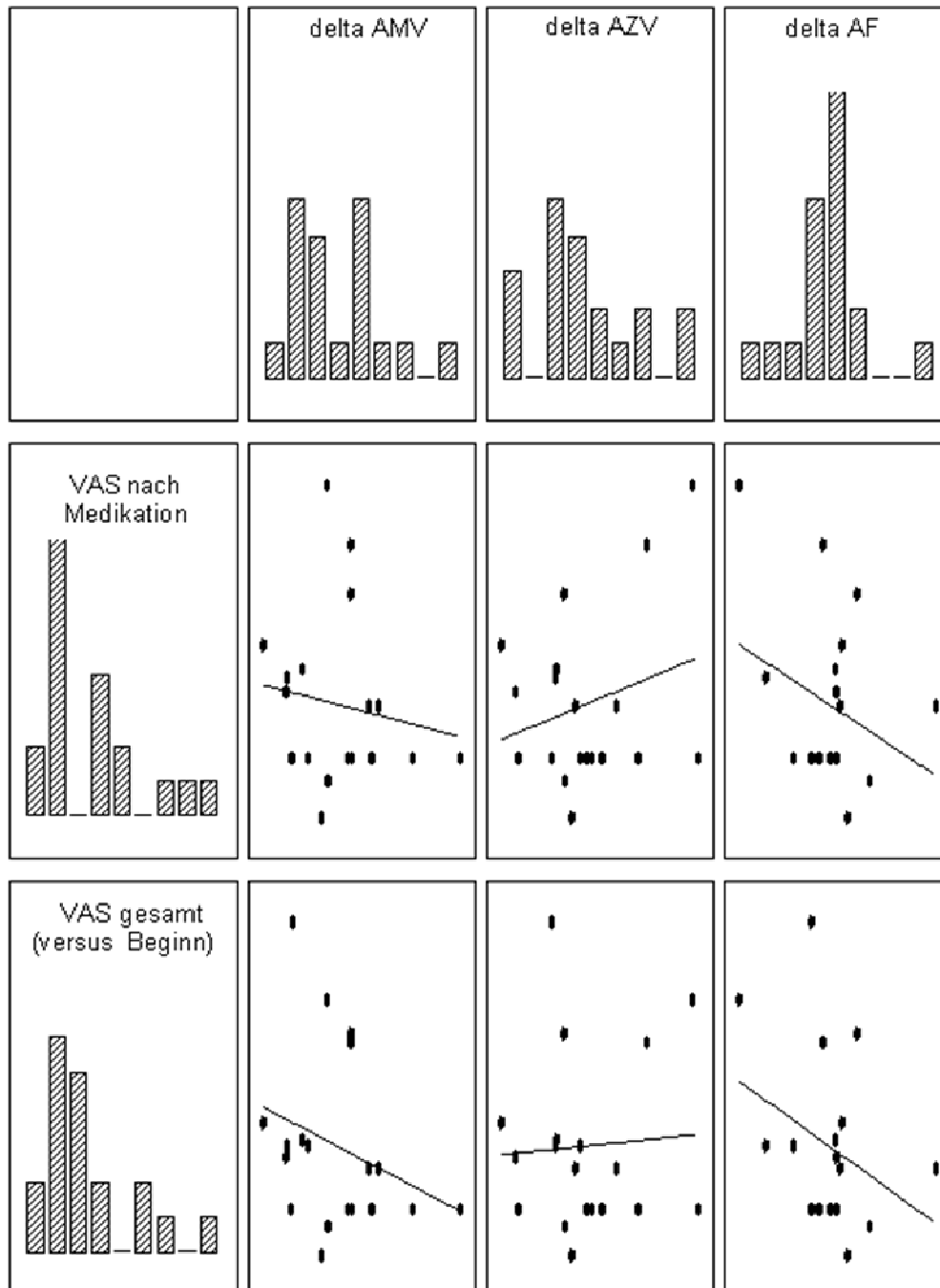
### 3.13 Beziehung zwischen Dyspnoe und Änderungen der Lungenfunktion

Um eine mögliche Korrelation zwischen Dyspnoe und Änderungen der Lungenfunktion aufzuzeigen, wurden Korrelationskoeffizienten zwischen den prozentualen und absoluten Veränderungen der Lungenfunktion und den VAS-Werten ausgewertet. Zwischen den einzelnen Visiten erfolgten Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben. Die relativ kleinen Unterschiede der Dyspnoe zwischen der Medikation mit Fenoterol und Oxitropium sowie die relativ kleinen und variablen Wirkungen auf das Atemmuster ließen keinen Zusammenhang zwischen Atemmuster und Dyspnoe erkennen.

Die Abbildungen 3.16-3.18 zeigen die Beziehungen zwischen den Änderungen der Dyspnoe gemessen mittels VAS und den Änderungen der Kenngrößen des Atemmusters. Diese Graphiken illustrieren zum einen die großen Streuungen der Werte, doch sind ihnen zum anderen auch tendenzielle Zusammenhänge zu entnehmen. Auf eine statistische Signifikanztestung wurde wegen der relativ großen Zahl der Korrelationen im Vergleich zur Zahl der Datenpunkte sowie der numerischen Abhängigkeiten zwischen den Messgrößen verzichtet.

In Abb. 3.16 findet sich für Fenoterol ein Zusammenhang zwischen Atemfrequenz und Dyspnoe angedeutet dergestalt, dass bei geringeren Änderungen der Atemfrequenz der Gewinn an Dyspnoereduktion größer ausfiel. Hierbei ist zu beachten, dass sich im Mittel die Atemfrequenz nicht wesentlich änderte (siehe Abb. 3.12a und b), allerdings der VAS-Wert positiv war, d.h. die Dyspnoe abnahm (siehe Abb. 3.15). Daher entsprachen geringe Änderungen der Atemfrequenz einer absoluten Abnahme, und Zunahmen des VAS-Wertes einer stärkeren als mittleren Reduktion der Dyspnoe. Ähnliche Beziehungen fanden sich für das Atemminutenvolumen angedeutet in dem Sinne, dass Abnahmen des Atemminutenvolumens mit einer über dem Mittel liegenden Reduktion der Dyspnoe einhergingen.

# Fenoterol



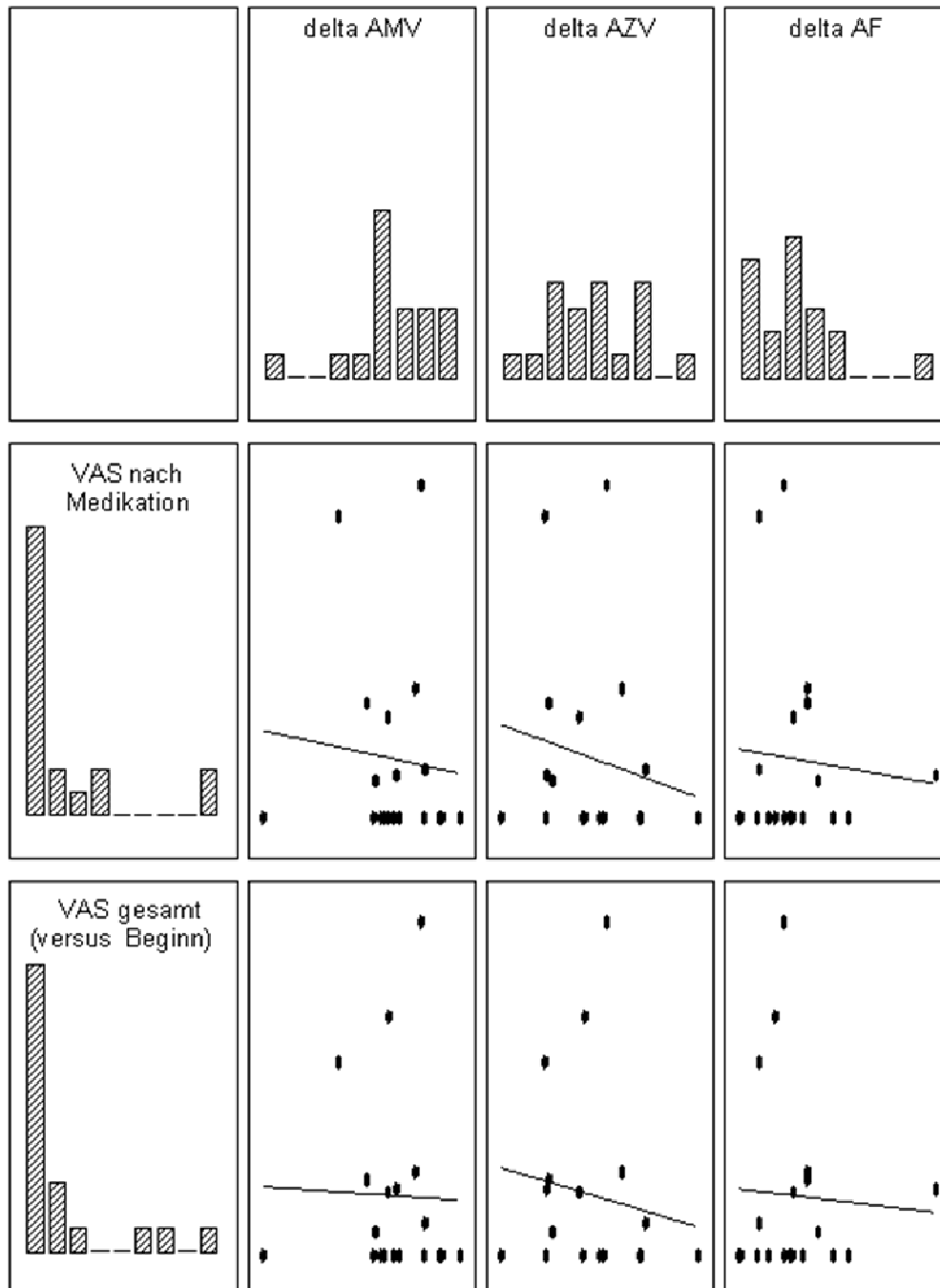
**Abbildung 3.16:** Beziehung zwischen Atemmuster und Dyspnoe für Fenoterol. Aufgetragen sind horizontal die Änderungen von Atemminutenvolumen (AMV), Atemzugvolumen (AZV) und Atemfrequenz (AF), die während der 45-minütigen Interventionsperiode (nach Medikation) im Vergleich zur 45-minütigen Ausgangsperiode pro Patient auftraten. Hierbei sind Mittelwerte über die jeweiligen Perioden zugrunde gelegt. Vertikal sind die Änderungen der Dyspnoe

gemessen mittels VAS aufgetragen, und zwar sowohl diejenigen, die während der Interventionsperiode beobachtet wurden (nach Medikation), als auch die Summe der VAS-Werte, die während der Ausgangsperiode auftraten, und der Werte, die während der Interventionsperiode auftraten (versus Beginn). Letztere sind ein Maß der gesamten Änderung der Dyspnoe während der Untersuchung. In der Mitte sind die Beziehungen zwischen den jeweiligen Größen sowie eine lineare Regressionsgerade dargestellt, am oberen und linken Rand Histogramme, welche die Verteilung der Änderungen illustrieren. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Angabe von Skalen verzichtet. Mittelwerte, Mediane und Spannweiten (Maximum, Minimum) der Messgrößen sind den anderen Abbildungen und Tabellen zu entnehmen.

Im Gegensatz dazu waren bei der Oxitropiumvisite (Abb. 3.17) keine offensichtlichen Zusammenhänge zwischen Atemmuster und Dyspnoe zu erkennen. Dies war möglicherweise in einem anderen qualitativen Zusammenhang begründet oder Ausdruck der relativ großen Streuung der Werte.

Bei der Placebo-Visite (Abb. 3.18) waren ebenfalls keine Beziehungen zur Atemfrequenz erkennbar, allerdings eine Beziehung zwischen Dyspnoe und Atemzugvolumen angedeutet. Bei einer Zunahme des Atemzugvolumens, vor allem während der Interventionsperiode, fiel die Reduktion der Dyspnoe tendenziell geringer aus.

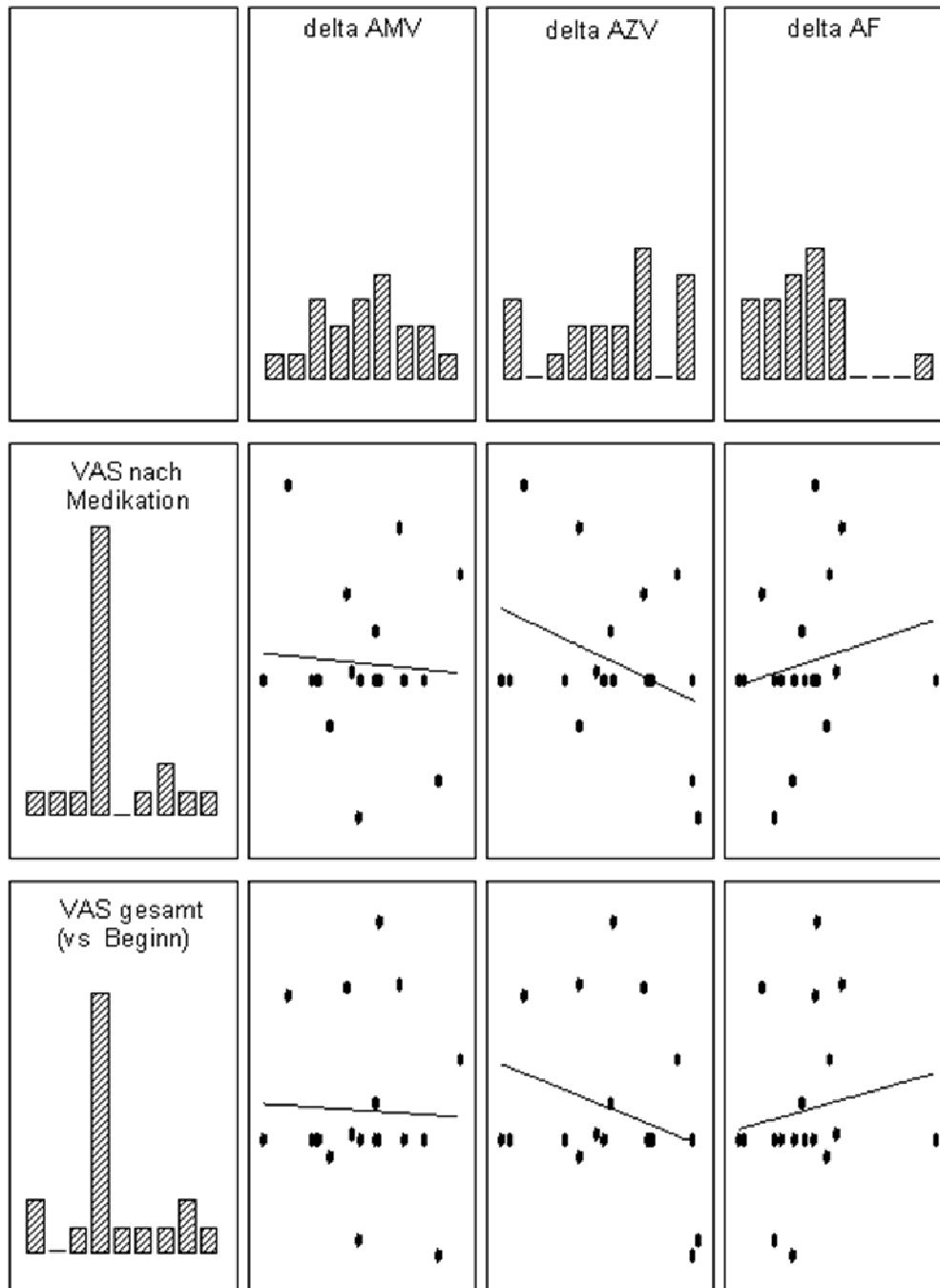
# Oxitropium



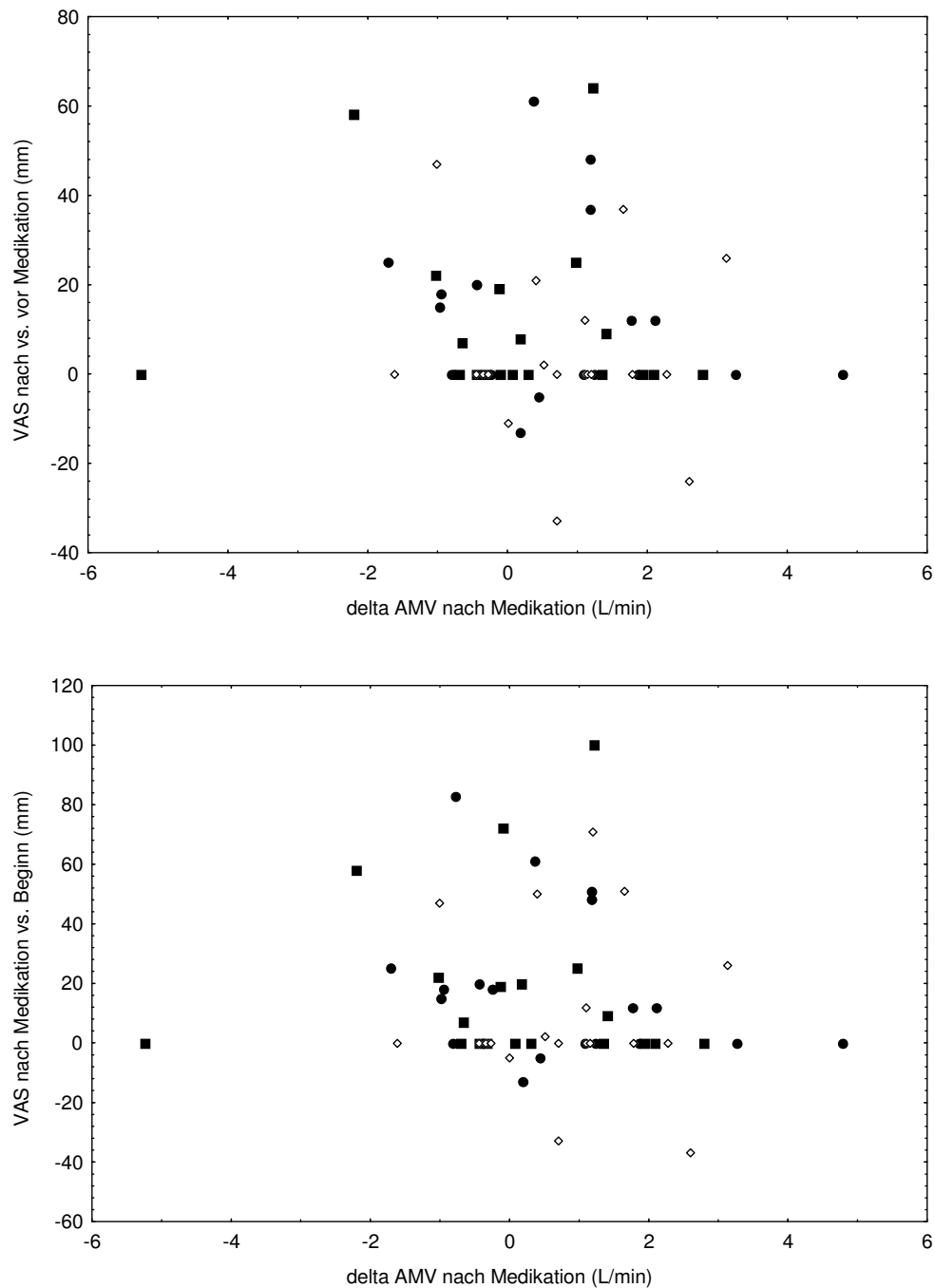
**Abbildung 3.17:** Beziehung zwischen Atemmuster und Dyspnoe für Oxitropium. Die Art der Darstellung und die Bedeutung der Symbole gleichen denen von Abb. 3.16



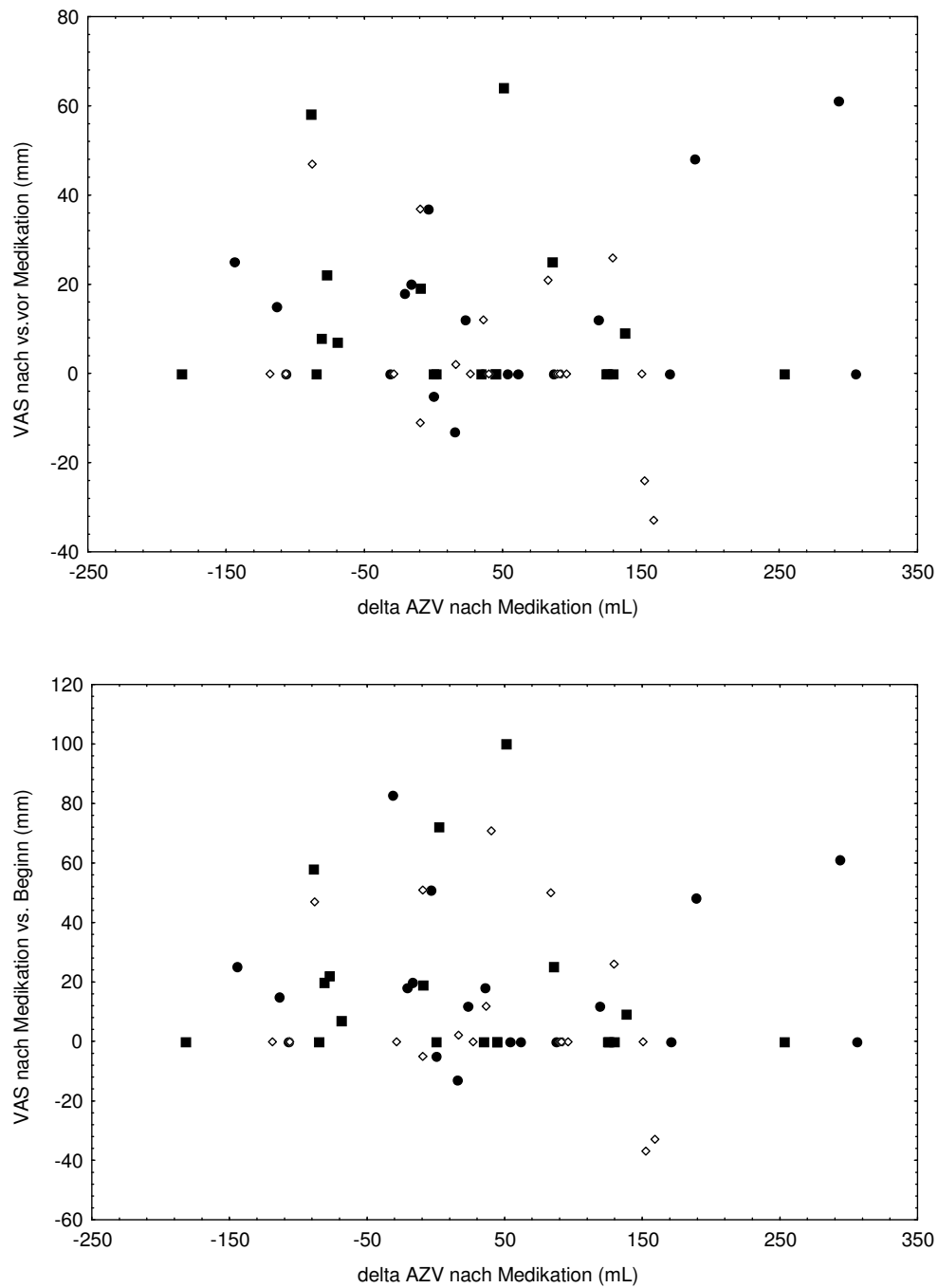
# Placebo



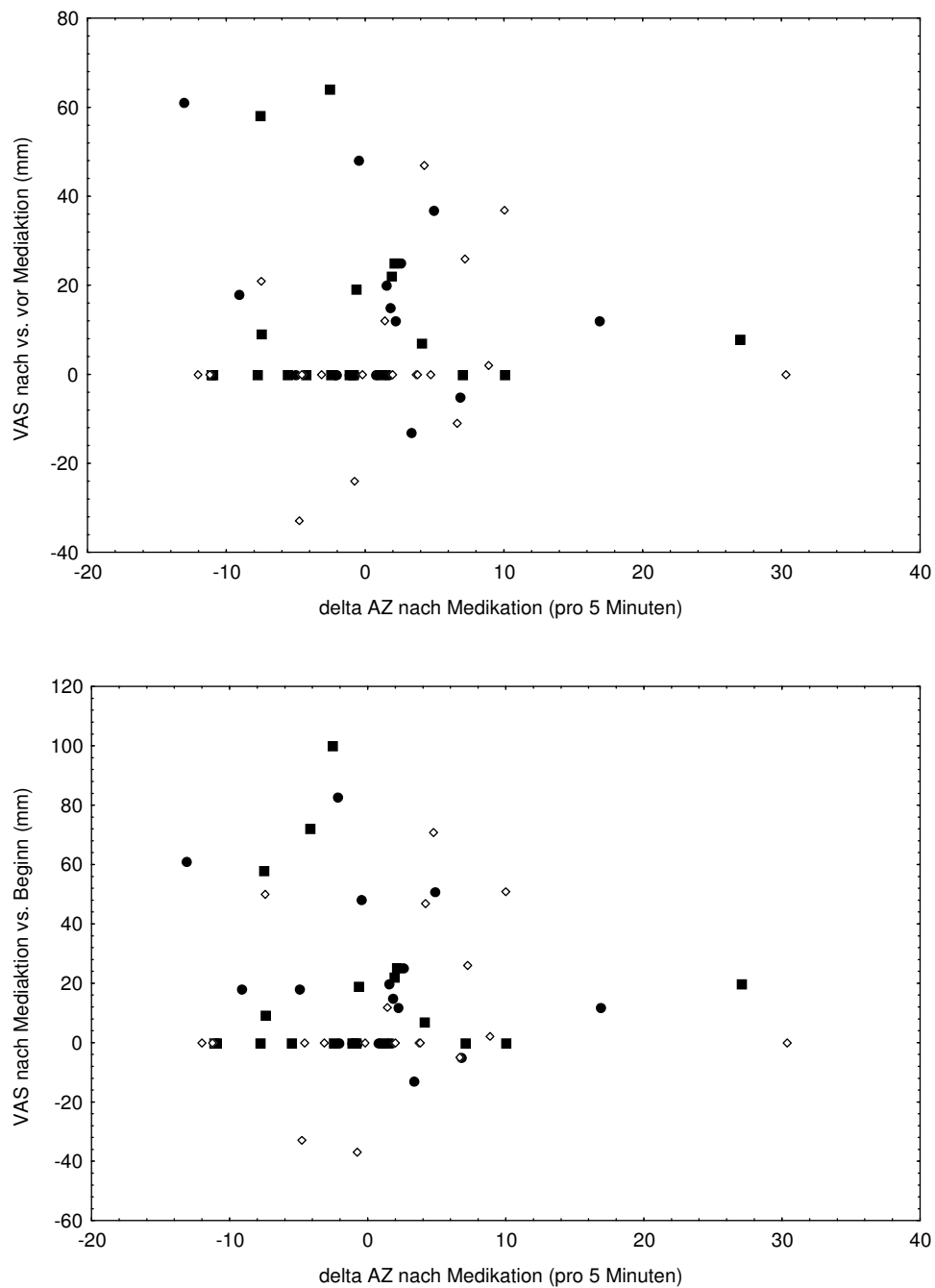
**Abbildung 3.18:** Beziehung zwischen Atemmuster und Dyspnoe für Placebo. Die Art der Darstellung und die Bedeutung der Symbole gleichen denen von Abb. 3.16



**Abbildung 3.19:** Alternative Auftragung der Änderungen des Atemminutenvolumens (AMV) in der Interventions- gegenüber der Ausgangsperiode (horizontal) versus Änderungen der Dyspnoe in Form der VAS-Werte. Aufgetragen sind die Differenzen der mittleren Änderungen des AMV pro Patient sowie entweder die individuellen VAS-Werte über die Interventionsperiode (Teilbild A) oder die Summe der VAS-Werte über die Ausgangs- und die Interventionsperiode (Teilbild B). Die geschlossenen Kreise stellen die Werte der Fenoterol-Visite dar, die geschlossenen Quadrate die der Oxitropium-Visite, und die offenen Rauten die der Placebo-Visite. Man entnimmt der Abbildung, dass im Mittel über alle Visiten deutliche Dyspnoereduktionen (hohe positive VAS-Werte) nur dann auftraten, wenn das Atemminutenvolumen sich nicht wesentlich änderte.



