

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V
der Ludwigs-Maximilian-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Behr



**Auswirkungen meteorologischer Stellgrößen
und Einfluss eines kurzfristigen Höhengaufenthalts
auf die Lungenfunktion chronisch obstruktiver Patienten**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franziska Einhüpl
aus
Sulzbach-Rosenberg

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Rainald Fischer

Mitberichterstatteerin: Prof. Dr. Dr. Angela Schuh

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Eva rer. nat. Wanka-Pail

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 25.06.2015

FÜR MEINE ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

Liste der Verwendeten Abkürzungen	7
Liste der Verwendeten Tabellen	10
Liste der Verwendeten Abbildungen	12
1 Zusammenfassung	14
2 Einleitung: COPD und andere chronische Lungenerkrankungen	15
2.1 Definition	15
2.2 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung	15
2.3 Ätiologie	16
2.4 Pathologie, Pathogenese, Pathophysiologie	17
2.5 Klinik	21
2.6 Diagnose	23
2.7 Therapie	26
2.8 Verlauf und Prognose	28
3 Aktueller Stand der Forschung	30
3.1.1 Einfluss meteorologischer Stellgrößen auf chronisch lungenkranke Patienten	30
3.1.2 Einfluss eines Höhengaufenthalts auf chronisch lungenkranke Patienten	33
4 Hypothese und Fragestellung	39
4.1 Ziel der Studie	39
5 Methoden Und Material	40
5.1 Studiendesign	40
5.2 Rekrutierung der Probandenkohorte (Ein-und Ausschlusskriterien)	40
5.3 Einschlussuntersuchung	41
5.4 Betreuung im Jahresverlauf	42

5.5	Auffahrt zur Umweltforschungsstation (UFS) Schneefernerhaus	42
5.6	Abschlussuntersuchung	44
5.7	Zielparameter	45
5.8	Lungenfunktionsdiagnostik	46
5.8.1	Spirometrie.....	46
5.8.2	Bodyplethysmographie.....	50
5.8.3	Bronchospasmolyse.....	51
5.8.4	Blutgasanalyse	52
5.8.5	Pulsoxymetrie	52
5.9	Fragen des Asthma Monitor 2.....	52
5.10	Statistische Auswertung	53
6	Ergebnisse.....	54
6.1	Probandencharakteristik	54
6.2	Entwicklung der Lungenfunktion im Jahresverlauf.....	59
6.3	Entwicklung der Lungenfunktion nach einem kurzfristigen Höhengaufenthalt bei konstanter Oxygenierung	69
6.3.1	Auffahrt 1 – Basisauffahrt für jeden teilnehmenden Probanden.....	72
6.3.2	Auffahrt 2 – Sommerauffahrt.....	74
6.3.3	Auffahrt 3 – Herbstauffahrt	79
6.3.4	Auffahrt 4 – Tief-Druck-Auffahrt im Herbst.....	84
6.3.5	Auffahrt 5 - Winterauffahrt.....	86
6.3.6	Auffahrt 6 – Hoch-Druck-Auffahrt im Frühjahr	89
6.3.7	Auffahrt 7 - Frühljahrsauffahrt	92

6.3.8	Auswirkung der Umgebungsveränderung auf die Lungenfunktion einen Tag nach einem kurzfristigen Höhengaufenthalt	94
7	Diskussion.....	95
7.1	Diskussion der Ergebnisse	95
7.1.1	Einfluss meteorologischer Stellgrößen.....	95
7.1.2	Einfluss kurzfristiger Höhengaufenthalte	97
7.2	Diskussion der Durchführung/Methodik	99
7.2.1	Studiendesign und Probandenkohorte	99
7.2.2	Zielparameter FEV1 und PEF.....	100
7.2.3	Statistische Aufarbeitung.....	101
8	Ausblick.....	102
9	Literaturverzeichnis	103
10	Anhang	107
10.1	Fragebögen.....	107
10.1.1	GOLD, Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale und COPD Assessment Test	107
10.1.2	Fragen des wöchentlichen Telefonats	109
10.1.3	Fragen Spirometer	111
10.1.4	Gesamte Übersicht über Eingenommene Medikamente	112
10.2	Jahreskurvenverläufe aller Patienten.....	114
11	Danksagung	133
12	Eidesstattliche Versicherung	134

LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

°C	Grad Celcius
AMS	Acute Mountain Sickness
BGA	Blutgasanalyse
BODE-Index	Body-Mass-Index, Obstruction, Dyspnoe, Exercise – Index
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease Initiative
bzw.	Beziehungsweise
ca.	circa
CAT	COPD Assessment Test
CO ₂	Kohlendioxid
COB	Chronisch Obstructive Bronchitis
COPD	Chronic Obstructive Pneumological Disease
CRP	C-reaktives Protein
DLCO	CO-Diffusionskapazität
ERV	Expiratorisches Reservevolumen
evtl.	eventuell
EXACT	Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool
FEV 1	Forced Expiratory Volume in 1 second (Einsekundenkapazität)
FEV 1/FVC	Tiffenau-Index
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
Ggf.	Gegebenenfalls
GKP	Ganzkörperplethysmographie
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HACE	high-altitude cerebral edema
HAPE	High Altitude Pulmonary Edema
HBF	Hauptbahnhof
HF	Herzfrequenz
hPa	Hektopascal
IFN γ	Interferon γ
IL	Interleukin
IRV	Inspiratorisches Reservevolumen

ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
IVC	Inspiratorische Vitalkapazität
K	Grad Kelvin
KCO	CO-Transferkoeffizient
LL-AMS	Lake-Louis-Acute-Mountain-Sickness-Score
MEF	Maximale expiratorische Flüsse
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMP	Matrix-Metalloproteinasen
mMRC	Modified British Medical Research Council questionnaire on breathlessness
N	Anzahl
N ₂	Stickstoff
NaCl	Natriumchlorid
NHANES	National Health and Nutrition Examination Surveys
o. ä.	oder ähnliches
O ₂	Sauerstoff
P	Pressure, Luftdruck
PaCO ₂	Parialdruck des kohlendioxid
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PEF	Peak Expiratory Flow, expiratorischer Spitzenfluss
PiO ₂	Inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck
Q	Quartil
R	Resistance, Atemwegswiderstand
Raw	Gesamtatemwegswiderstand
RH	Relative Humidity, relative Luftfeuchtigkeit
RR	Riva-Rocci
RS	Respiratory Symptoms
RV	Residualvolumen
RV	Residualvolumen
SD	Standardabweichung
SGRQ	St.-Georges-Respiratory-Questionnaire
SHAPH	Symptomatic High Altitude Pulmonary Hyertension
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
T	Temperatur

TGV	Thorakales Gasvolumen
TLC	Totale Lungenkapazität
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TSP	Total Suspended Particles
u. a.	unter anderem
ü. NN.	über Normalnull
UFS	Umweltforschungsstation
USA	United States of America
v. a.	vor allem
VA	Alveoläres Volumen
VC	Vitalkapazität
vgl.	vergleiche
V _T	Atemzugvolumen
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

LISTE DER VERWENDETEN TABELLEN

Tabelle	1	Weltweite Behandlungskosten der COPD
Tabelle	2	Prädispositionierende Faktoren für eine Verringerung der FEV ₁
Tabelle	3	Pathologische Veränderungen und beteiligte Zellen bei der COPD
Tabelle	4	Begleit- und Folgeerkrankungen der COPD
Tabelle	5	Indikationen für eine stationäre Aufnahme
Tabelle	6	Verändertes Bergklima
Tabelle	7	PaO ₂ und Luftdruck in Abhängigkeit der Höhe
Tabelle	8	Probandendeskription allgemein (Mittelwert±Standardabweichung)
Tabelle	9	Probandendeskription allgemein Lungenfunktionsdiagnostik
Tabelle	10	Probandencharakteristik einzeln
Tabelle	11	Übersicht über die am häufigsten eingenommenen COPD-spezifischen Medikamente (weiß: feste Medikation; hellblau: Bedarfsmedikation)
Tabelle	12	Vergleich der PEF- bzw. FEV ₁