**Abbildung 3.20:** Alternative Auftragung der Änderungen des Atemzugvolumens (AZV) in der Interventions- gegenüber der Ausgangsperiode (horizontal) versus Änderungen der Dyspnoe in Form der VAS-Werte. Einzelheiten der Darstellung und Symbole wie in Abb. 3.19. Die Abbildung zeigt, dass im Mittel über alle Visiten die Änderungen der Dyspnoe praktisch unabhängig von denen des Atemzugvolumens waren.



**Abbildung 3.21:** Alternative Auftragung der Änderungen der Atemfrequenz (Zahl der Atemzüge in 5 Minuten, AZ) in der Interventions- gegenüber der Ausgangsperiode (horizontal) versus Änderungen der Dyspnoe in Form der VAS-Werte. Einzelheiten der Darstellung und Symbole wie in Abb. 3.19. Aus der Abbildung ist zu ersehen, dass eine deutliche Reduktion der Dyspnoe (hohe positive VAS-Werte) nur dann auftrat, wenn die Atemfrequenz gleich blieb oder abnahm. Fall die Atemfrequenz zunahm, war auch die Dyspnoe unverändert, selbst wenn ein Bronchodilatator (Fenoterol oder Oxitropium, geschlossene Symbole) inhaliert worden war.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit mittel- bis schwergradiger COPD mit einem  $\beta_2$ -Sympathomimetikum und einem Anticholinergikum behandelt, um mögliche Auswirkungen auf Atemmuster und Dyspnoe im Vergleich zu Placebo zu prüfen. Die Behandlung entsprach einer üblichen Einmaldosis des jeweiligen Medikaments nach anerkannten Richtlinien. [11][57] Gemäß internationaler Empfehlung inhalierten die Patienten jeweils 200  $\mu\text{g}$  Fenoterol, 0,2mg Oxitropium oder Placebo.

Die vorliegende placebokontrollierte Untersuchung hatte das Ziel, eine mögliche differentielle Wirkung von Bronchodilatoren mit verschiedenem Wirkmechanismus in Hinsicht auf Veränderungen des Atemmusters bei Patienten mit mittel- bis schwergradiger COPD nachzuweisen. Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob sich die Dyspnoe in unterschiedlicher Weise veränderte und ob diese Veränderungen mit solchen des Atemmusters zusammenhingen. Es ergaben sich Hinweise auf derartige Effekte, insbesondere eine Vergrößerung des Atemzugvolumens und eine Abnahme der Atemfrequenz nach Gabe eines Anticholinergikums im Gegensatz zu Placebo oder einem  $\beta_2$ -Sympathomimetikum. Allerdings war die Variabilität der Messungen relativ hoch, so dass gesicherte Aussagen schwierig erscheinen.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden Patienten mit mittel- bis schwergradiger COPD mit einem Betasympathomimetikum und einem Anticholinergikum behandelt, um mögliche Auswirkungen auf Atemmuster und Dyspnoe zu prüfen. Bei der Untersuchung wurde besonders darauf geachtet, das spontane Atemmuster des Patienten möglichst wenig beeinflusst zu erfassen, um keine störenden Einflüsse durch forcierte Atemmanöver oder Mundstückatmung hervorzurufen.

Eine Verschlechterung der Dyspnoe nach Inhalation des  $\beta_2$ -Sympathomimetikums relativ zu Oxitropium war nicht zu erkennen. Die Unterschiede lagen innerhalb der statistischen Streubreiten. Dies ist möglicherweise darin begründet, dass ein Großteil der Patienten bei der Einschätzung einer Änderung ihrer Dyspnoe Schwierigkeiten hatte, diese ohne eine vorausgehende Belastung zu bewerten. Andererseits schied eine Belastung der Patienten aus, da es nicht möglich erschien, diese in normierter Weise individuell auf jeden Patienten auszurichten.

Eine weitere Beeinflussung der Ergebnisse scheint auch durch eine Vormedikation mit langwirksamen Anticholinergika (z.B. Tiotropium) möglich, das im Hinblick auf eine wichtige Stabilität der Erkrankung unter bestimmten Bedingungen erlaubt war, wenngleich zur Vermeidung der Erfassung des Wirkmaximums eine Inhalation mindestens 6 Stunden vor Messbeginn erfolgt sein musste. Da dies allerdings nur drei Probanden betraf, erschien eine Subgruppenanalyse nicht sinnvoll.

Zusätzlich scheint eine Beeinflussung der Dyspnoe durch die Blutgasanalyse möglich, die vor jeder Beurteilung der Dyspnoe durchgeführt wurde, da es erforderlich war für jede Blutentnahme erneut das Ohrläppchen mittels Finalgon-Gel zu hyperämisieren, was von den Patienten zum Teil als unangenehm empfunden wurde.

Die Ausgangswerte der Dyspnoe nach BORG waren an den drei Visiten, an denen die Medikation appliziert wurde, vergleichbar. Auffällig war die Dyspnoe gemäß VAS-Skala innerhalb der ersten 45-Minuten-Periode, d.h. vor Medikation. Dies muss auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass sich die Patienten in bequemer Lage in Ruhe befanden. Innerhalb der zweiten 45-Minuten-Periode, d.h. nach Inhalation des Medikaments, fiel die Änderung der Dyspnoe nach Gabe von Fenoterol oder Oxitropium deutlicher aus als nach Gabe von Placebo oder innerhalb der ersten 45-Minuten-Periode. Dies zeigt, dass auch in Abwesenheit körperlicher Belastung die Medikation eine spürbare Reduktion der Dyspnoe bewirkte. Die relativ kleinen Unterschiede der Dyspnoe zwischen der Medikation mit Fenoterol und mit Oxitropium sowie die relativ kleinen Auswirkungen der beiden Medikamente auf das Atemmuster ließen keinen Zusammenhang zwischen Atemmuster und Dyspnoe erkennen. Möglicherweise sind bei einer weitergehenden Untersuchung eine geringgradige Belastung durch langsames Gehen oder ähnliche Maßnahmen vorteilhaft, um stärkere Amplituden der Dyspnoe und somit differentielle Effekte auszulösen.

Ungeachtet dessen deuteten sich bei Betrachtung des Atemmusters Veränderungen an, die in Richtung der Arbeitshypothese weisen. So nahm die Atemfrequenz nach Oxitropium ab, hingegen nach Fenoterol zu. Zugleich nahm die Atemzugtiefe nach Oxitropium zu, nicht hingegen bei Fenoterol.

Die vergleichende Analyse des Zusammenhangs zwischen den Änderungen der Dyspnoe und denjenigen des Atemmusters im Vergleich der Interventionsperiode und der Ausgangsperiode zeigte, dass ungeachtet aller Streuung der Werte, Heterogenität der Patienten sowie der insgesamt nur geringen Änderungen plausible Beziehungen zwischen

diesen Größen zumindest angedeutet waren. Interessant erschien, dass bei Gabe von Placebo eine Abnahme des Atemzugvolumens mit einer reduzierten Dyspnoe einherging. Dies spiegelt die Tatsache wider, dass sich die Patienten während der Messungen in Ruhe befanden und möglicherweise diejenigen, welche initial ein erhöhtes Atemzugvolumen zeigten, im Verlaufe der Beruhigung über die Zeit über die Reduktion des Atemzugvolumens weniger stark an ihre respiratorische Grenze stießen. Diese Interpretation würde mit der Ausgangshypothese konform gehen. Andererseits schien bei Gabe von Fenoterol am ehesten die Atemfrequenz mit der Dyspnoe assoziiert. Bei Abnahme der Atemfrequenz war die Abnahme der Dyspnoe besonders ausgeprägt, oder umgekehrt ausgedrückt, bei im Vergleich zum Mittel gesteigerter Atemfrequenz war die Reduktion der Dyspnoe besonders gering. Auch diese Beobachtung würde mit der Arbeitshypothese der Untersuchung in Übereinstimmung stehen. Ihr kommt möglicherweise besonderes Gewicht zu, weil die Erfassung der Atemfrequenz als verglichen mit den Volumina robust gelten kann, zumal alle Atemkurven visuell ausgewertet wurden. Die Atemfrequenz ist von Kalibrationsverschiebungen durch Verrutschen der Messgurte praktisch unberührt, solange noch ein Signal erkennbar ist.

Interessant erschien ebenfalls, dass bei einem spezifischen Vergleich der Atemfrequenz nach Gabe von Fenoterol versus Oxitropium sich ein statistisch signifikanter Unterschied des zeitlichen Verlaufs, wiederum in Richtung der Arbeitshypothese, ergab. Allerdings ist dieser Befund mit Vorsicht zu werten, da bei der Zahl der Tests ein falsch positiver Befund möglich erscheint.

Diese zumindest hinweisenden Beobachtungen legen nahe, dass möglicherweise die Untersuchung eines Subkollektivs von Patienten, bei denen auch anamnestisch eine Diskrepanz zwischen den Änderungen der Dyspnoe und der Lungenfunktion nach Inhalation eines  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten auftrat, von Vorteil gewesen wäre. Allerdings erscheint es schwierig oder unmöglich, derartige Patienten in einer standardisierten Weise zu rekrutieren.

Die Auswertung wurde durch die enormen Unterschiede der Werte zwischen den Patienten sowie Artefakte der RespiTrace-Messung erschwert, die zu einer zusätzlichen kurzzeitigen Variabilität der Messung führte. Die Erfassung der Atemfrequenz durch Auszählen der Atemexkursionen war hierbei primär als präziser zu betrachten als diejenige des Atemzugvolumens, dessen numerischer Wert durch Verrutschen der Gurte gegenüber

der Kalibrierphase beeinflusst werden konnte. Weiterhin scheint es denkbar, dass die Atemzüge zur Kalibrierung des Resptrace-Systems im Vergleich zur Ruheatmung eher als Brust- oder Bauchatmung durchgeführt wurden, da es sich bei der Kalibrierung notwendigerweise um ein forciertes Manöver handelte. Insofern spiegelten die bei Betrachtung der Einzeldaten zu erkennenden stärkeren kurzzeitigen Änderungen der Atemfrequenz vermutlich reale Schwankungen des Atemmusters wider, wohingegen plateauförmige Verschiebungen des Atemzugvolumens eher auf eine messtechnische Interferenz verwiesen. Eine zwischenzeitlich auf den Markt gekommene Neuerung stellt das Resplashirt dar. Damit ist es möglich, statt mit zwei einzelnen Gurten über viele in ein eng anliegendes Hemd eingearbeitete Sensoren Atemexkursionen abzuleiten und so Atemfrequenz und -nach Eichung- Atemzugvolumina zu ermitteln. Möglicherweise brächte die Unterbringung der Sensoren in einem Hemd eine zusätzliche Genauigkeit bezüglich der Ermittlung der Atemzug- bzw. -minutenvolumina, da sich diese unter Umständen besser gegen Verrutschen sichern ließen. Ein weiterer Zugewinn an Messgenauigkeit bezüglich der Atemfrequenz wäre allerdings nicht zu erwarten, da die Ermittlung der Atemfrequenz mittels des Resptrace recht sicher möglich ist. Da die Atemfrequenz für diese Untersuchung mit der Hypothese der Änderung des Atemmusters den am ehesten veränderlichen Parameter darstellt, scheint eine weitere Untersuchung mit veränderter Messmethode nicht sinnvoll.



## 5 Zusammenfassung

Patienten mit mittel- bis schwergradiger COPD profitieren bezüglich des Grades der Broncholyse in ähnlicher Weise von geeigneten Dosen eines  $\beta_2$ -Sympathomimetikums wie von einem Anticholinergikum. Klinisch fällt auf, dass Patienten nach der Gabe von  $\beta_2$ -Sympathomimetika trotz vergleichbarer spirometrischer Verbesserung subjektiv eine geringere Verbesserung ihrer Dyspnoe berichten als Patienten die mit Anticholinergika behandelt wurden. Allerdings kommt das spontane Atemmuster des Patienten bei der Spirometrie nicht zum tragen, sodass etwaige Änderungen nicht erfasst werden. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils der  $\beta_2$ -Sympathomimetika scheint es allerdings möglich, dass diese Substanzgruppe Änderungen des Atemmusters im Sinne einer Atemfrequenzsteigerung oder Steigerung des Atemzugvolumens verursachen können. Da Patienten mit einer mittel- bis schwergradigen COPD bereits von vorneherein nahe ihrer atemmechanischen Belastbarkeitsgrenze atmen, könnte durch diesen „Mehraufwand“ an Atemarbeit ein Teil des erzielten Benefits verloren gehen. Ziel dieser Untersuchung war es, die Auswirkungen eines  $\beta_2$ -Sympathomimetikums und eines Anticholinergikums auf das spontane Atemmuster und das Dyspnoeempfinden zu untersuchen. Um das spontane Atemmuster des Patienten unbeeinflusst zu lassen, wurde das RespiTrace-System verwendet, ein in der Schlafmedizin weltweit eingesetztes System, welches über die Dehnung je eines Brust- und Abdomengurtes die Atemexkursionen und –nach Eichung– auch das Atemzugvolumen messen kann. So wurden im Verlauf 19 Patienten nach einer 45-minütigen Baselinemessung an drei Visitentagen randomisiert jeweils mit therapieüblichen Dosen eines  $\beta_2$ -Sympathomimetikums, eines Anticholinergikums sowie mit Placebo behandelt und das spontane Atemmuster über einen weiteren Zeitraum von 45 Minuten gemessen. Hierbei ergaben sich Hinweise, die in die Richtung der Arbeitshypothese weisen. So zeigte sich beispielsweise nach Medikation mit Oxitropium eine tendentielle Abnahme der Atemfrequenz, sowie eine Zunahme des Atemzugvolumens im Vergleich zu Fenoterol und Placebo. Nach Medikation mit Fenoterol deutete sich hingegen eine leichte Steigerung der Atemfrequenz an, auf das Atemzugvolumen schien die Medikation mit Fenoterol keinen Einfluss zu haben. Eine Verschlechterung der vorbestehenden Dyspnoe konnte bei keinem der Präparate nachgewiesen werden, ebenso ergab sich kein Anhalt für einen Zusammenhang zwischen Atemmuster und subjektiver Dyspnoe der Patienten.

Zwar trat keine statistisch signifikante Beeinflussung der Dyspnoe durch Fenoterol im Vergleich zu Oxitropium auf, doch fanden sich Hinweise auf einen Zusammenhang mit Änderungen des Atemmusters, insbesondere des Atemzugvolumens unter Placebo und der Atemfrequenz unter Fenoterol. Die Änderungen der Lungenfunktion nach Gabe von Oxitropium oder Fenoterol entsprachen den erwarteten bronchodilatatorischen Effekten.

Die vorliegende Arbeit konnte daher die Arbeitshypothese nicht in statistisch signifikanter Weise bestätigen, ergab aber Hinweise in Richtung dieser Hypothese. Inwieweit eine verbesserte Methodik oder eine Vorauswahl der Patienten gemäß anamnestischer Diskrepanz zwischen Funktions- und Dyspnoeänderung eine präzisere Aussage erlaubt, muss angesichts der methodologischen Schwierigkeiten offen bleiben.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] American Thoracic Society ATS (1995) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 152:77-120
- [2] American Thoracic Society ATS (1987) Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standart technique. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 136:1299-1307
- [3] Bauerle O, Chrusch CA, Younes M (1998) Mechanisms by which COPD affects exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 157:57-68
- [4] Belman MJ, Botnick WC, Shin JW (1996) Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 153:967-975
- [5] Bloch KE, Barandun J, Sackner MA (1995) Effect of mouthpiece breathing on cardiorespiratory response to intense exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1087-92
- [6] Borg G (1982) Psychophysical basis of percieved exertion. *Med Sci Sports Exerc* 14:377-381
- [7] Borg G (2004) Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität. *Deutsches Ärzteblatt* 15:1016-21
- [8] Bouros D, Kottakis J, Le Gros V, Overend T, Della Ciopa G, Siafakas N (2004) Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV1 reversibility. *Curr Med Res Opin* 20:581-586
- [9] Calverley PMA, Koulouris NG (2005) Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J* 25: 186-199
- [10] Calverley PMA (2006) Dynamic Hyperinflation - Is it worth measuring? *Proc Am Thorac Soc* 3:239-244
- [11] Cantineau JP, Escourrou P, Sartene R (1993) Accuracy of respiratory inductive pletysmography using different calibration procedures. *Am Rev Respir Dis* 148:585-88
- [12] Carlone S, Angelici E, Palange P, Serra P, Farber MO (1988) Effects of fenoterol on oxygen transport in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 93:790-4

- [13] Casaburi R, Proszasz J (2006) Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other inventions. *Proc Am Thorac Soc* 3:185-189
- [14] Celli BR, Zu Wallack R, Wang S, Kesten S (2003) Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 124:1743-1748
- [15] Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emili J, Lisboa C (2000) Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 16:269-275
- [16] Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emili J, Lisboa C (2001) Breathing patterns and gas exchange at peak exercise in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 17:1120-1127
- [17] Di Marco F, Milic-Emili J, Boveri B, Carlucci P, Santus P, Casanova F, Cazzola M, Centanni S (2003) Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnea at rest in COPD. *Eur Respir J* 21:86-94
- [18] Eves ND, Petersen SR, Haykowsky MJ, Wong EY, Jones RL (2006) Helium – hyperoxia, exercise and respiratory mechanics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 174:763-771
- [19] Fachinformation Atrovent N Dosier-Aerosol Boeringer Ingelheim Pharma Stand: Oktober 2004
- [20] Fachinformation Berotec N 100µg Dosier-Aerosol Boeringer Ingelheim Pharma Stand: Dezember 2003
- [21] Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG, Delozier JE, Pokras R, Chevarley FM (1989) Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Resp Dis* 140:9-18
- [22] Fijimoto K, Yoshiike F, Yasuo M, Kitaguchi Y, Urushihata K, Kubo K, Honda T (2007) Effects of bronchodilators on dynamic hyperinflation following hyperventilation in patients with COPD. *Respirology* 12:93-99
- [23] Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (1998) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 7. Aufl. Spektrum Heidelberg, Berlin Oxford
- [24] Gelb A, Gutierrez C, Weismann I, Newsom R, Flynn Taylor C, Zamel N (2004) Simplified detection of dynamic hyperinflation. *Chest* 126:1855-1860

- [25] Gillissen A (2000) Pathophysiologie der COPD. In: Gillissen A (Hrsg.) Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Unimed Bremen 46-62
- [26] Hein H, Lanser K, Buchta I, Etmüller P (1985) Analyse von Lungenfunktionsparametern, pulmonaler Hämodynamik, Shuntvolumen und Blutgasverhältnissen vor und nach inhalativem Bronchospasmodysetest. *Prax Klein Pneumol* 39:781-782
- [27] Henke KG, Sharrat M, Pegelöw D, Dempsey JA (1998) Regulation of end – expiratory lung volume during exercise. *J Appl Physiol* 64:135-146
- [28] Hooper WW, Slutsky RA, Kocienski DE, Witztum KF, Spragg RG, Ashburn WL, Moser KM (1982) Right and left ventricular response to subcutaneous terbutaline in patients with chronic obstructive pulmonary disease: radionuclide angiographic assessment of cardiac size and function. *Am Heart J* 104:1027-1032
- [29] Hughes JM, Bates D (2003) Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and its membrane (DM) and red cell (Theta Vc) components. *Respir Physiol Neurobiol* 138:115-142
- [30] Jeffery PK (1999) Inflammation in chronic obstructive lung disease. *Am J Resp Crit Med* 160:3-4
- [31] Koloukis NG, Dimopoulou I, Valta P, Finkelstein R, Cosio MG, Milic-Emili J (1997) Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. *J Appl Physiol* 82:723-731
- [32] Lehnigk B, Taube C, Behnke M, Jörres RA, Magnussen H (2001) Relationship between baseline lung function , maximum inspiratory pressure, dynamic hyperinflation, exercise induced increase in Pa O<sub>2</sub> and dyspnea in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 163: A75
- [33] Loughheed MD, Fisher T, O' Donnell DE (2006) Dynamic hyperinflation during bronchoconstriction in asthma: implications for symptom perception. *Chest* 130: 1072-1081
- [34] MacIntyre N et al (2005) Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Resp J* 26 :720-735

[35] Mador MJ (1992) Reproducibility of visual analog scale measurements of dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 146:82-87

[36] Mador MJ(1995) Reproduceability of Borg scale measurements of dyspnea during exercise in patients with COPD. *Chest* 107:1590-1597.

[37] Murray CJL, Lopez AD (1996) Evidence-based health policy – lessons from the global burden of disease study. *Science* 274:740-743

[38] Murray CJL, Lopez AD (1996) Evidence-based health policy – lessons from the global burden of disease study. *Science* 274:740-743

[38] Murray CJL, Lopez AD (eds)(1996) The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard University Press, Cambridge

[39] National Heart & Lung Institute, World Health Organisation (2001) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Executive Summary. NIH Publication No. 2701A

[40] Nosedá A, Capiáux JP, Schmerber J, Yernauld JC (1993) Dyspnea and inspiratory capacity in COPD. *Rev Mal Respir* 10:537-543

[41] O' Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, Make B, Magnussen H (2004) Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 23:832-840

[42] O' Donnell DE, Lam M, Webb K (2001) Sensory – mechanical relationships during high-intensity, constant work-rate exercise in COPD. *J Appl Physiol* 101:1025-1035

[43] O' Donnell DE, Lam M, Webb K. (1998) Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 158:1557-1565

[44] O' Donnell DE, Revill SM, Webb KA (2001) Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164:770-777

[45] O' Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA (2004) Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in COPD. *Eur Respir J* 24:86-94

- [46] O'Donnell DE, Webb KA (1993) Exertional breathlessness in patients with chronic airway limitation: the role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 148:1351-1357
- [47] Palange P, Valli G, Onorati P, Antonucci R, Paoletti P, Rosato A, Manfredi F, Serra P (2004) Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea and exercise endurance in COPD patients. *J Appl Physiol* 97:1637-1642
- [48] Porszasz J, Emtner M, Goto S, Somfay A, Whipp BJ, Casabury R (2005) Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation intensities in patients with COPD. *Chest* 128:2025-2034
- [49] Puente-Maestu L, Martinez Abad Y, Pedraza F, Sanchez G, Stringer WW (2006) A controlled trial of the effects of leg training in breathing pattern and dynamic hyperinflation in severe COPD. *Lung* 184:159-167
- [50] Rennard S (1997) Pathophysiological mechanisms of COPD. *Eur Respir Rev* 7: 206-210
- [51] Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZK (1985) The definition of emphysema: report of a national Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Diseases, Workshop. *Am Rev Respir Dis* 132:182-185.
- [52] Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JL, Jones NL (1980) Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airway obstruction. *J Appl Physiol* 49: 511-515
- [53] Taube C, Lehnigk B, Paasch K, Kirsten DK, Jörres RA, Magnussen H (2000) Factor analysis of changes in dyspnea and lung function parameters after bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 162:216-20.
- [54] Taube C, Kanniss F, Grönke L, Richter K, Mücke M, Paasch K, Eichler G, Jörres RA, Magnussen H (2003) Reproducibility of forced inspiratory and expiratory volumes after bronchodilation in patients with COPD or asthma. *Respir Med* 97:568-577
- [55] Tetzlaff K (1999) Perception of dyspnea during histamine- and methacholine-induced bronchoconstriction. *Respiration* 66:427-433.
- [56] Vogelmeier C et al (2007) Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch-obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) *Pneumologie* 61: 1-40

[57] Wewel AR, Gellermann I, Schwertfeger I, Morfeld M, Magnussen H, Jörres RA (2008) Intervention by phone calls raises domiciliary activity and exercise capacity in patients with severe COPD. *Respir Med* 102:20-26

[58] Yan S, Kaminski D, Sliwinski P (1997) Reliability of inspiratory capacity for estimating end – expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 55-59

[59] Zühlke IE, Nielsen-Gode D, Kannies F, Richter K, Jörres RA, Magnussen H (2003) Montelukast attenuates the airway response to hypertonic saline in patients with moderate to severe COPD. *Eur Respir J* 22:926-930

## 7 Abkürzungsverzeichnis

ATS	American Thoracic Society
BE	Base Excess



CRF	Case Report Form
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
ERS	European Respiratory Society
FEV <sub>1</sub>	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FIV <sub>1</sub>	Forciertes inspiratorisches Volumen in einer Sekunde
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GOLD	Global Initiative on Obstructive Lung Disease
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
IVC	Inspiratorische Vitalkapazität
NYHA	New York Heart Association
PaCO	Partialdruck des Kohlendioxids im Blut
PaO <sub>2</sub>	Partialdruck des Sauerstoffs im Blut
PEF	Expiratorischer Peak Flow
PIF	Inspiratorischer Peak Flow
RV	Residualvolumen
SaO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes
SD	Standartabweichung
S <sub>raw</sub> ex	Spezifischer Atemwegswiderstand, expiratorisch
S <sub>raw</sub> in	Spezifischer Atemwegswiderstand, inspiratorisch
TLC	Totale Lungenkapazität
VAS	Visuelle Analog Skala

## 8 Graphiken der Einzelwerte

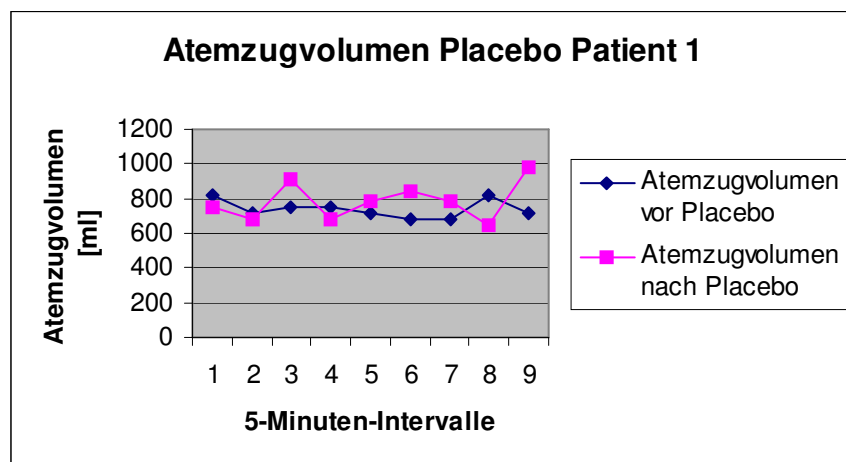
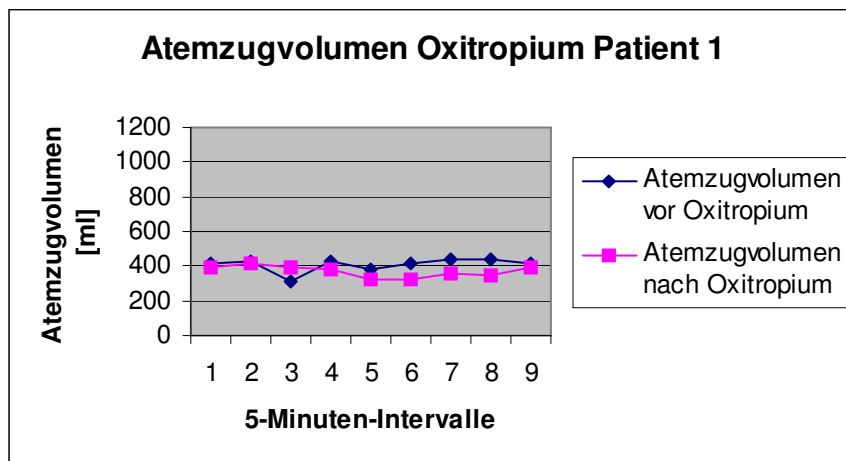
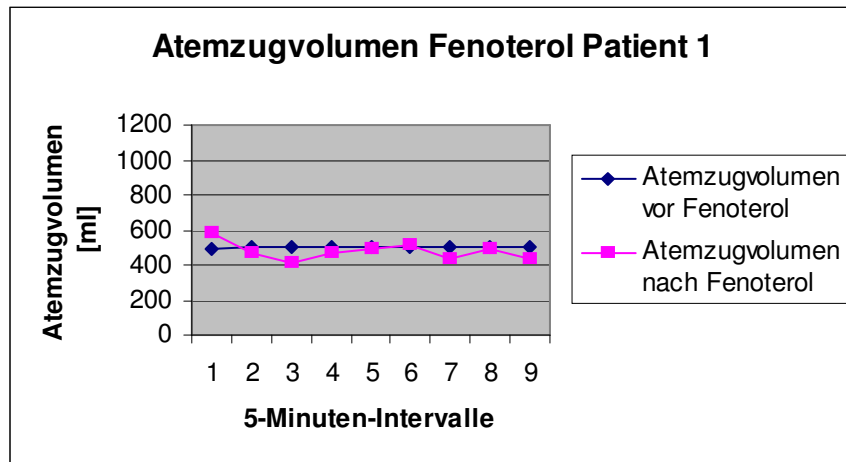


Abbildung A 1.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 1

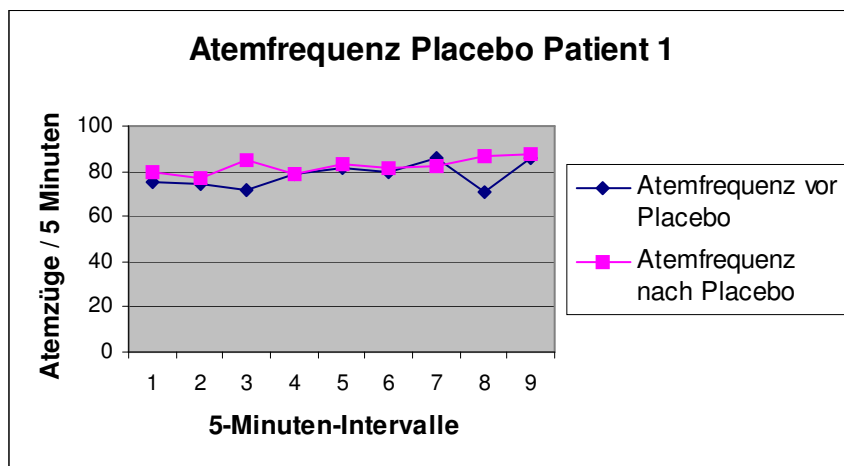
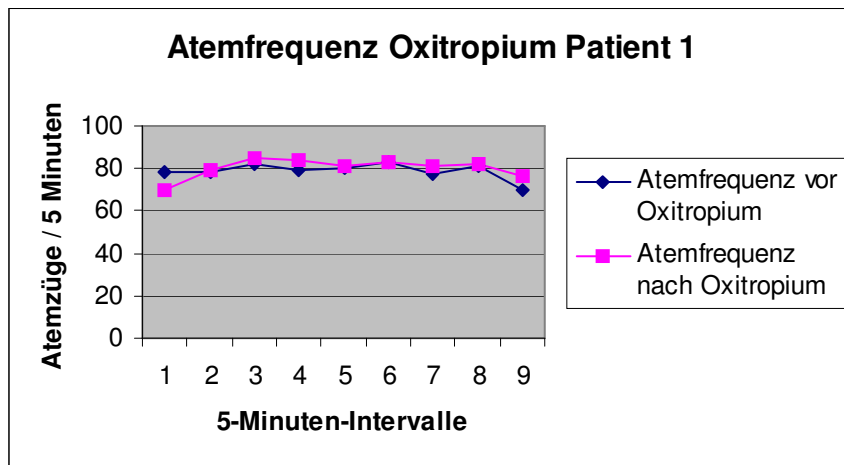
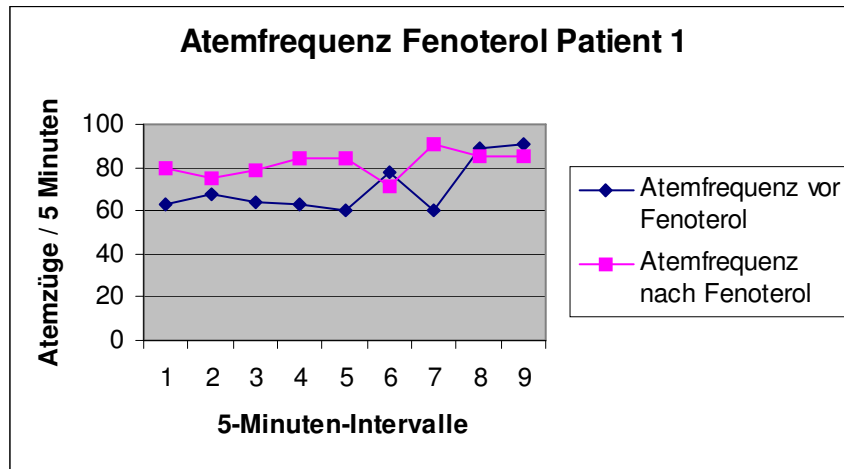


Abbildung A 1.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 1

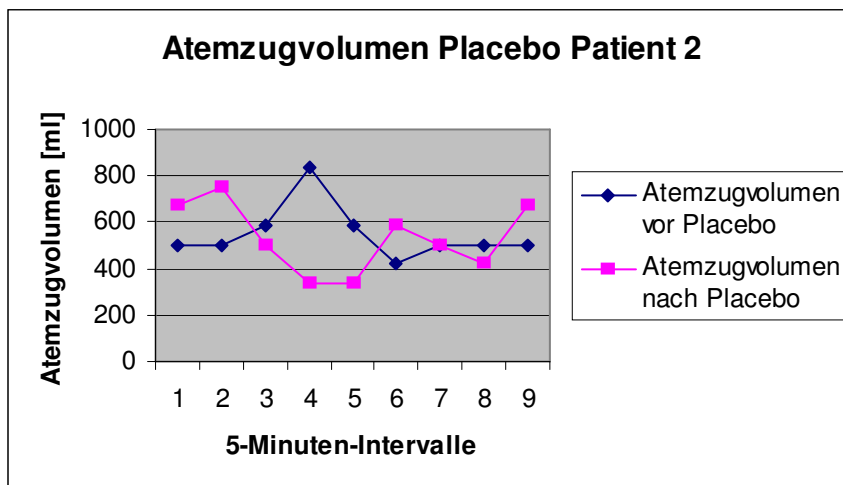
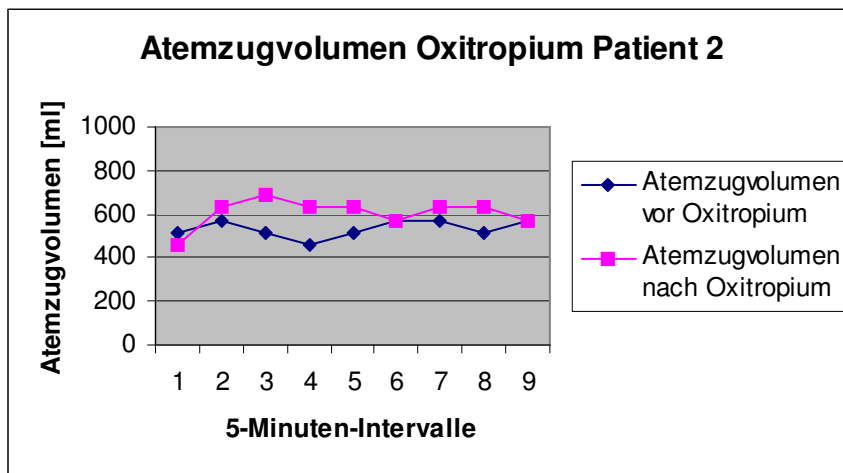
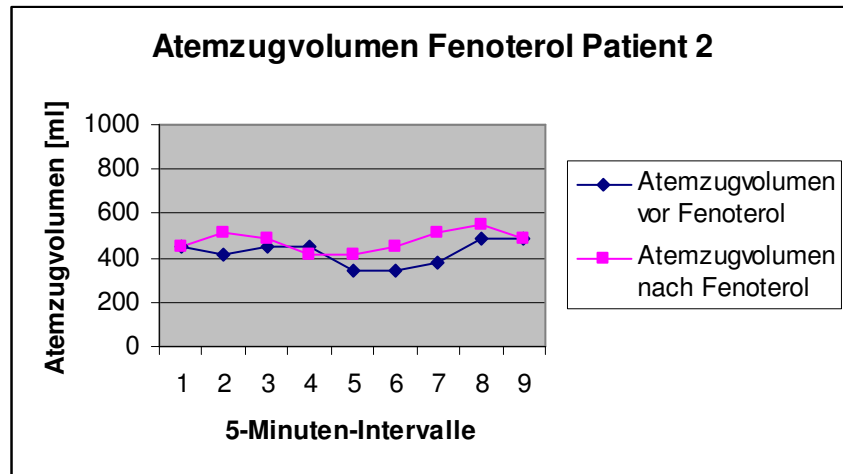


Abbildung A 2.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 2

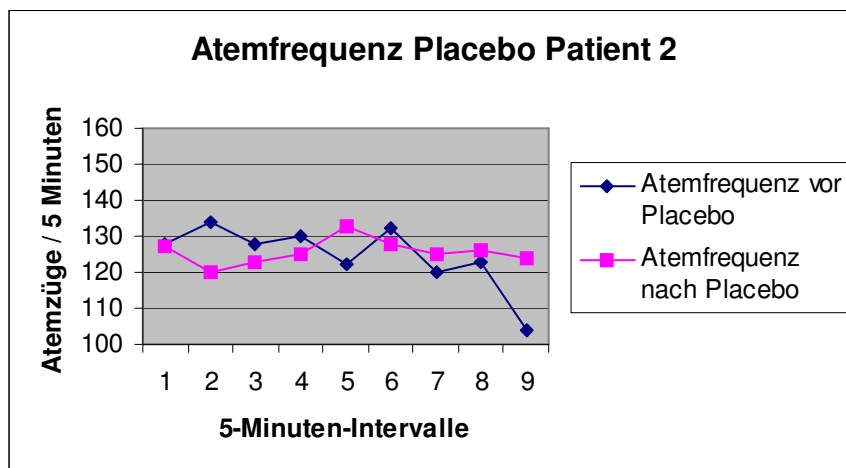
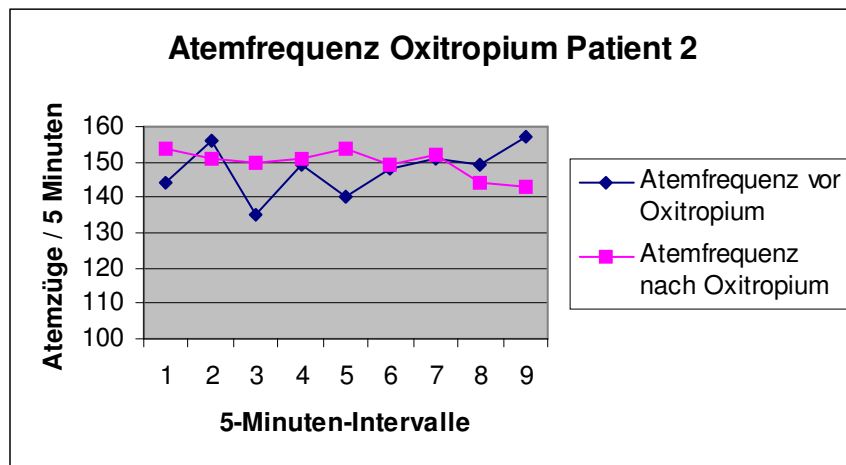
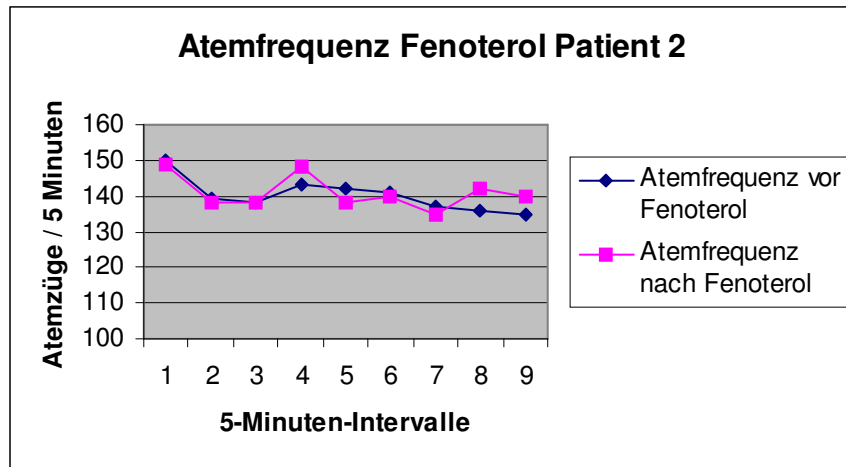


Abbildung A 2.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 2

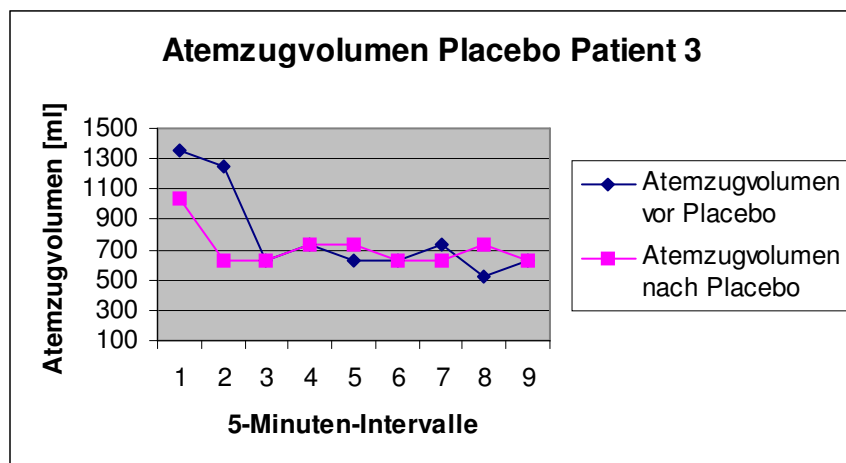
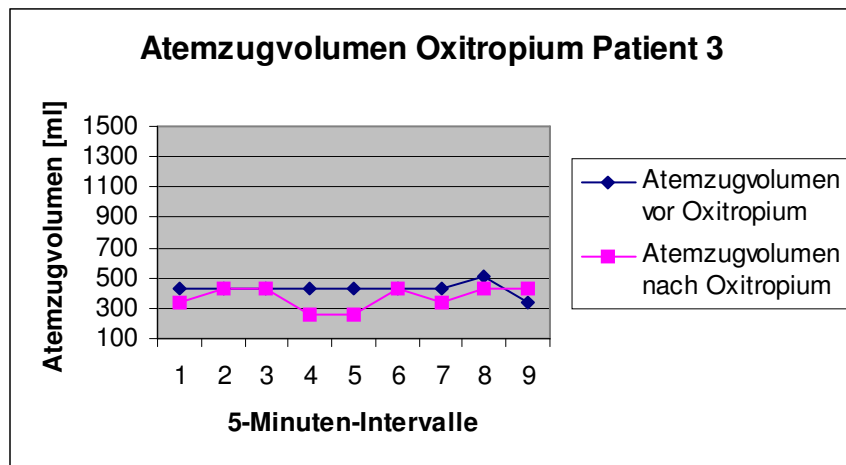
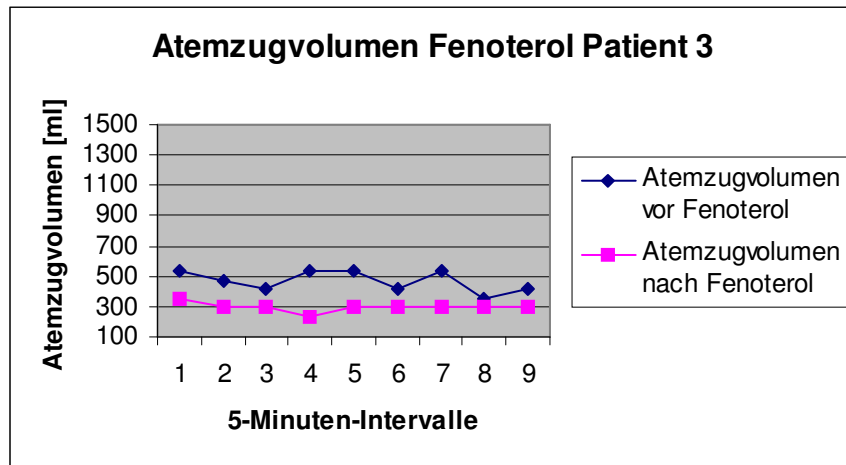


Abbildung A 3.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 3

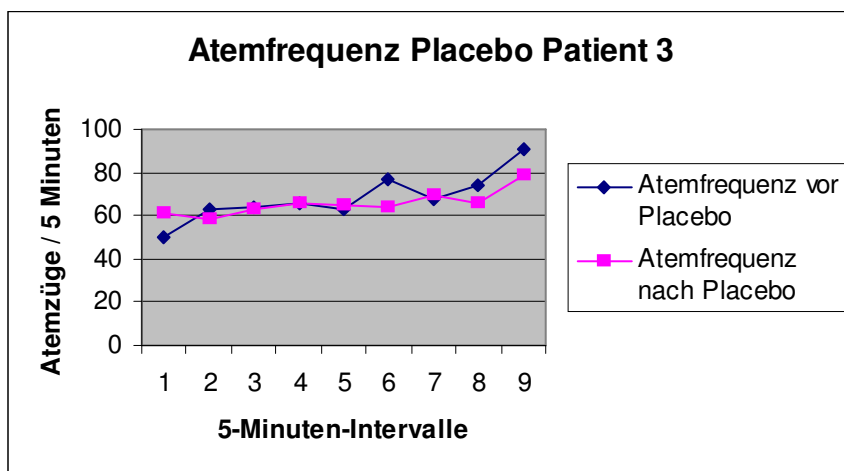
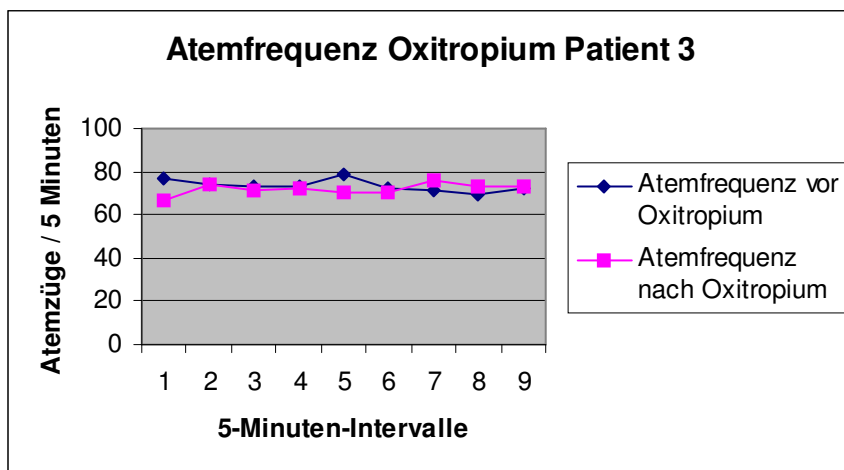
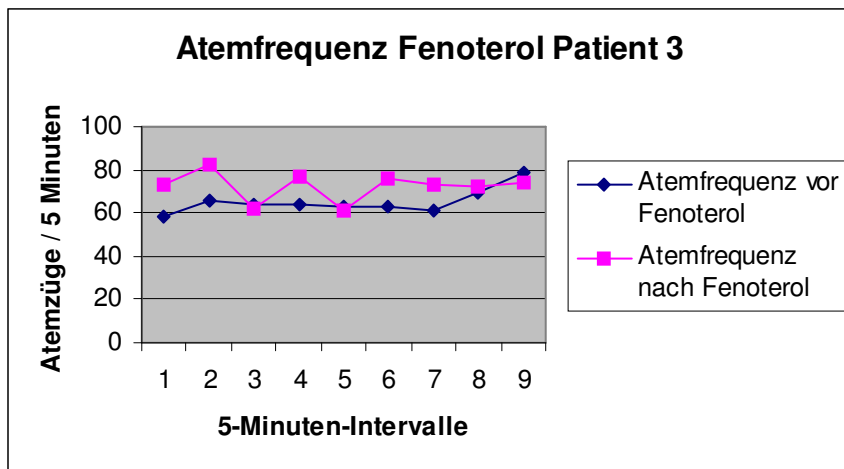


Abbildung A 3.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 3

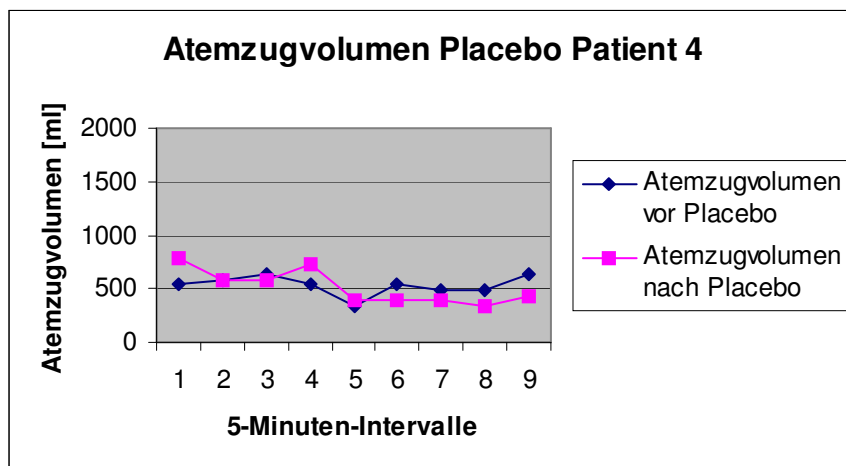
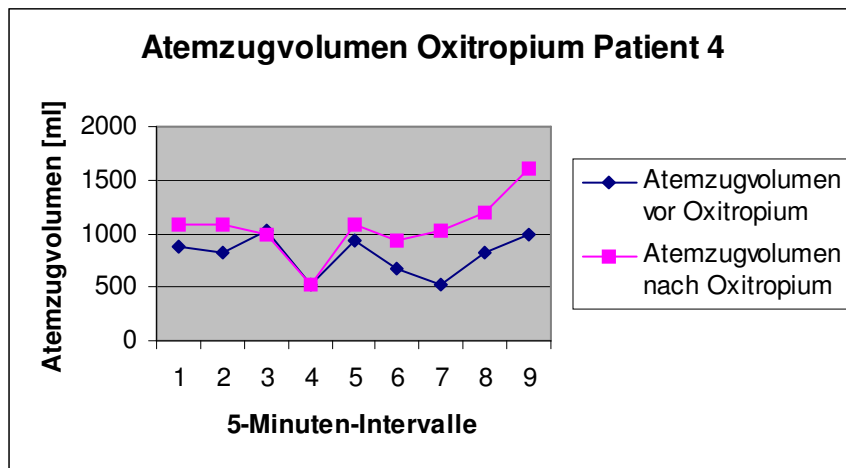
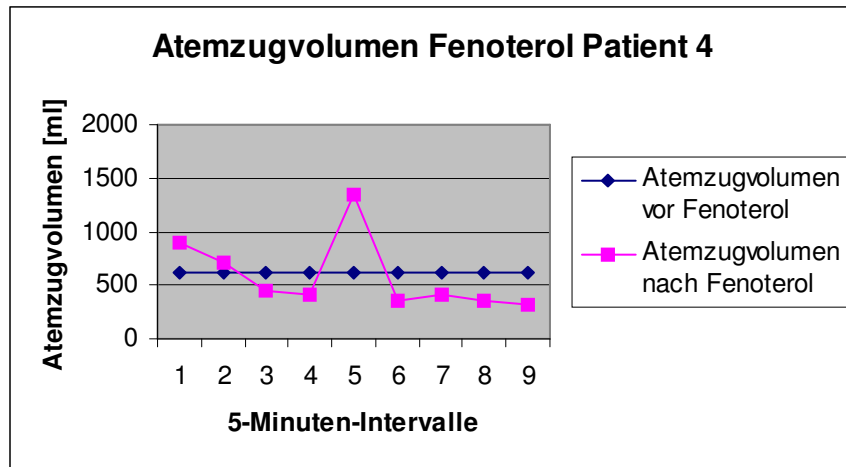


Abbildung A 4.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 4



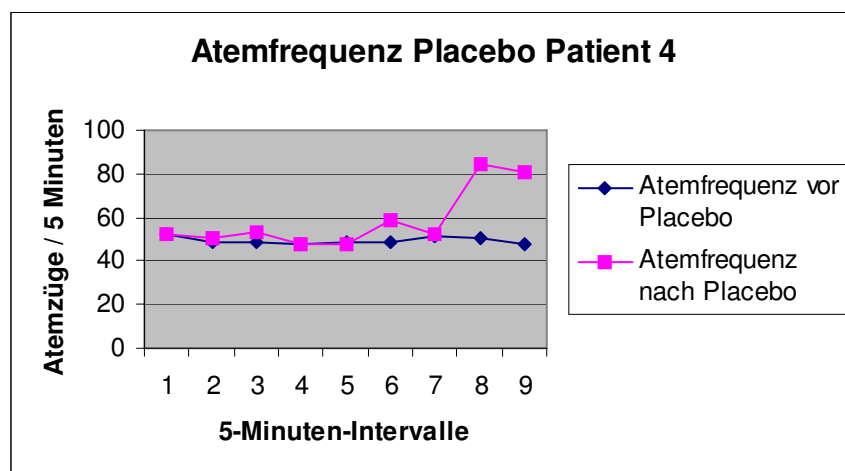
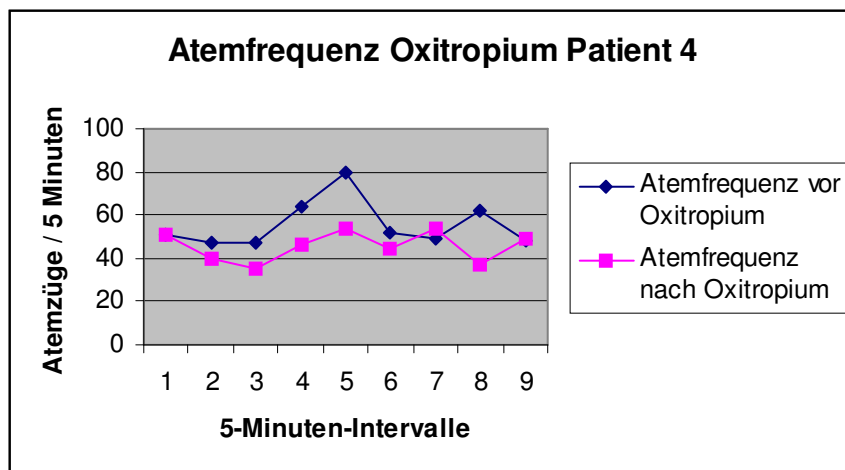
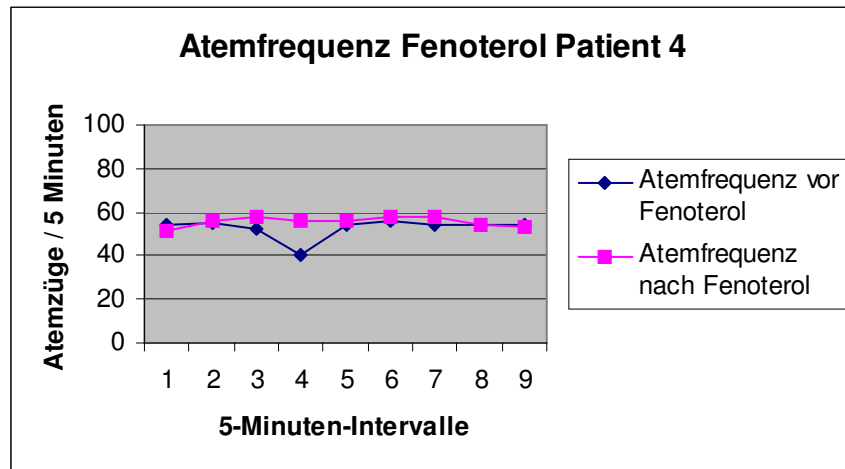


Abbildung A 4.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 4

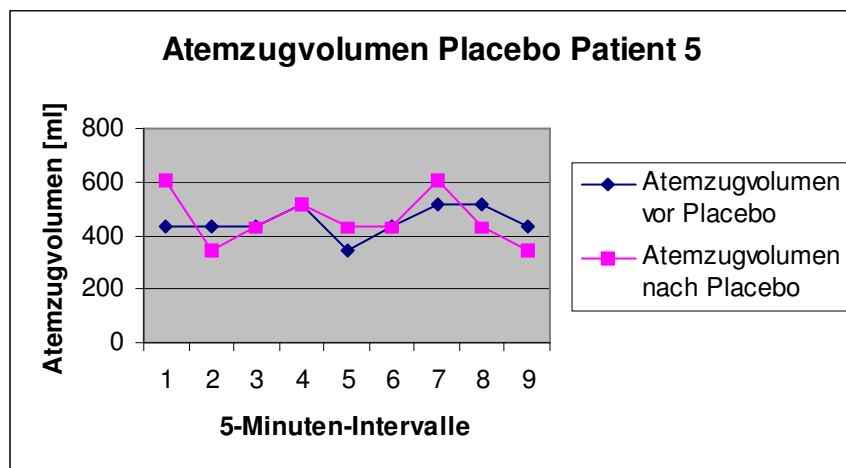
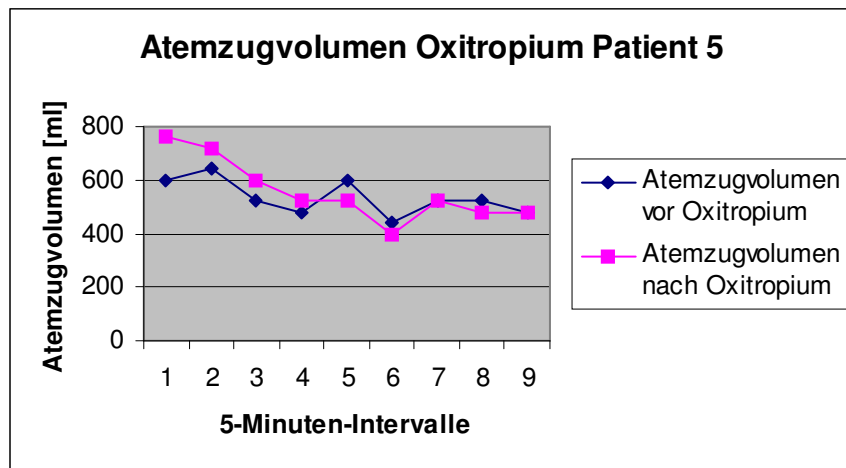
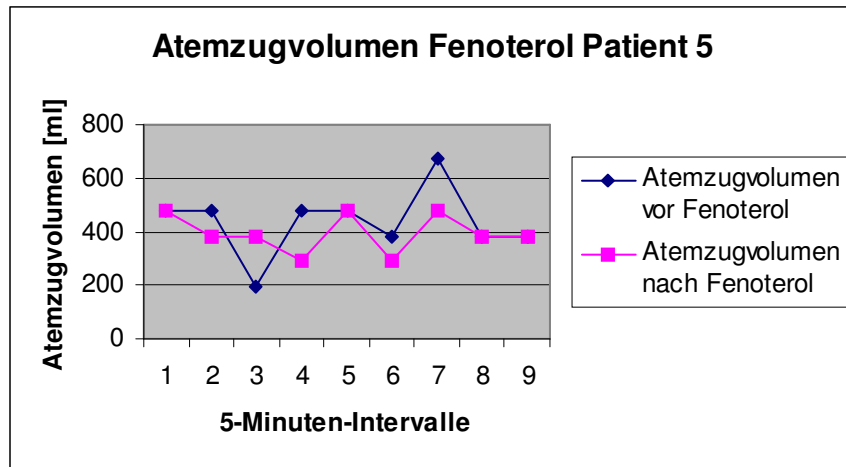


Abbildung A 5.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 5

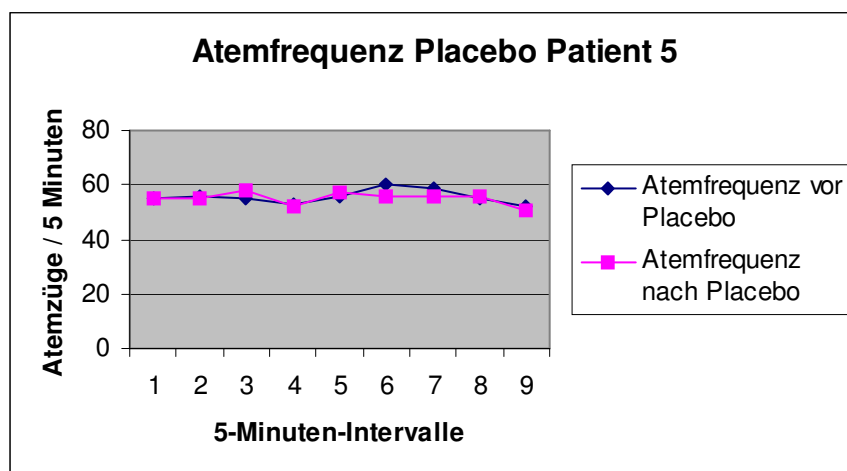
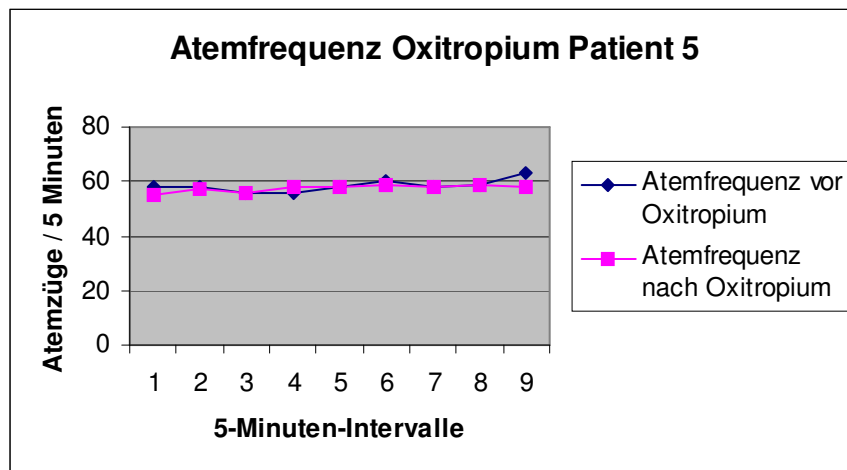
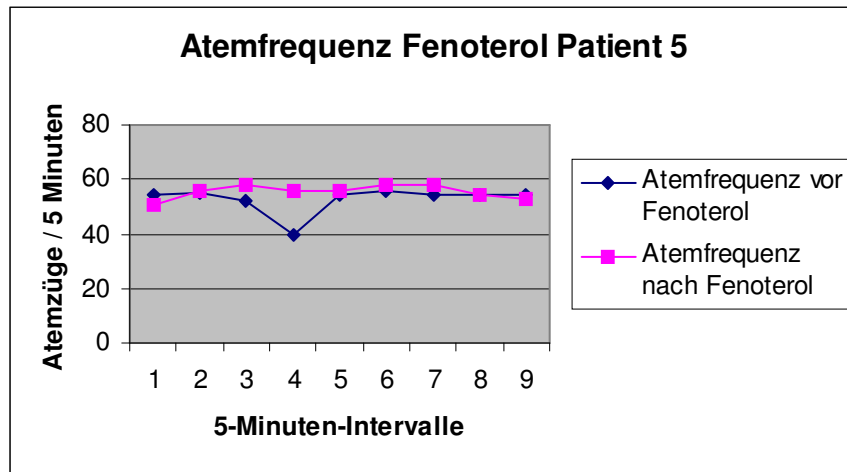


Abbildung A 5.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 5

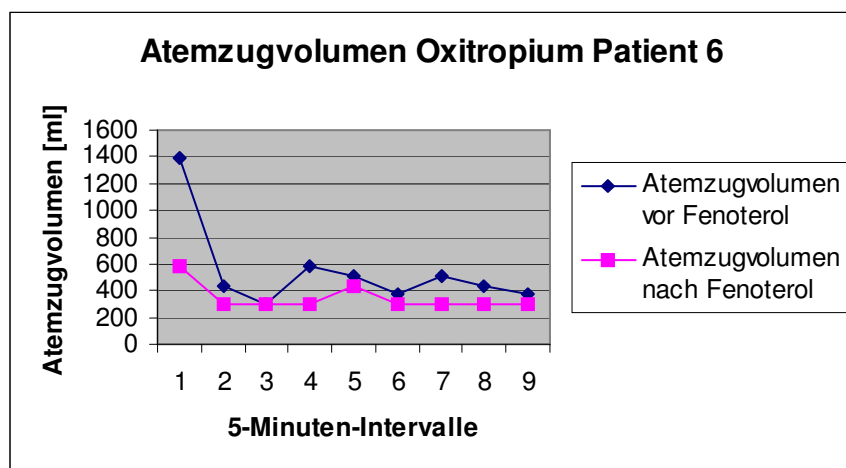
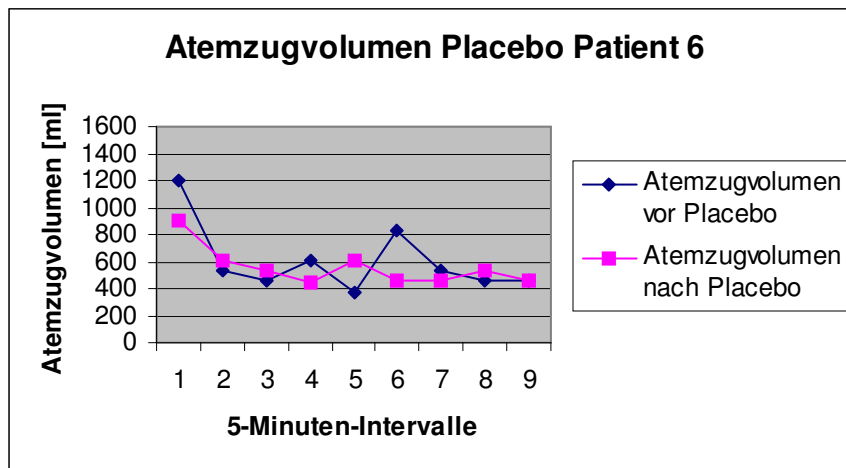
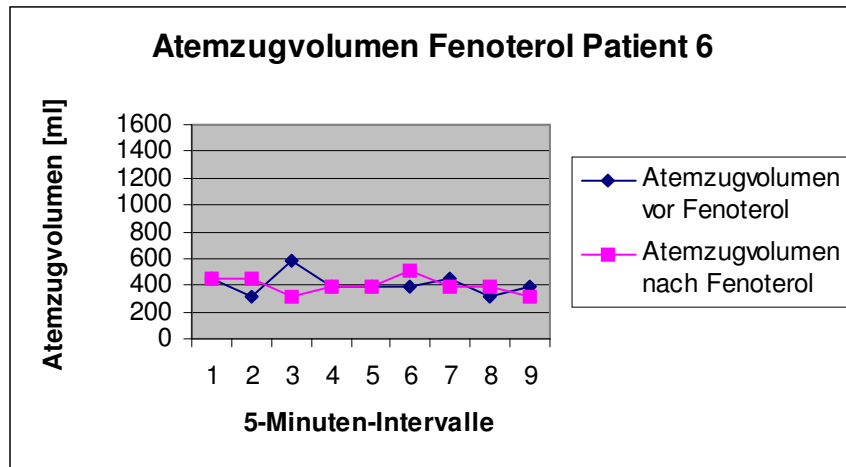


Abbildung A 6.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 6

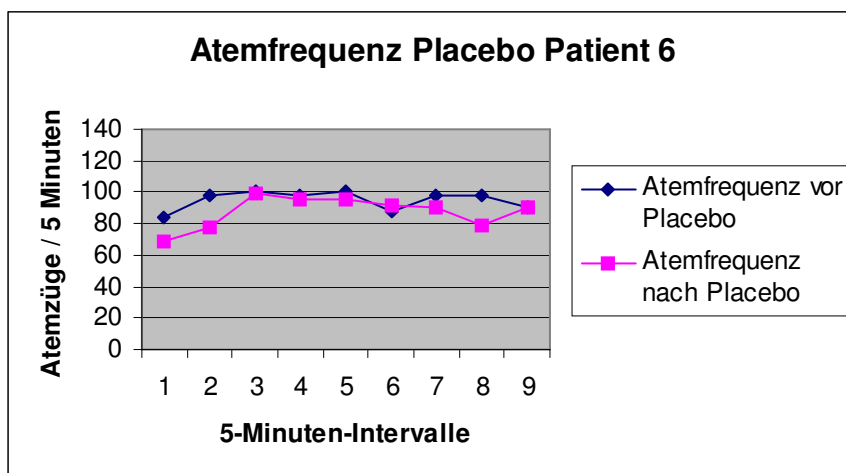
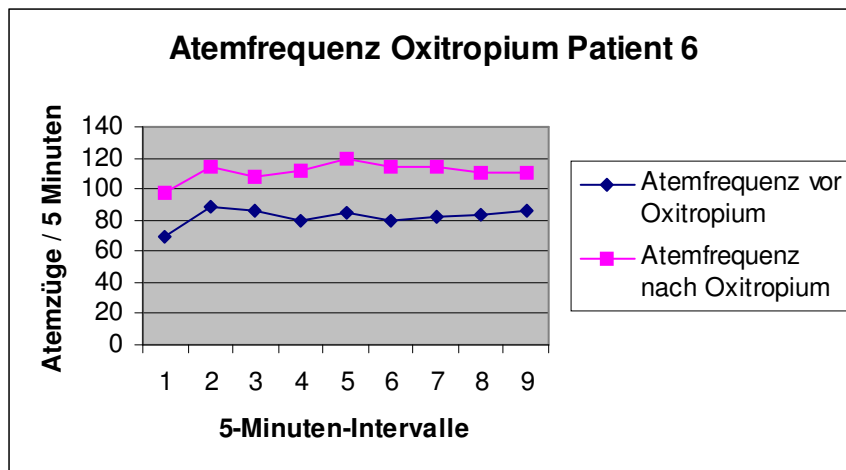
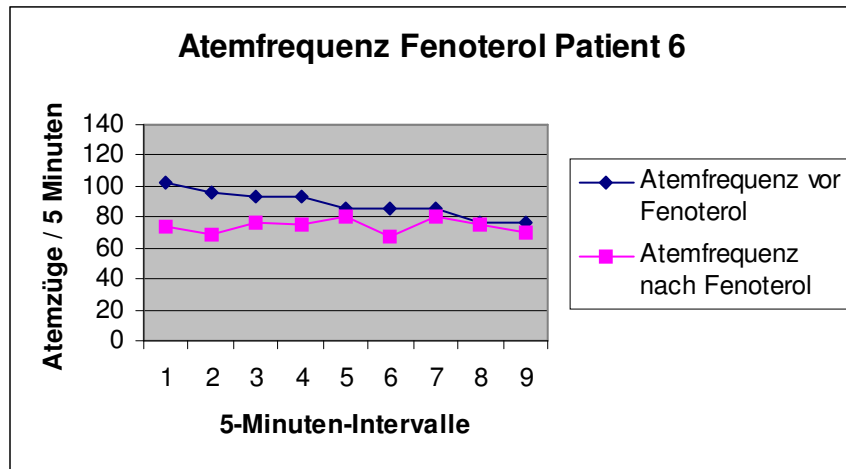


Abbildung A 6.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 6

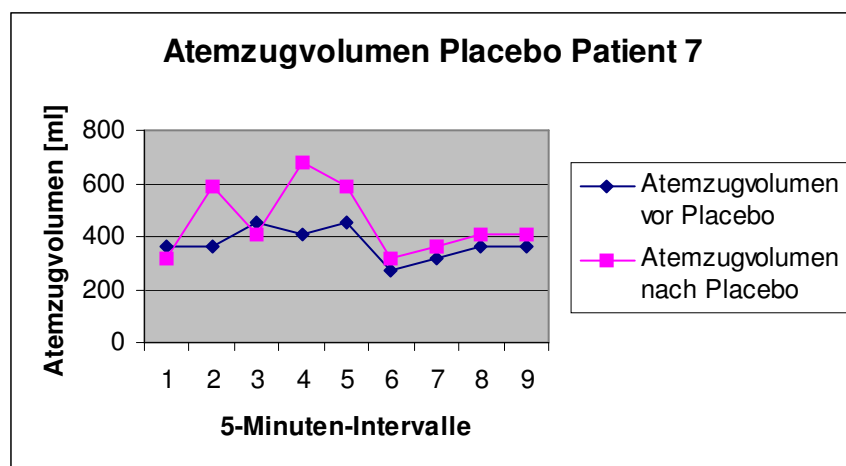
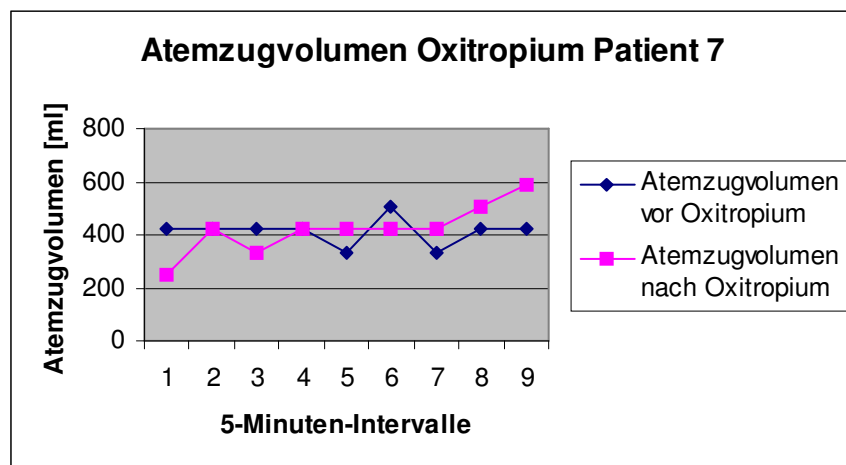
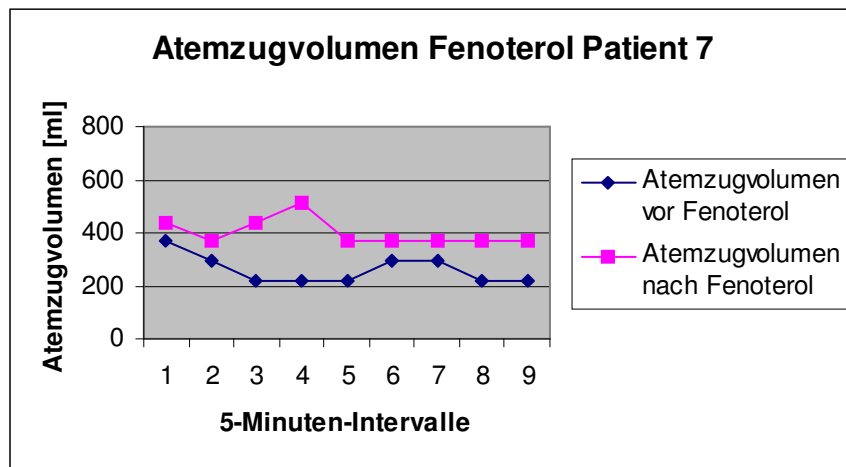


Abbildung A 7.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 7

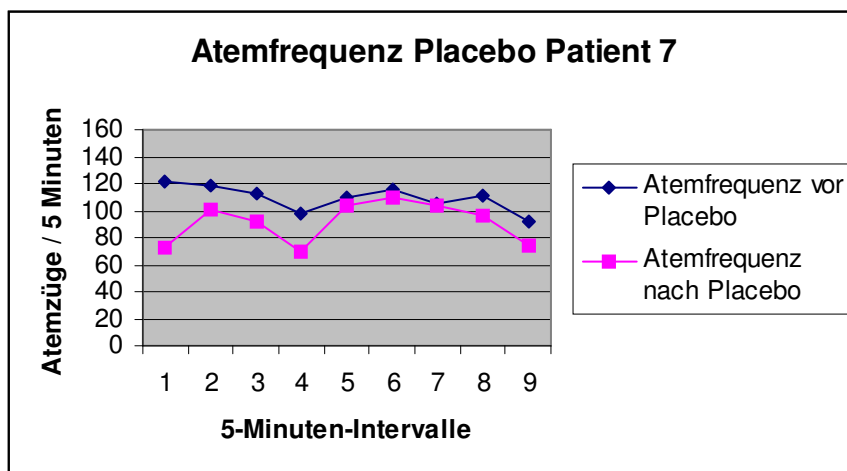
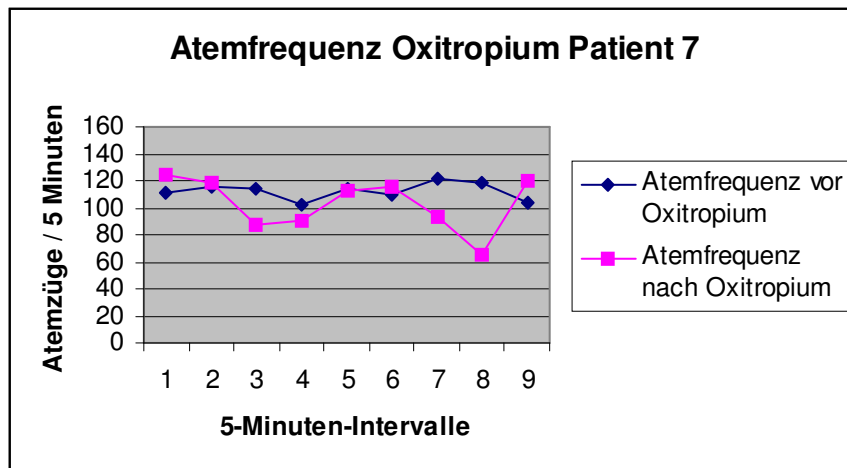
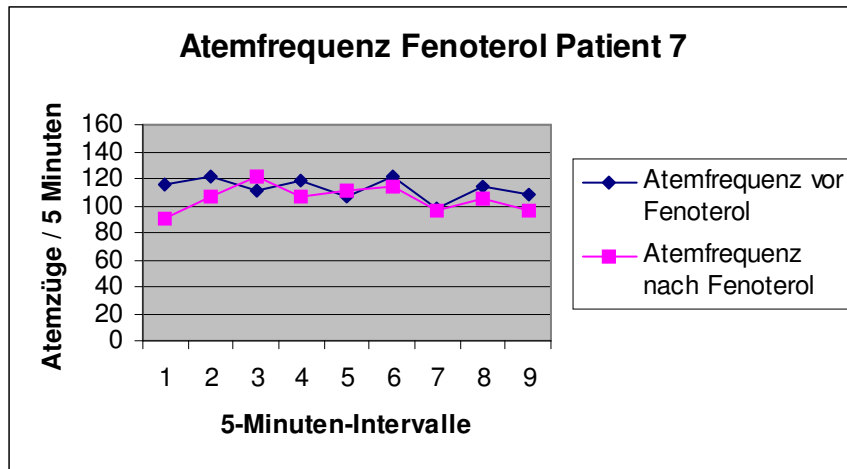


Abbildung A 7.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 7

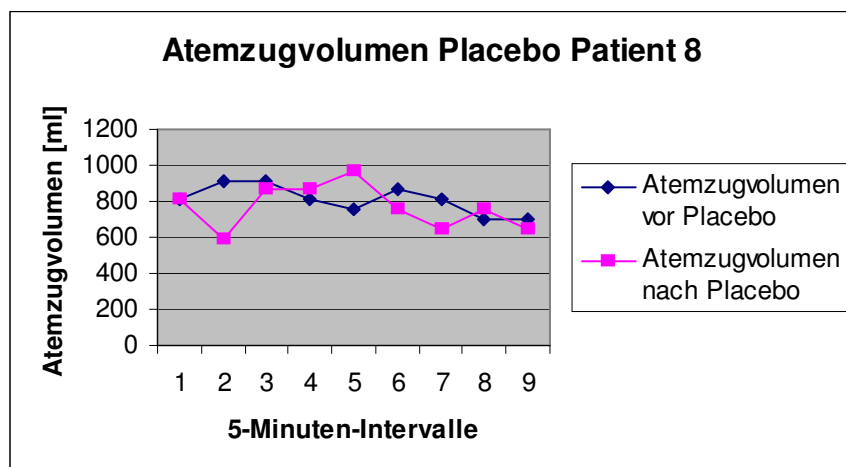
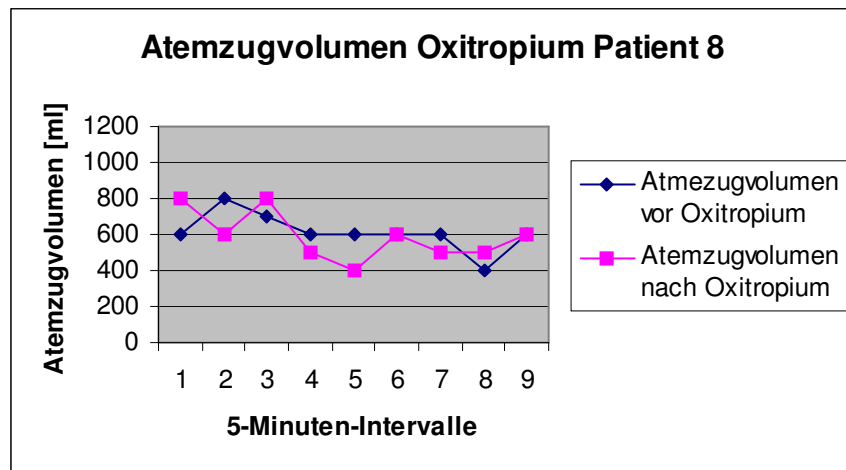
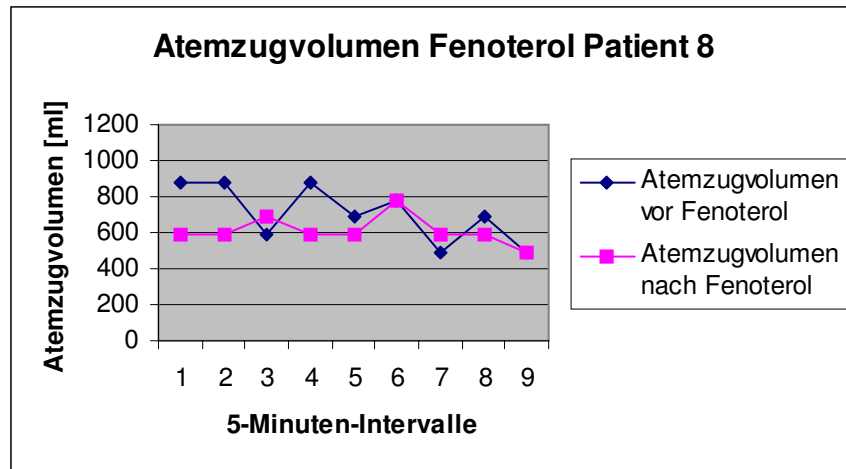


Abbildung A 8.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 8



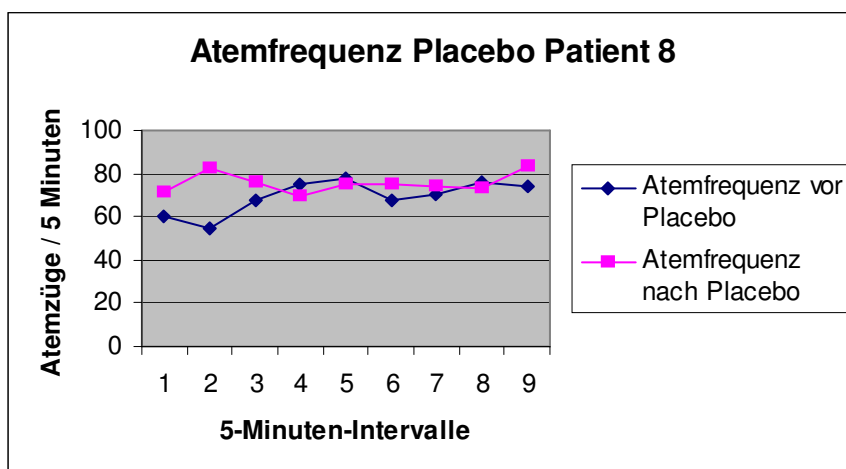
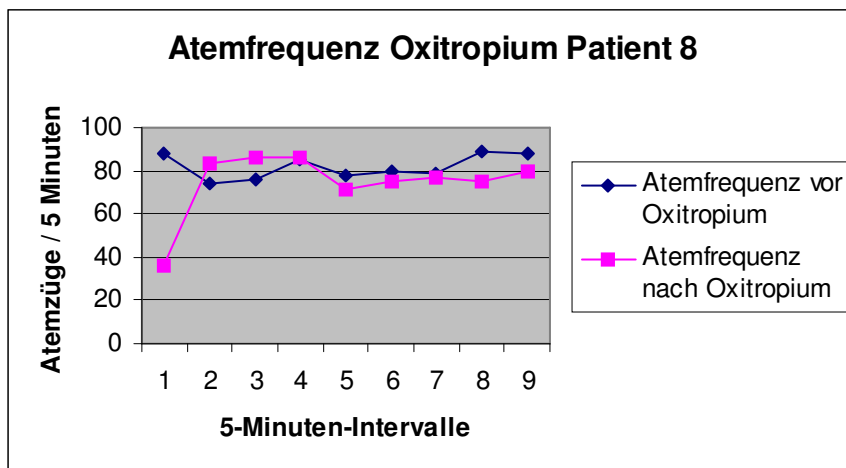
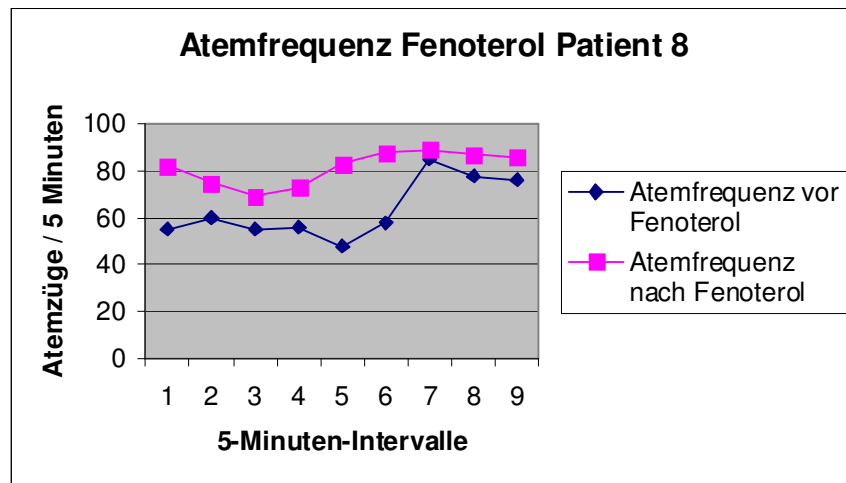


Abbildung A 8.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 8

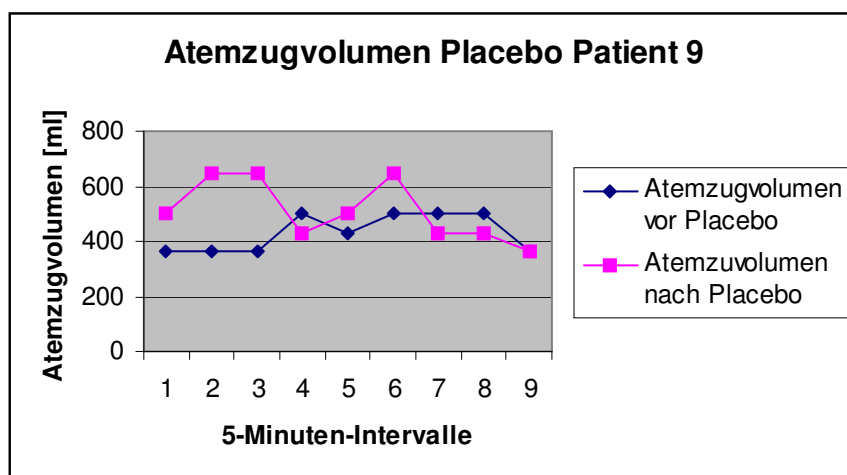
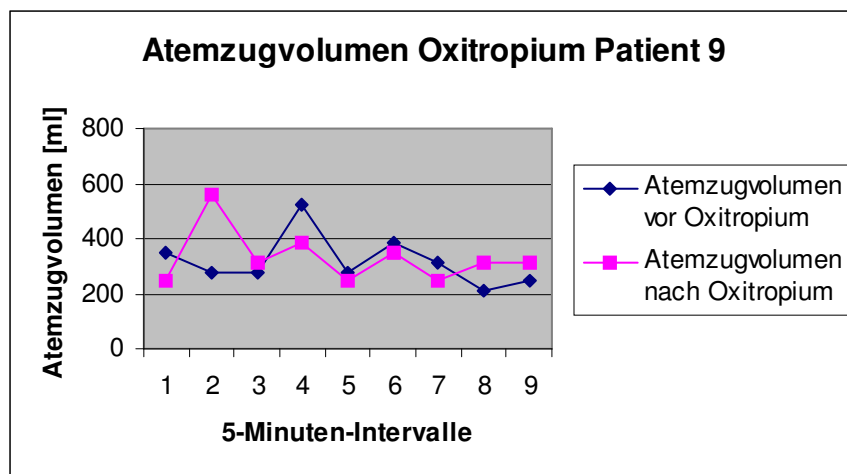
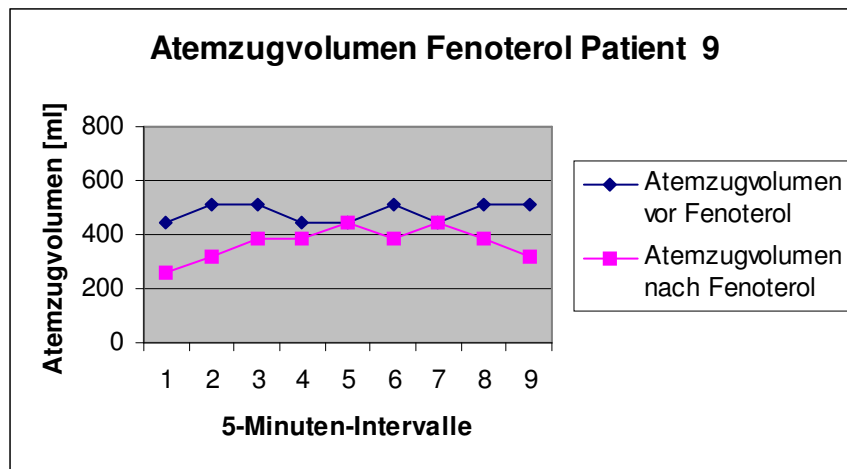


Abbildung A 9.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 9

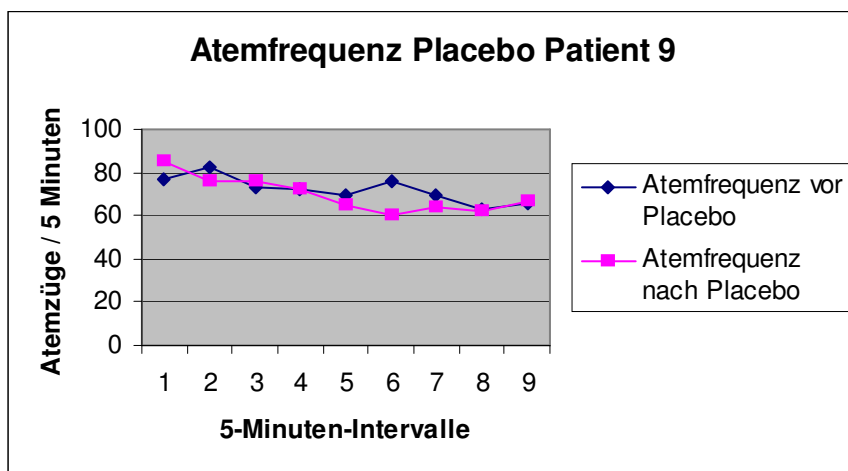
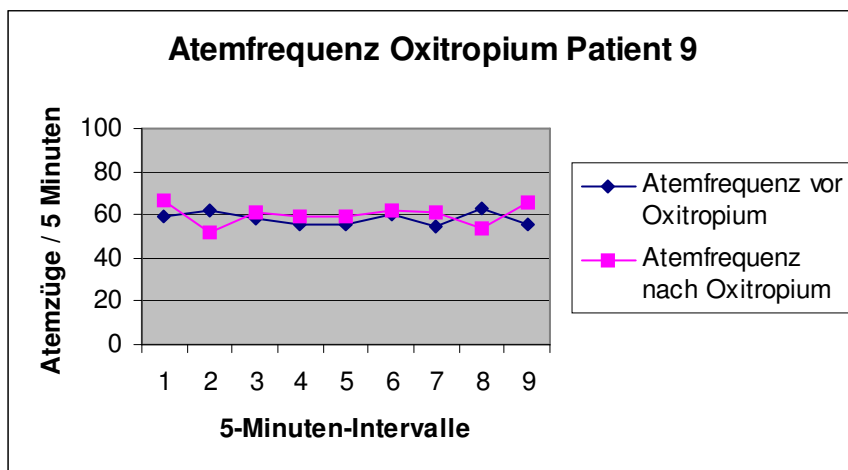
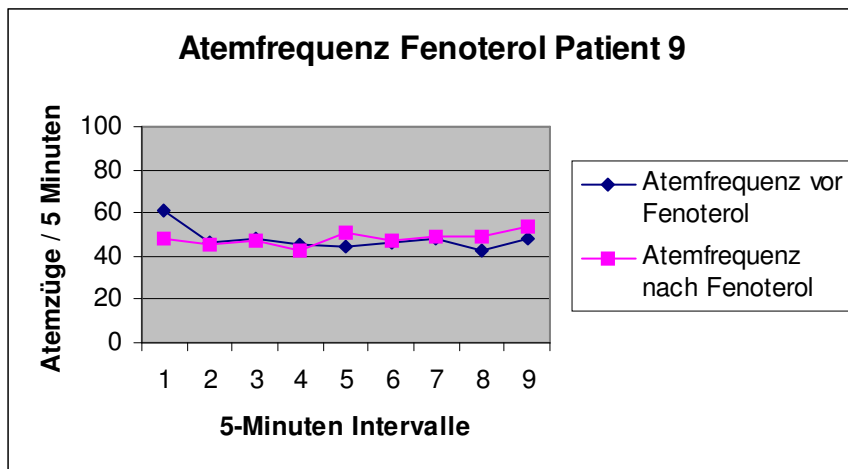


Abbildung A 9.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 9

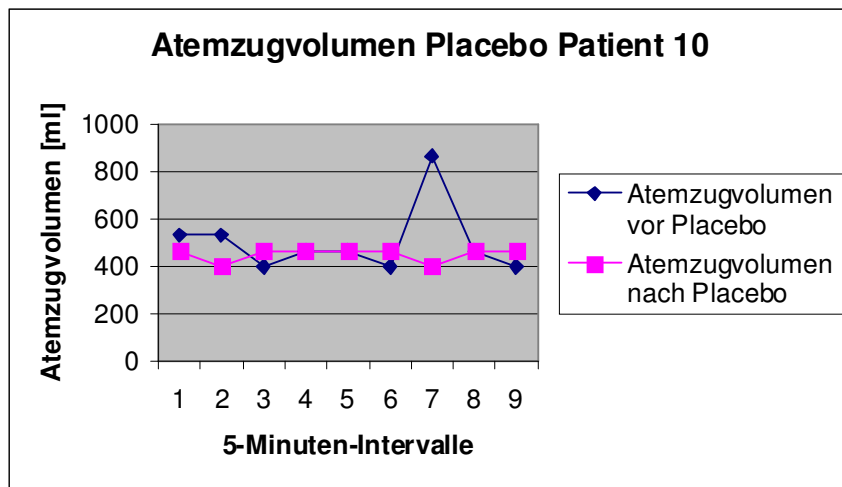
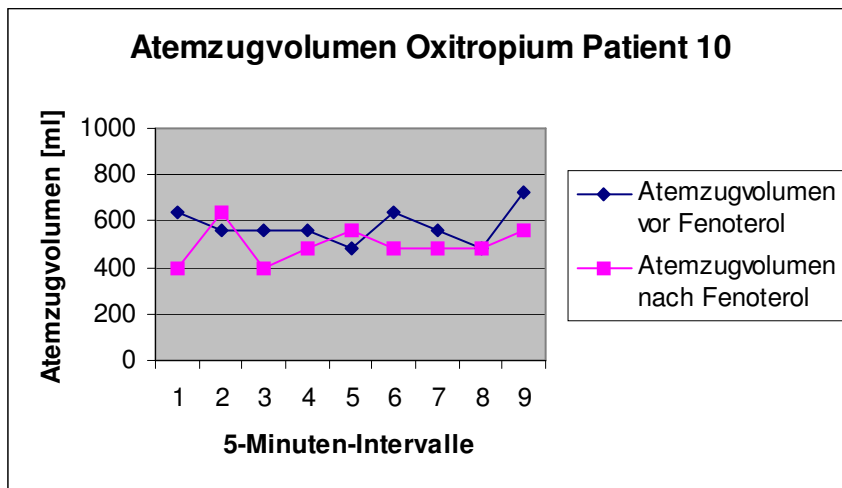
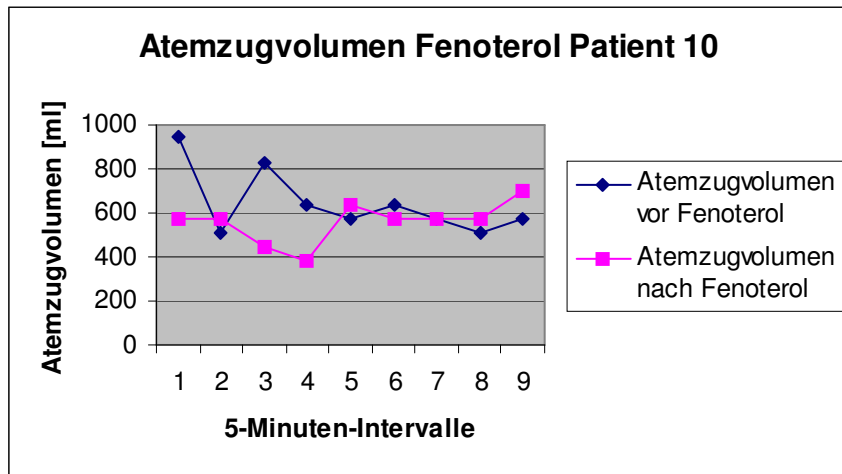


Abbildung A 10.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 10

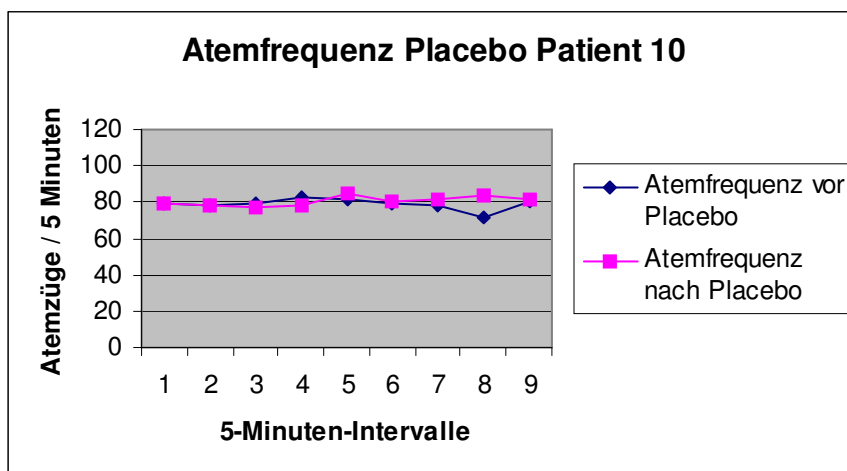
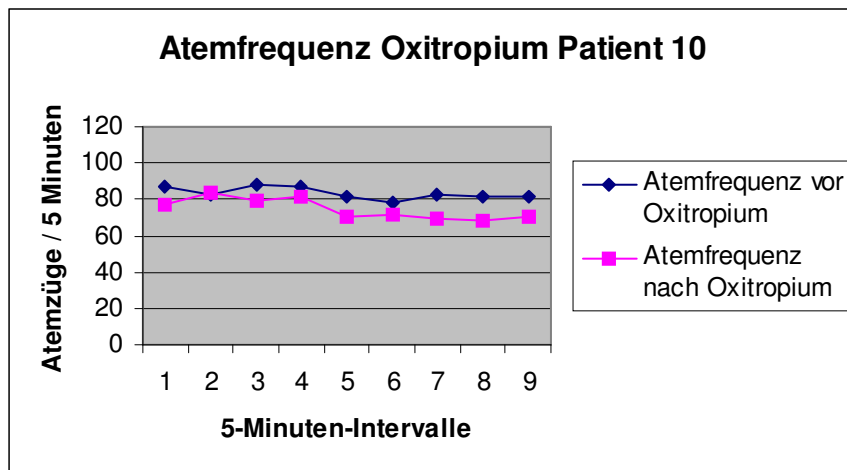
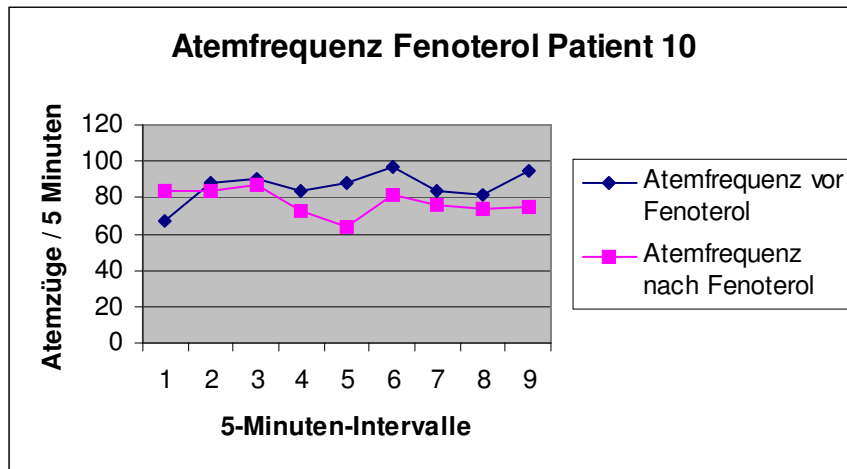


Abbildung A 10.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 10

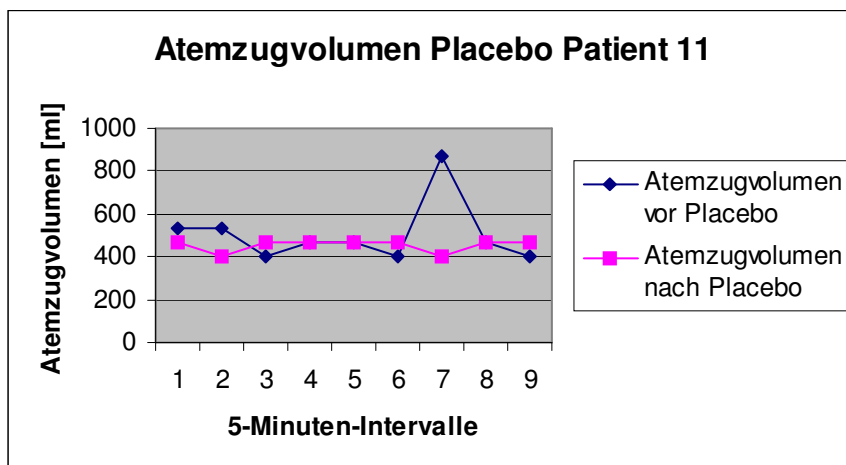
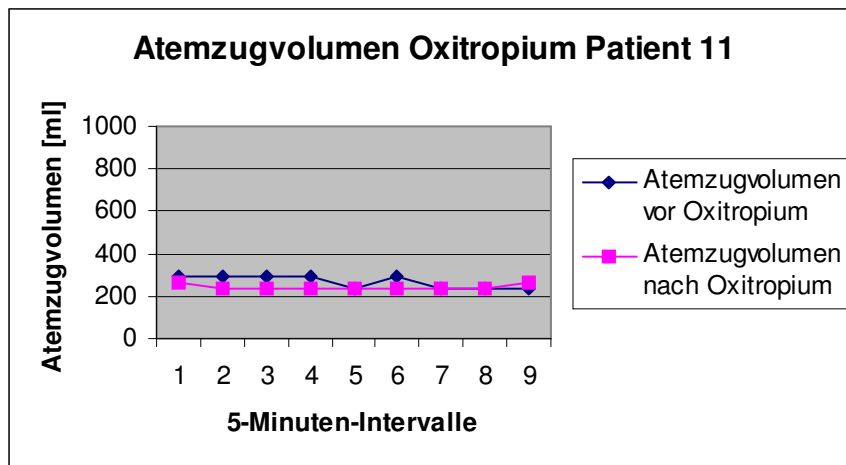
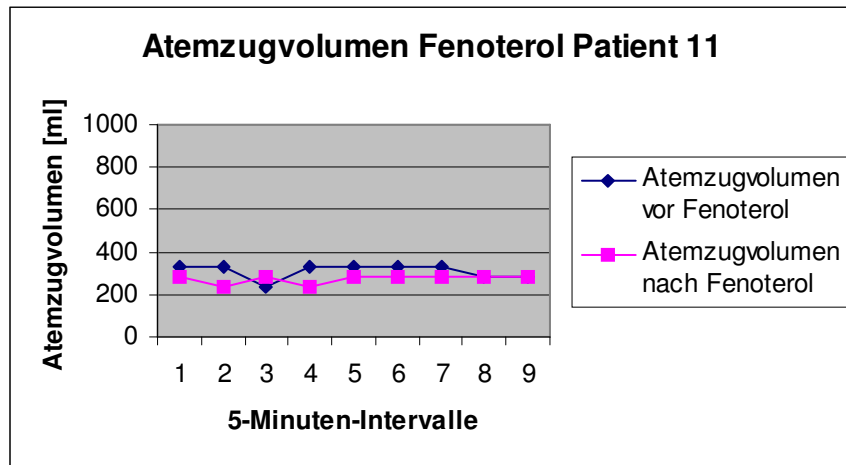


Abbildung A 11.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 11

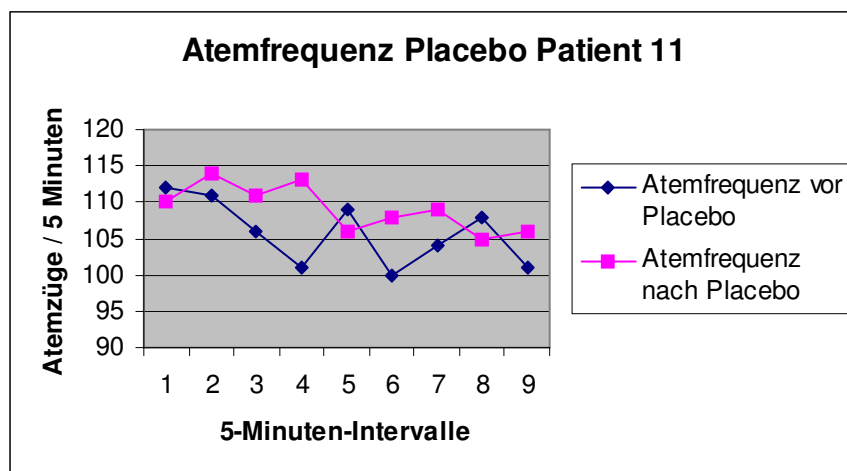
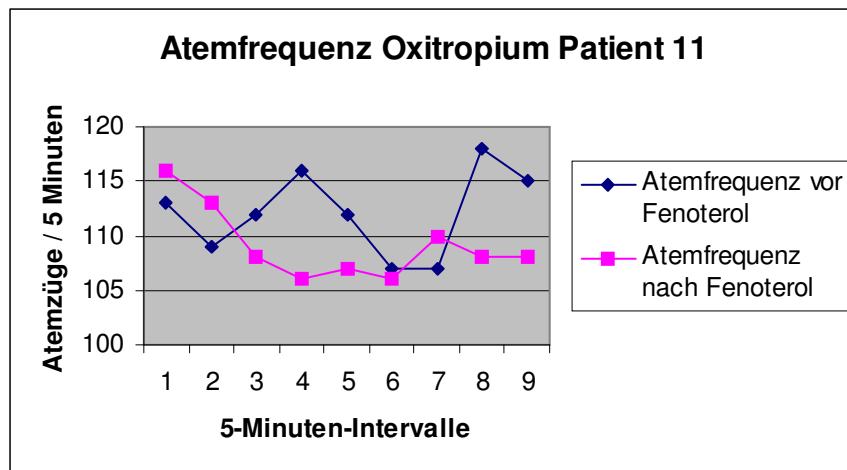
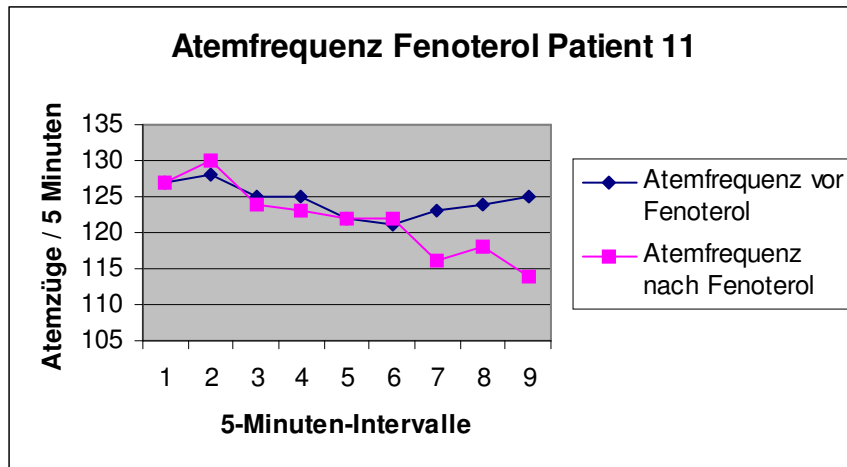


Abbildung A 11.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 11

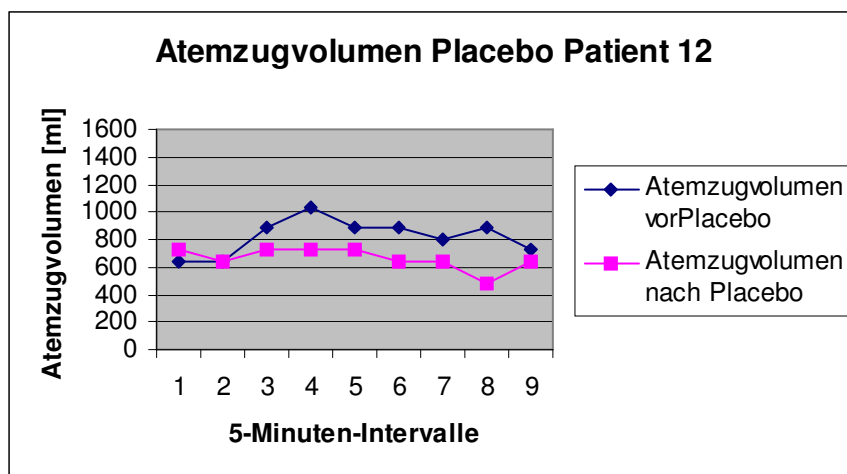
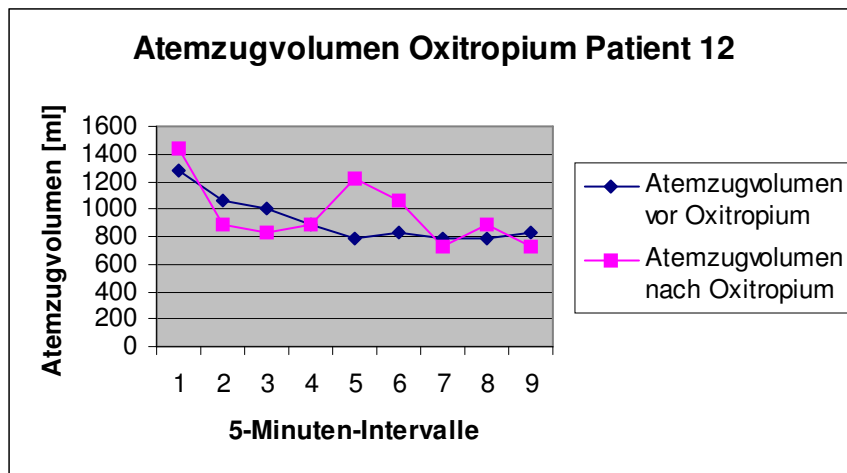
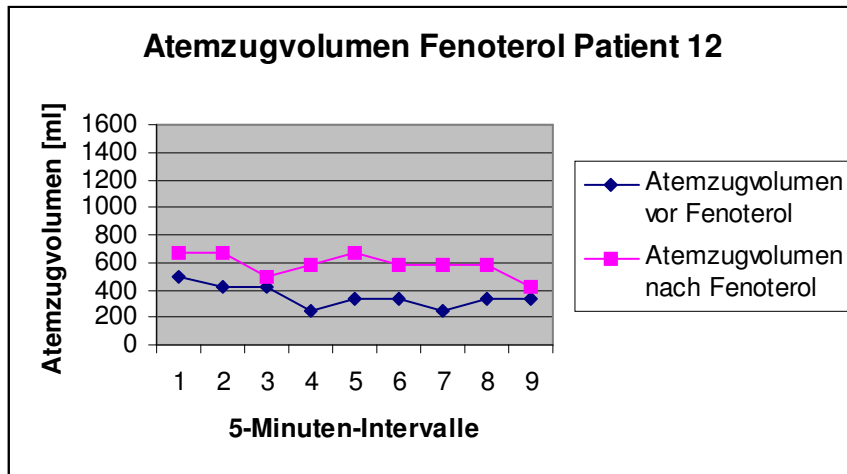


Abbildung A 12.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 12



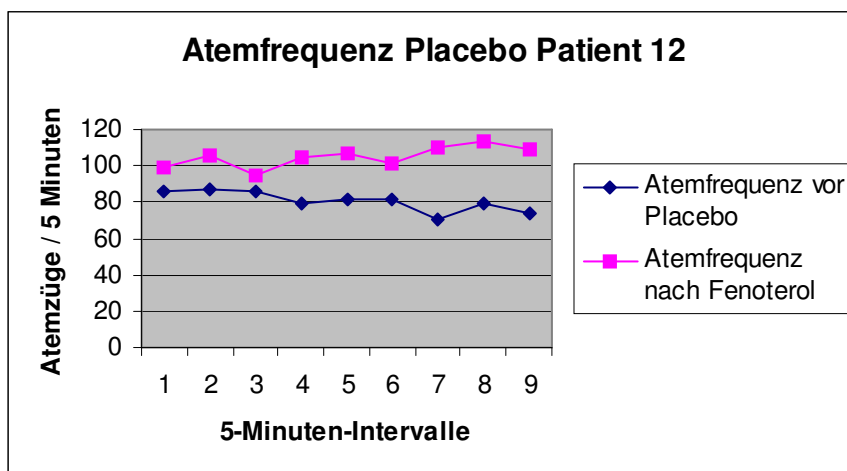
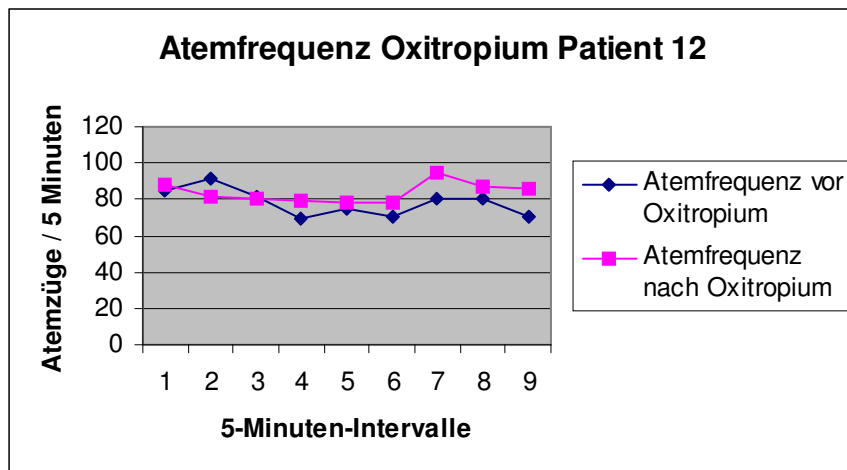
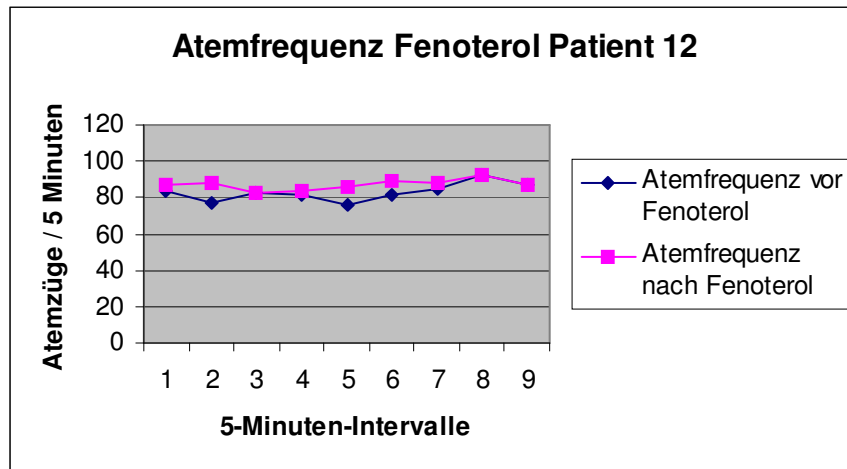


Abbildung A 12.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 12

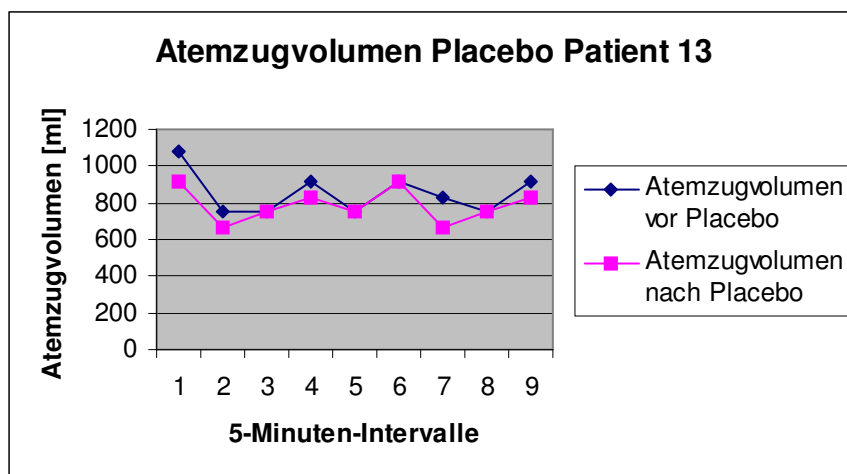
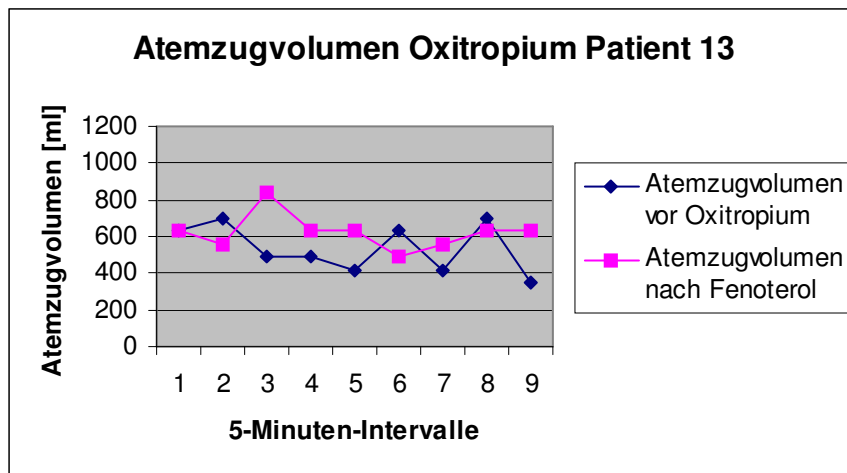
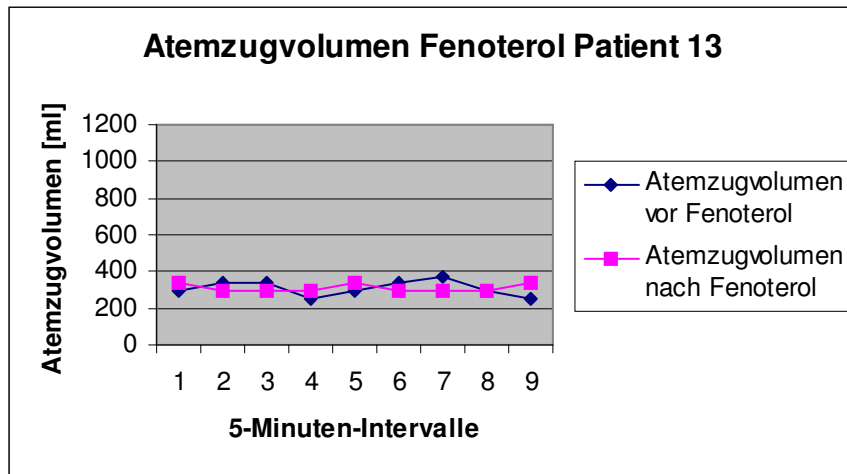


Abbildung A 13.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 13

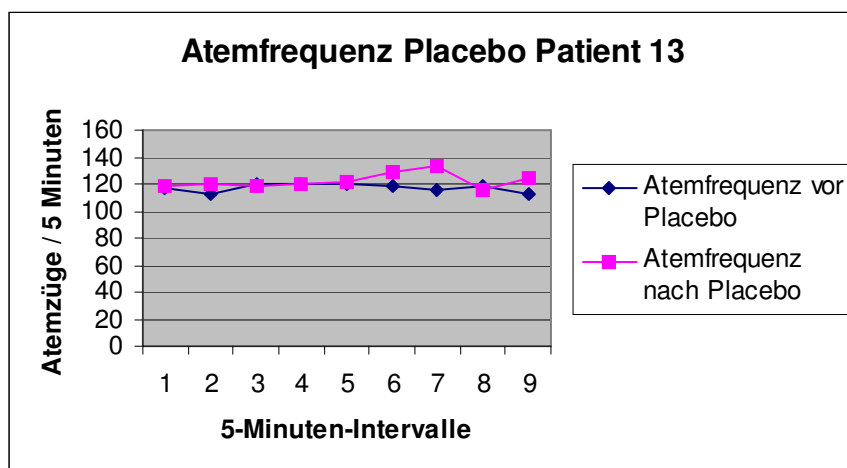
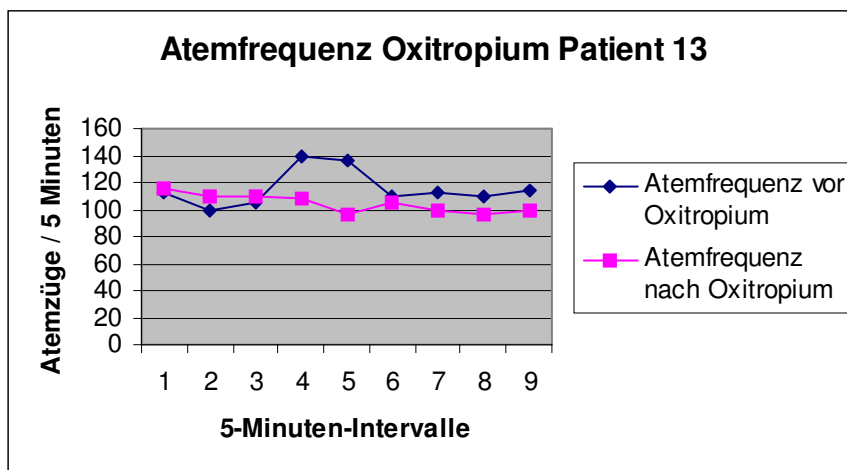
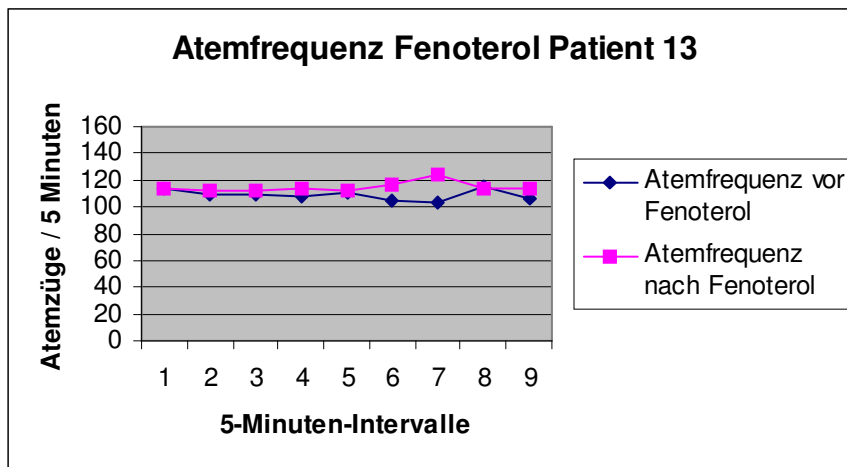


Abbildung A 13.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 13

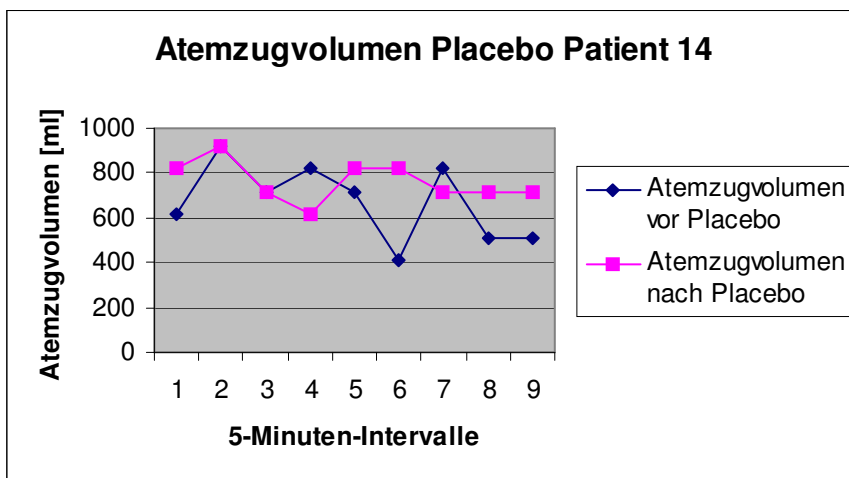
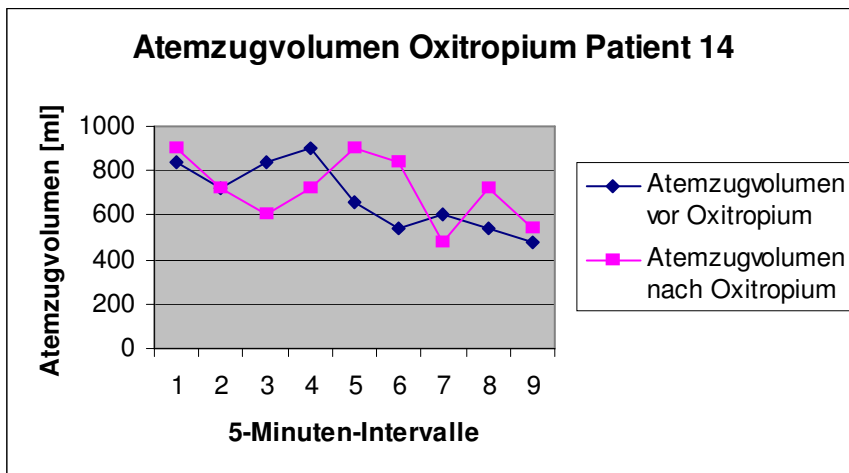
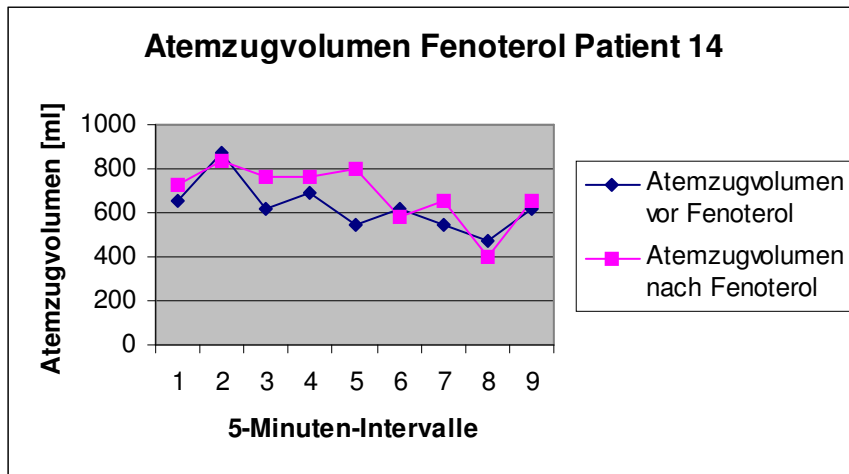


Abbildung A 14.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 14

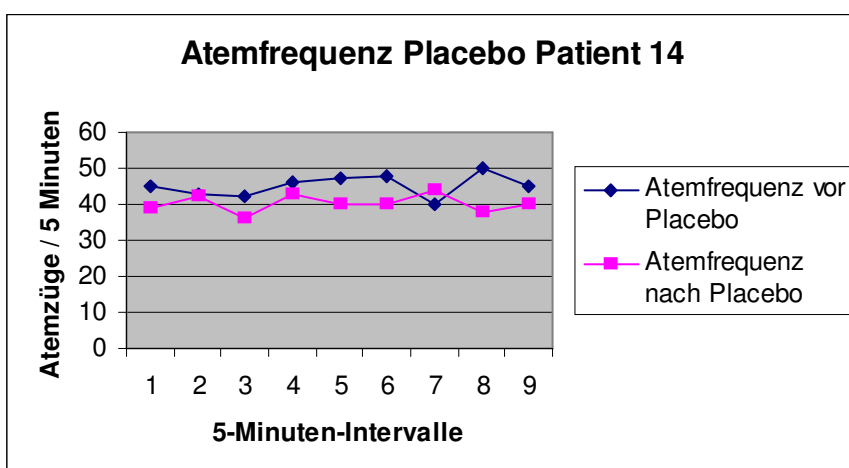
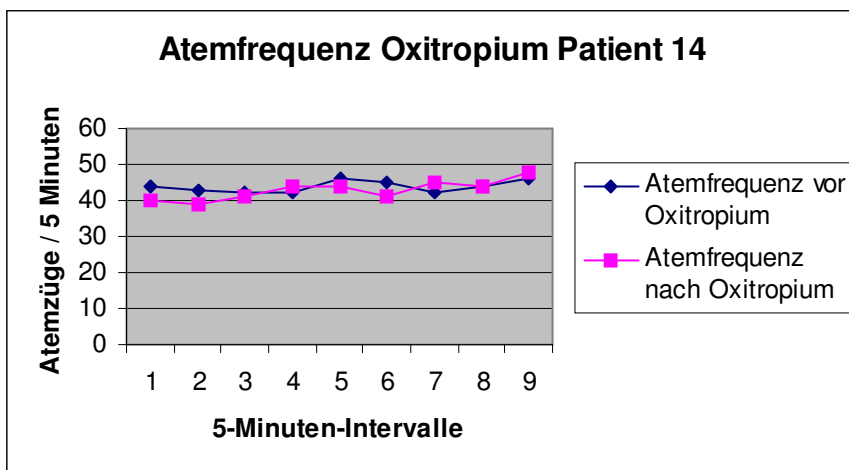
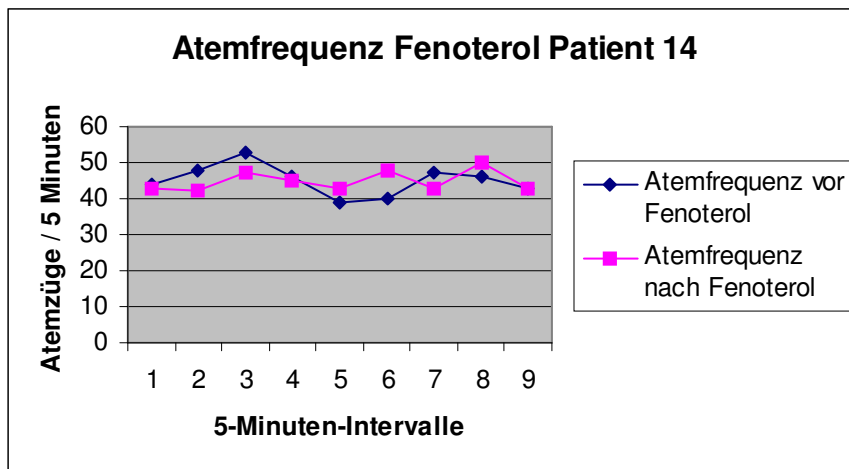


Abbildung A 14.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 14

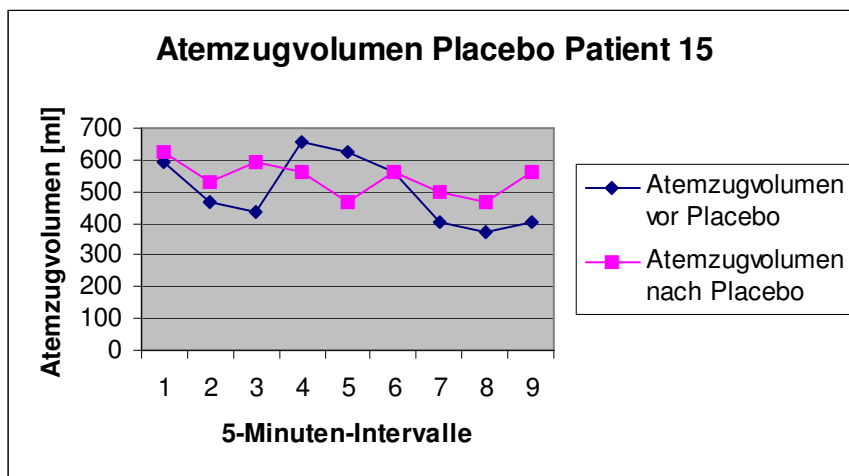
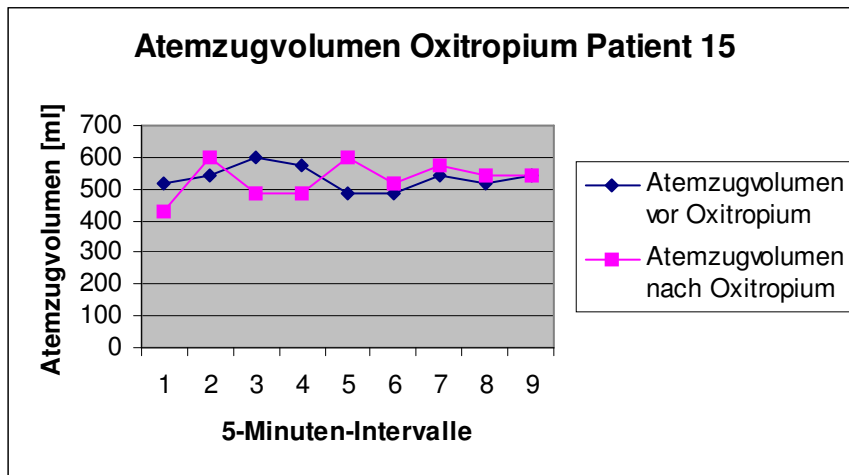
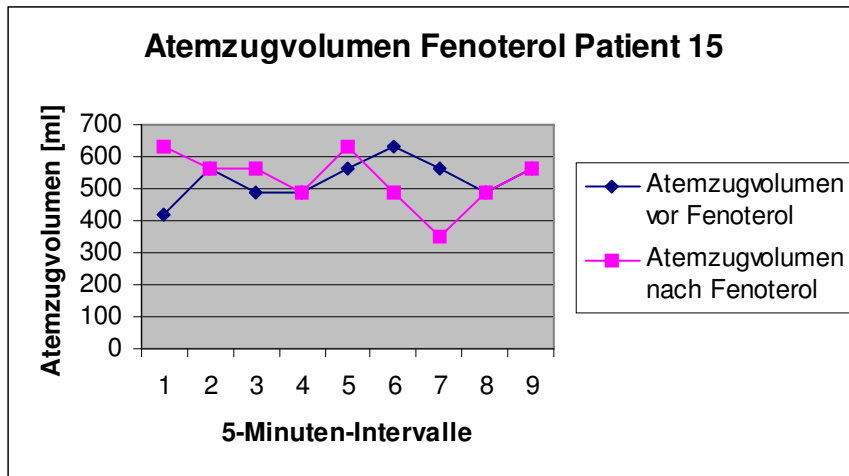


Abbildung A 15.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 15

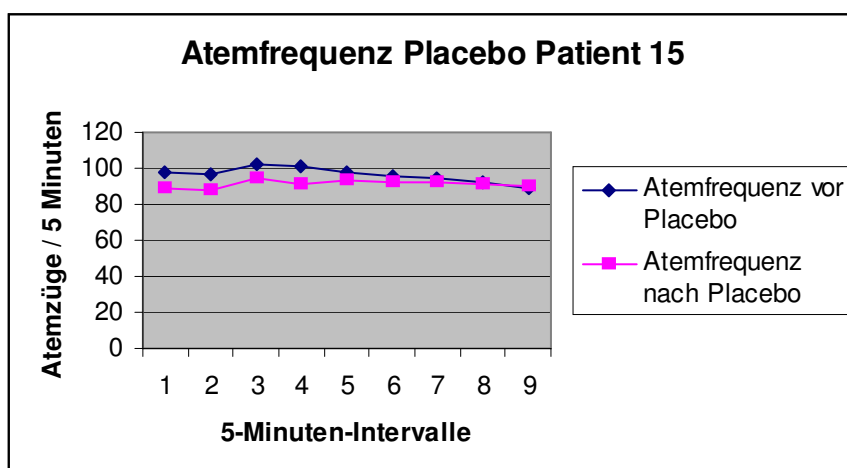
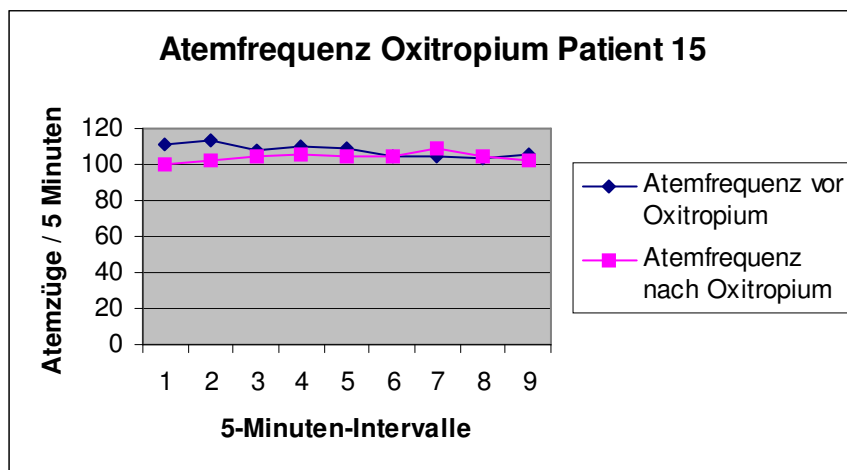
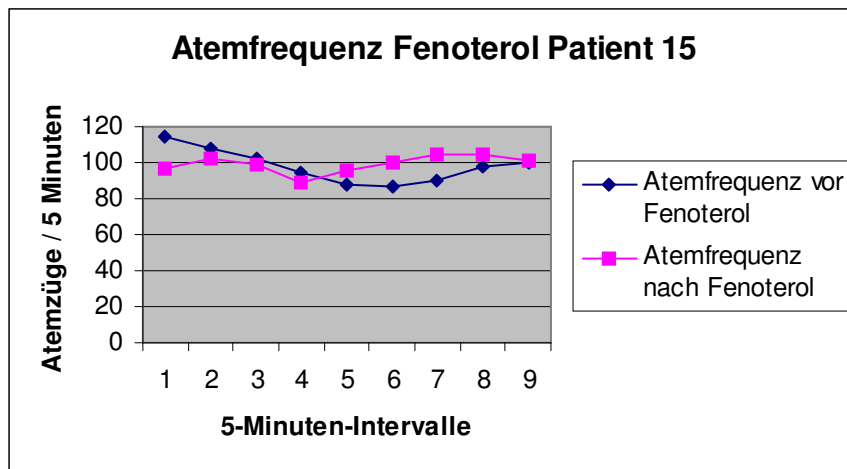


Abbildung A 15.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 15

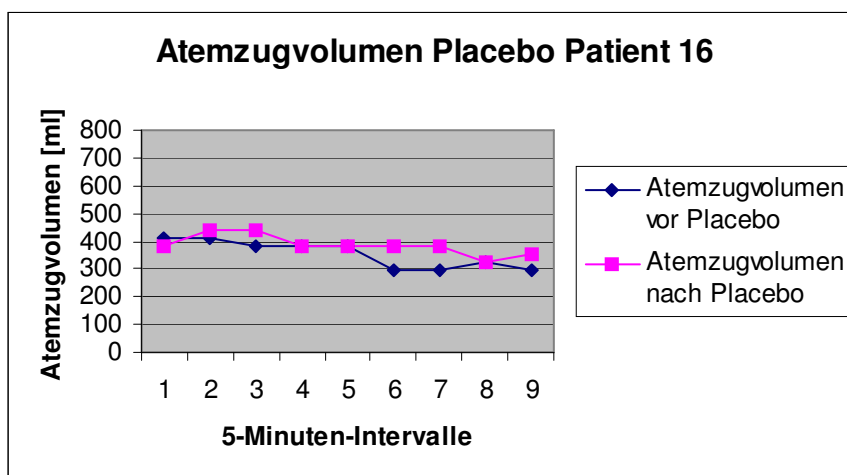
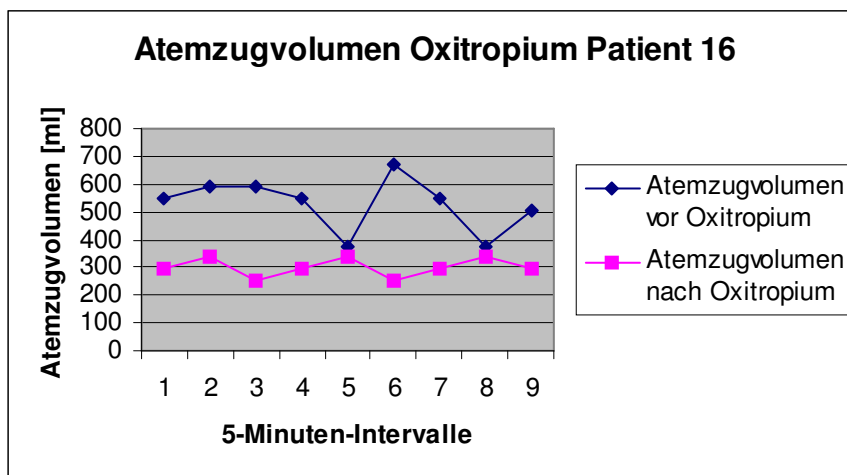
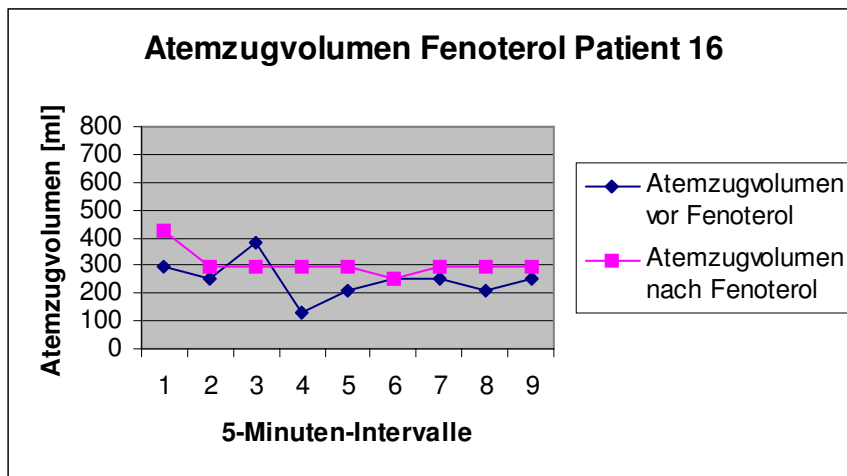


Abbildung A 16.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 16



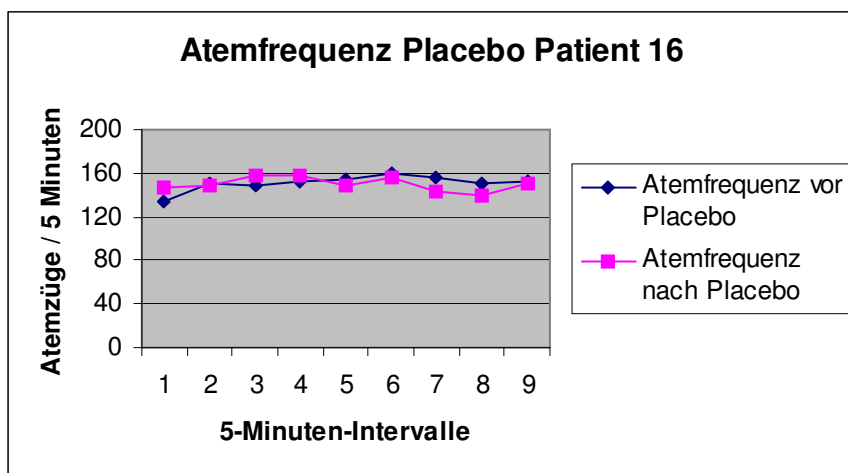
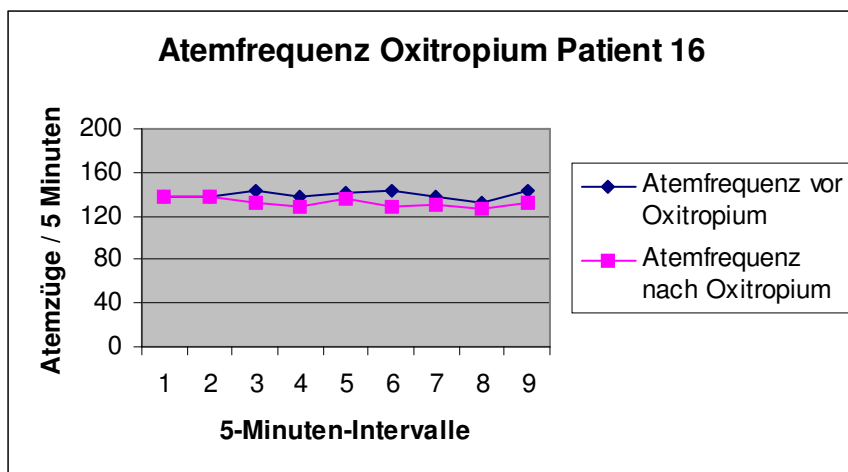
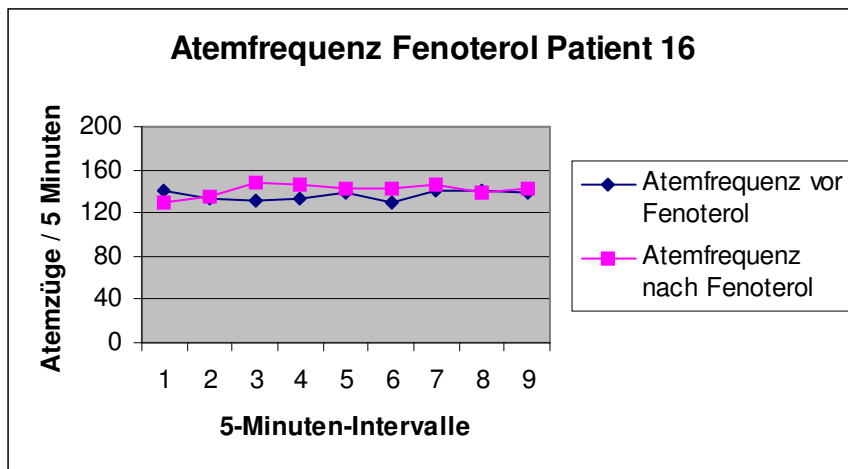


Abbildung A 16.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 16

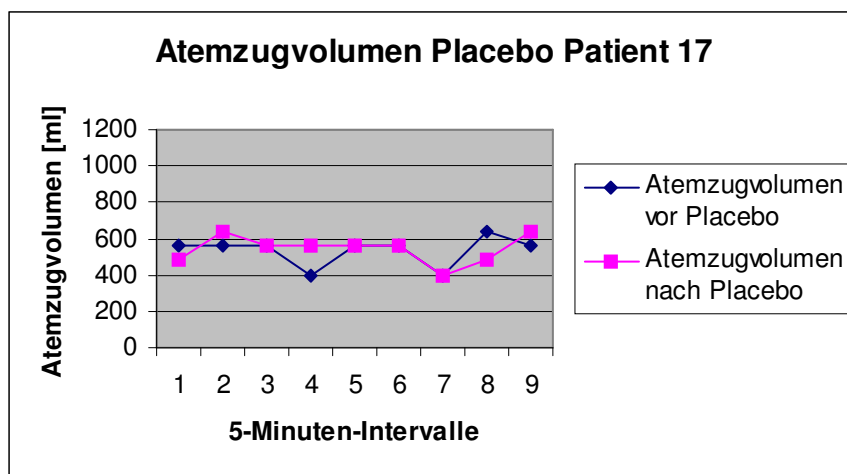
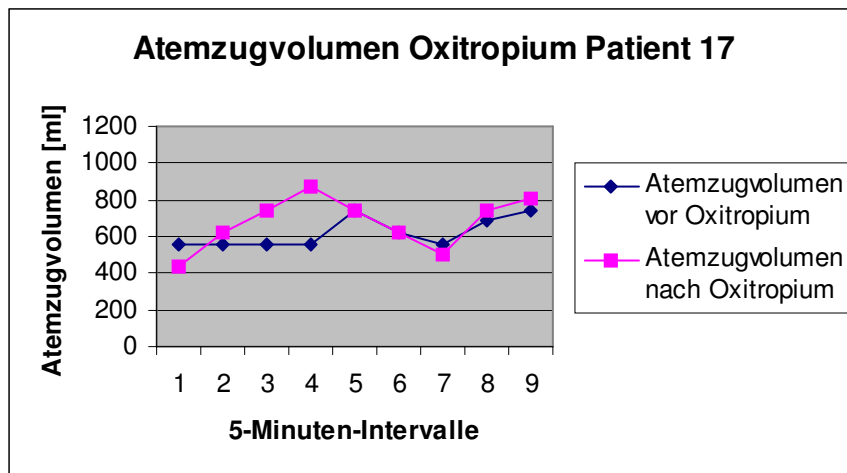
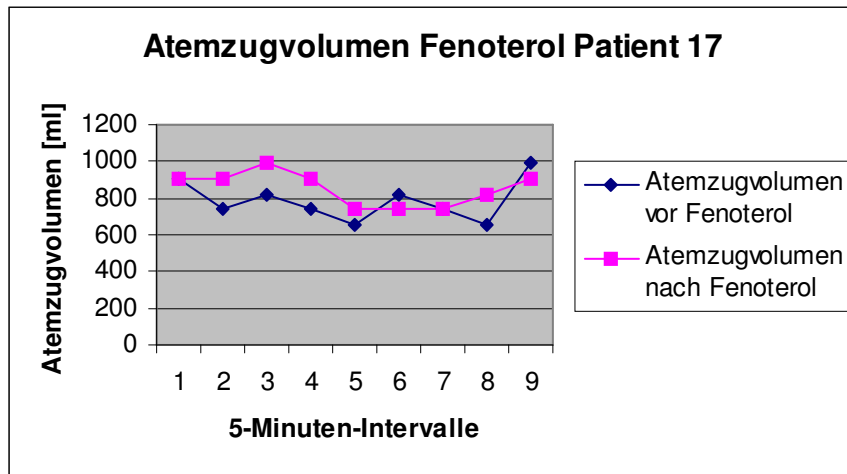


Abbildung A 17.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 17

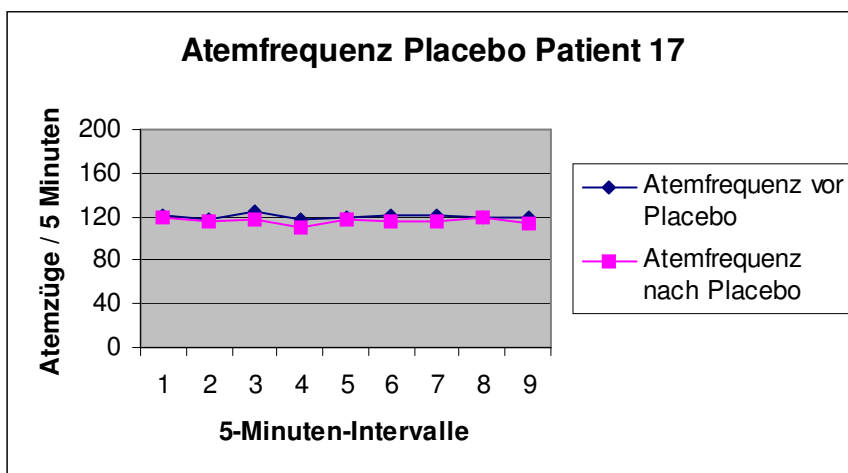
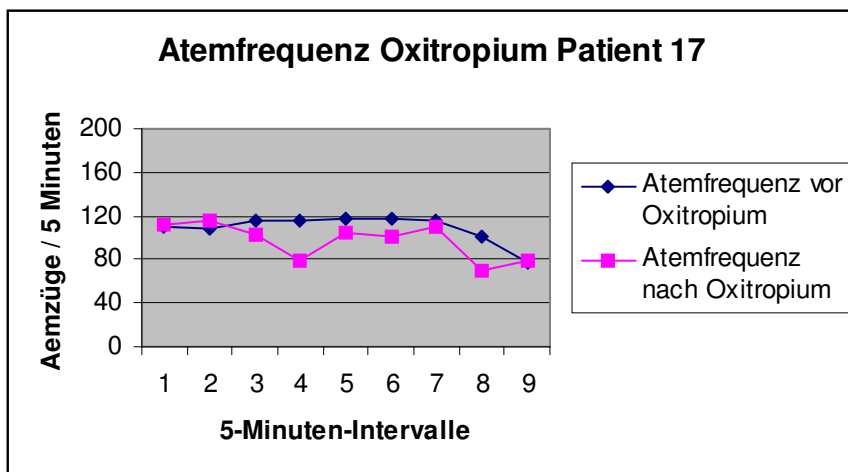
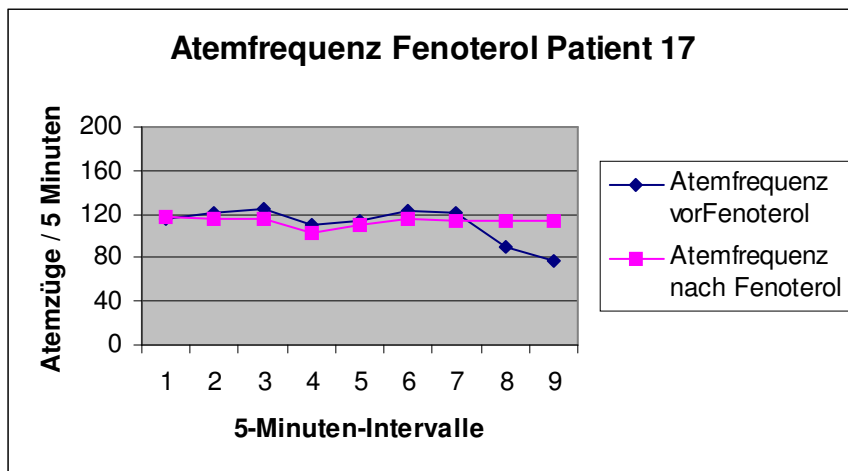


Abbildung A 17.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 17

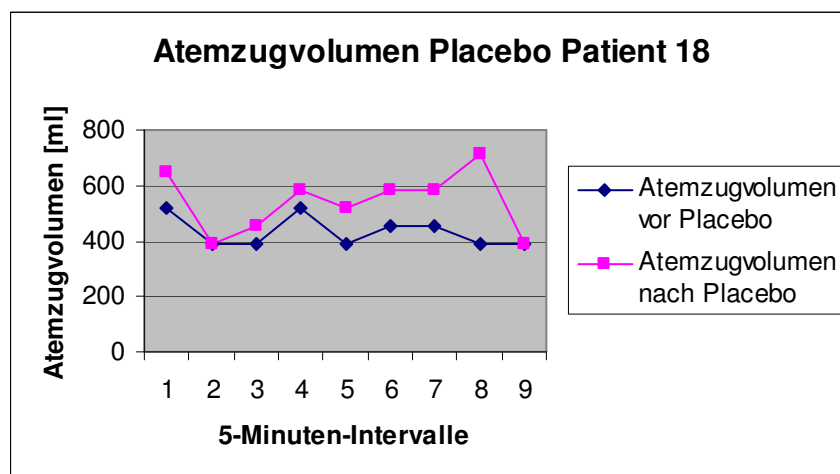
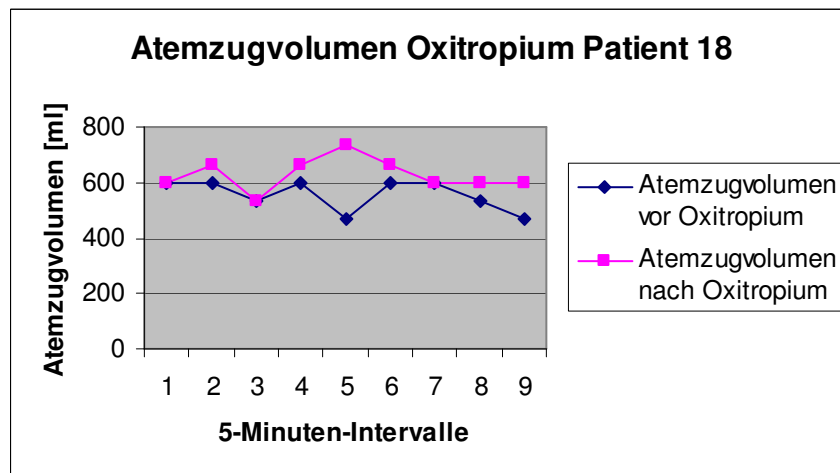
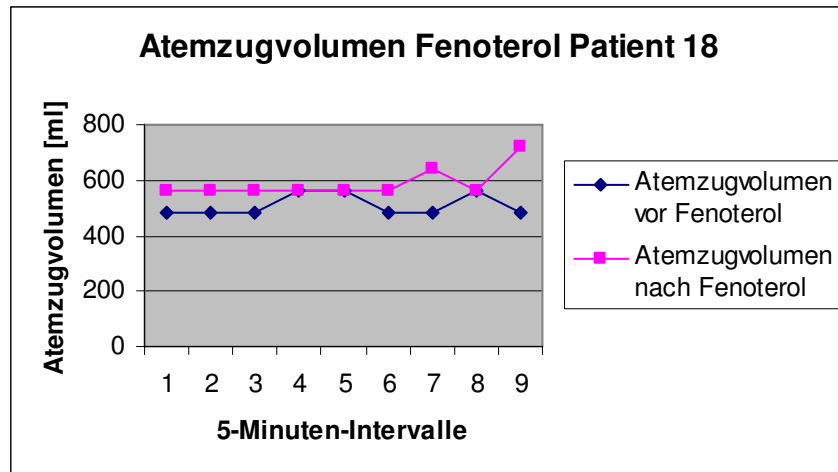


Abbildung A 18.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 18

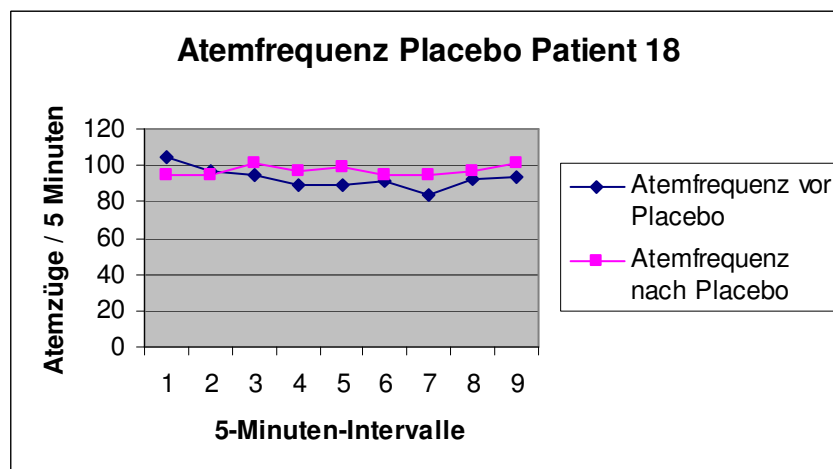
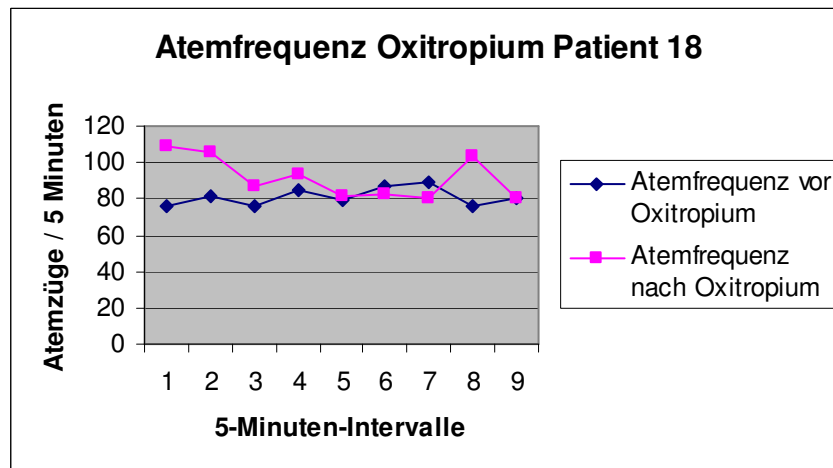
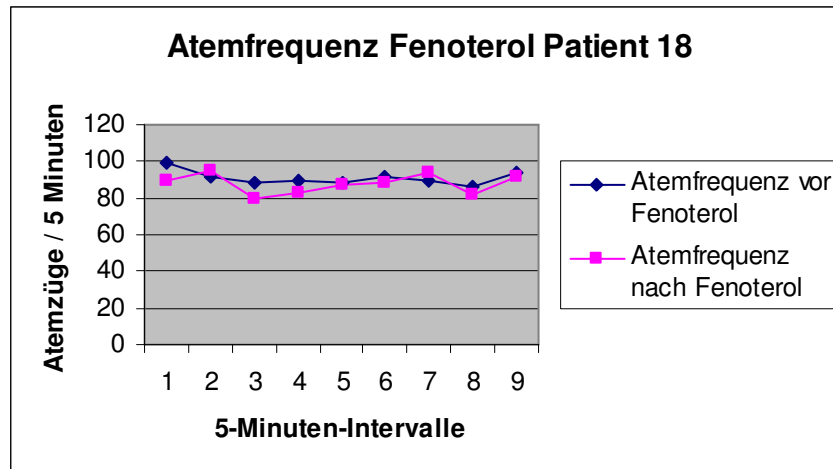


Abbildung A 18.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 18

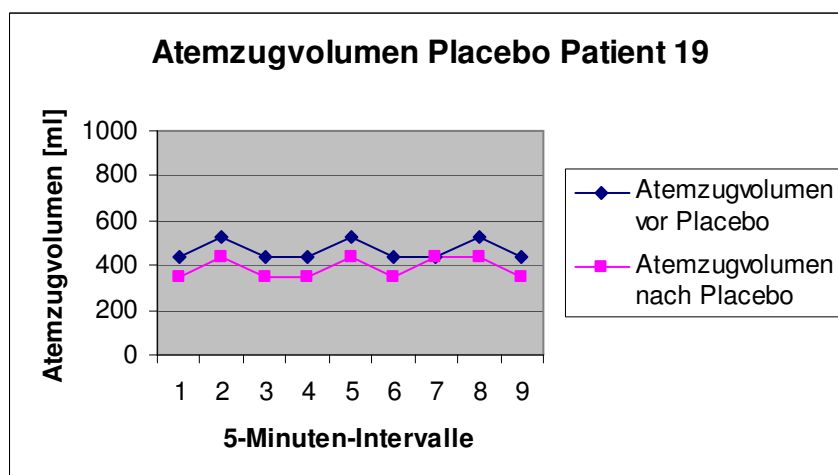
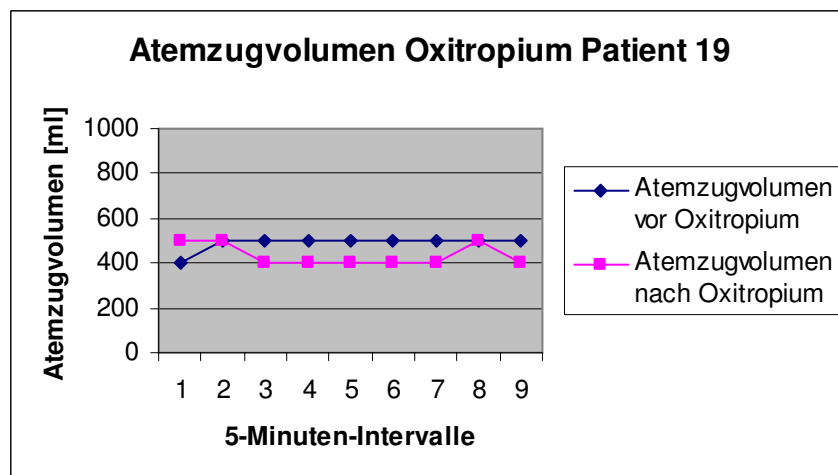
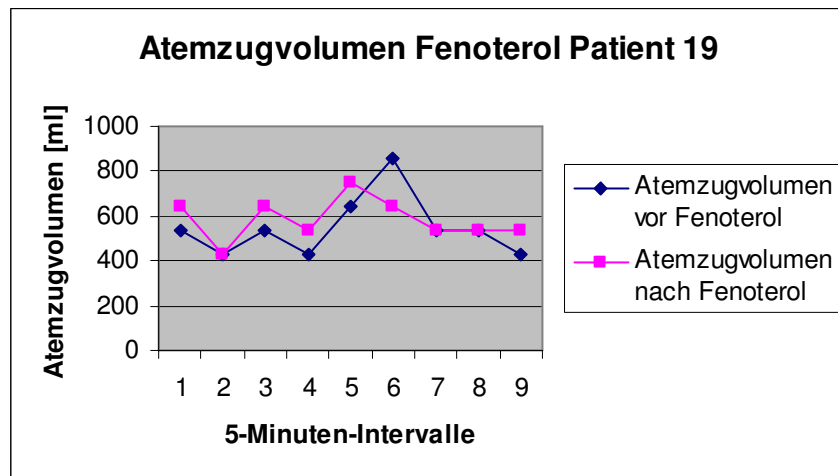


Abbildung A 19.1: Verläufe Atemzugvolumen Patient 19

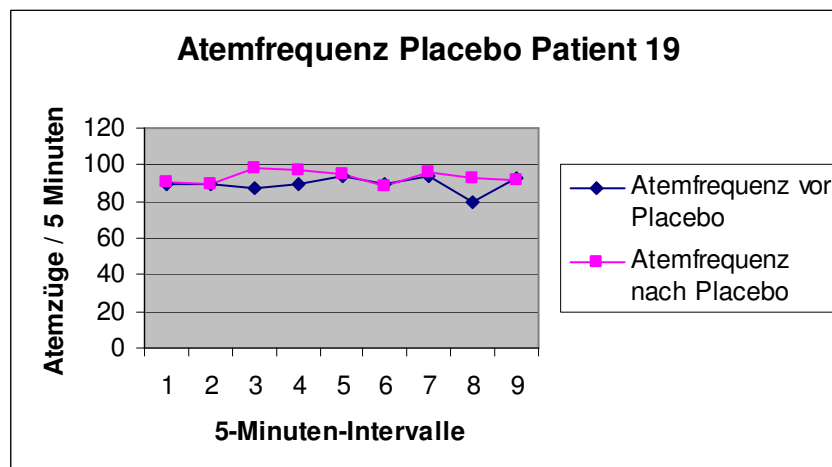
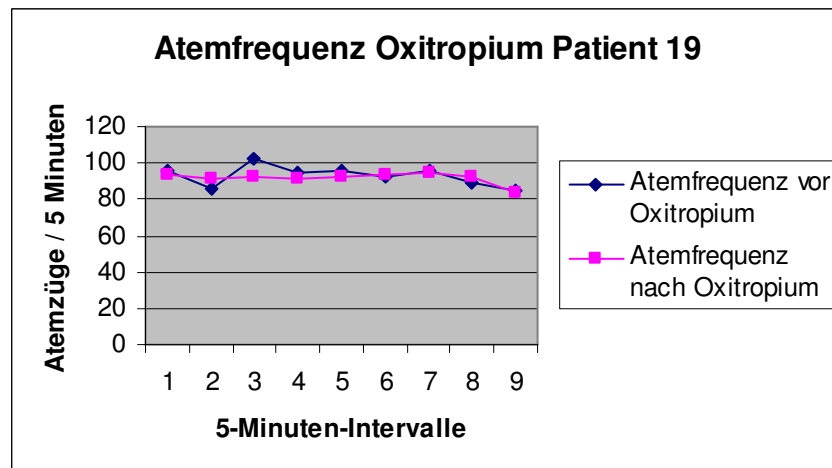
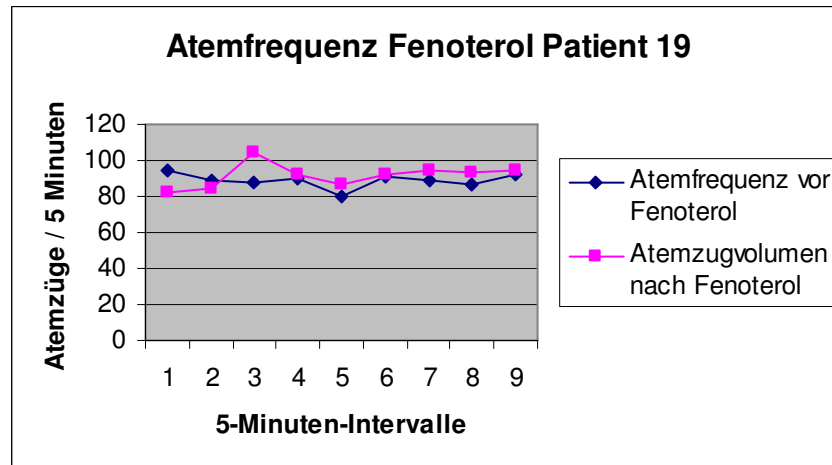


Abbildung A 19.2: Verläufe Atemfrequenz Patient 19

## 9 Abbildungsverzeichnis

- 3.1:** Graphische Darstellung der Studienpopulation (n=19) klassifiziert gemäß dem FEV1 relativ zum Sollwert. Seite 28
- 3.12 a:** Zeitlicher Verlauf der über 5 Minuten gemittelten Mittelwerte der Zahl der Atemzüge vor und nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropiumbromid und Placebo Seite 42
- 3.12 b:** Zeitlicher Verlauf der über 15 Minuten gemittelten Mittelwerte der Zahl der Atemzüge vor und nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropiumbromid und Placebo Seite 43
- 3.13 a:** Zeitlicher Verlauf der über 5 Minuten gemittelten Mittelwerte des Atemzugvolumens vor und nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropiumbromid und Placebo Seite 45
- 3.13 b:** Zeitlicher Verlauf der über 15 Minuten gemittelten Mittelwerte des Atemzugvolumens vor und nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropiumbromid und Placebo Seite 46
- 3.14 a:** Zeitlicher Verlauf der über 5 Minuten gemittelten Mittelwerte des Atemminutenvolumens vor und nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropiumbromid und Placebo Seite 47
- 3.14 b:** Zeitlicher Verlauf der über 15 Minuten gemittelten Mittelwerte des Atemminutenvolumens vor und nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropiumbromid und Placebo Seite 48
- 3.15:** Verläufe der VAS-Werte beider Messzeitpunkte nach Visiten geordnet Seite 50
- 3.16:** Beziehung zwischen Atemmuster und Dyspnoe für Fenoterol Seite 52



---

<b>3.17:</b> Beziehung zwischen Atemmuster und Dyspnoe für Oxitropiumbromid	Seite 54
<b>3.18:</b> Beziehung zwischen Atemmuster und Dyspnoe für Placebo	Seite 55
<b>3.19:</b> Alternative Auftragung der Änderungen des Atemminutenvolumens (AMV) in der Interventions- gegenüber der Ausgangsperiode (horizontal) versus Änderungen der Dyspnoe in Form der VAS-Werte	Seite 56
<b>3.20:</b> Alternative Auftragung der Änderungen des Atemzugvolumens (AZV) in der Interventions- gegenüber der Ausgangsperiode (horizontal) versus Änderungen der Dyspnoe in Form der VAS-Werte	Seite 57
<b>3.21:</b> Alternative Auftragung der Änderungen der Atemfrequenz (Zahl der Atemzüge in 5 Minuten, AZ) in der Interventions- gegenüber der Ausgangsperiode (horizontal) versus Änderungen der Dyspnoe in Form der VAS-Werte	Seite 58
<b>A 1.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 1	Seite 72
<b>A 1.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 1	Seite 73
<b>A 2.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 2	Seite 74
<b>A 2.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 2	Seite 75
<b>A 3.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 3	Seite 76
<b>A 3.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 3	Seite 77
<b>A 4.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 4	Seite 78

---

<b>A 4.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 4	Seite 79
<b>A 5.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 5	Seite 80
<b>A 5.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 5	Seite 81
<b>A 6.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 6	Seite 82
<b>A 6.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 6	Seite 83
<b>A 7.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 7	Seite 84
<b>A 7.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 7	Seite 85
<b>A 8.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 8	Seite 86
<b>A 8.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 8	Seite 87
<b>A 9.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 9	Seite 88
<b>A 9.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 9	Seite 89
<b>A 10.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 10	Seite 90
<b>A 10.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 10	Seite 91
<b>A 11.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 11	Seite 92
<b>A 11.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 11	Seite 93
<b>A 12.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 12	Seite 94

---

<b>A 12.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 12	Seite 95
<b>A 13.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 13	Seite 96
<b>A 13.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 13	Seite 97
<b>A 14.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 14	Seite 98
<b>A 14.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 14	Seite 99
<b>A 15.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 15	Seite 100
<b>A 15.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 15	Seite 101
<b>A 16.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 16	Seite 102
<b>A 16.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 16	Seite 103
<b>A 17.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 17	Seite 104
<b>A 17.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 17	Seite 105
<b>A 18.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 18	Seite 106
<b>A 18.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 18	Seite 107
<b>A 19.1:</b> Verläufe Atemzugvolumen Patient 19	Seite 108
<b>A 19.2:</b> Verläufe Atemfrequenz Patient 19	Seite 109

## 10 Tabellenverzeichnis

<b>1.1:</b> Einteilung und Kriterien der Schweregrade der COPD nach der aktualisierten Fassung des GOLD-Reports	Seite 6
<b>2.1:</b> Veranschaulichung der Medikation der einzelnen Visitentage	Seite 24
<b>3.1:</b> Merkmale der Patienten (arithmetische Mittel $\pm$ Standardabweichungen)	Seite 27
<b>3.2:</b> FEV <sub>1</sub> nach Visiten geordnet. Angegeben sind die Absolutwerte in Litern (n=19)	Seite 29
<b>3.3:</b> FIV <sub>1</sub> nach Visiten geordnet. Angegeben sind die Absolutwerte in Litern (n=19)	Seite 30
<b>3.4:</b> FVC nach Visiten geordnet. Angegeben sind die Absolutwerte in Litern wie oben (n=19)	Seite 31
<b>3.5:</b> IVC nach Visiten geordnet. Angegeben sind die Absolutwerte in Litern (n=19)	Seite 32
<b>3.6:</b> Zeitlicher Verlauf des Atemzugvolumens vor der Inhalation von Fenoterol, Oxitropium oder Placebo während der 45-minütigen Ausgangsperiode	Seite 34
<b>3.7:</b> Zeitlicher Verlauf der Atemfrequenz vor der Inhalation von Fenoterol, Oxitropium oder Placebo während der 45-minütigen Ausgangsperiode	Seite 34

**3.8:** p-Werte (ANOVA) für den zeitlichen Verlauf der Änderungen vor Inhalation von Fenoterol, Oxitropium und Placebo während der 45-minütigen Ausgangsperiode  
Seite 34

**3.9:** Werte der Borg-Skala, gemessen jeweils zu Beginn jeder Visite, sowie Werte der VAS-Skala jeweils nach der 45-minütigen Ausgangsperiode und der 45-minütigen Interventionsperiode, jeweils nach vorangegangener Inhalation von Fenoterol, Oxitropiumbromid und Placebo (n=19)

Seite 37

**3.10:** Werte von  $FEV_1$  jeweils zu Beginn der Visite (Ausgangswert), 45 Minuten später (nach Ausgangsperiode) und 45 Minuten nach Inhalation von Fenoterol, Oxitropiumbromid oder Placebo (90 Minuten nach der Ausgangsmessung) sowie auf die Ausgangs-Messung und die 45-Minuten-Messung bezogene Änderungen (absolut und in Prozent) (n=18)

Seite 39

**3.11:** p-Werte der Änderung der Lungenfunktion nach Inhalation der Prüfmedikation (p-Werte aus paarigem t-Test sowie repeated measures ANOVA; n=18)

Seite 40

## 11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. Magnussen danke ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, meine Promotion am Pneumologischen Forschungsinstitut am Krankenhaus Großhansdorf vorbereiten zu können.

Frau Dr. med. I.E. Zühlke und Herrn Dr. med. H. Hein danke ich für die guten Rahmenbedingungen und die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der praktischen Arbeiten.

Ganz besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. R.A. Jörres für die beste denkbare Betreuung und ein offenes Ohr zu jeder Zeit.

Den Mitarbeiterinnen des Pneumologischen Forschungsinstitut am Krankenhaus Großhansdorf möchte ich für die gute Zusammenarbeit und viele praktische Tips danken.

Herrn Dr. med. Karsten Schenke, Herrn Dr. med. Jens Schlenker und Herrn Prof. Dr. med. Gunter Schmidt bin ich sehr dankbar für Ihre technische Hilfe.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie für die immerwährende Unterstützung und Motivation danken ohne diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.

## 12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zu Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift

## 13 Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Felix Schmid  
Geburtsdatum: 20.04.1978  
Geburtsort: Hamburg  
Familienstand: ledig  
Eltern: Eckart Schmid (Rentner) und Gabriele Schmid geb. Soboll (Erzieherin)

### Schulbildung / Universität:

1984 – 1988            Grundschule Mümmelmannsberg, Hamburg  
1988 – 1990            Schule Beim Pachthof, Hamburg  
1990 – 1997            Gymnasium Bornbrook (Abitur), Hamburg  
1999 - 2006            Studium der Medizin an der Universität Hamburg  
                                 08/2001                    Physikum  
                                 09/2002                    1. Staatsexamen  
                                 03/2005                    2. Staatsexamen  
                                 05/2006                    3. Staatsexamen  
seit 09/ 2003            Doktorand im Pneumologischen Forschungsinstitut am  
                                 Krankenhaus Großhansdorf

### Zivildienst:

1997 – 1998            Zivildienst als Rettungssanitäter beim DRK – Stormarn



**Berufsausbildung:**

1998 – 1999            Weiterbildung zum Rettungsassistenten (ASB -Berufsfachschule Hamburg)

**Berufliche Tätigkeit:**

1999 - 2000            Rettungsassistent beim DRK-Stormarn

2000 - 2001            Rettungsassistent beim werksärztlichen Dienst im Hamburger Stahlwerk

2001 – 2003            Rettungsassistent beim ASB – Hamburg

2003 - 2006            Rettungsassistent beim DRK-Stormarn

seit 2006                Assistenzarzt am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Hamburg, 27.07.2009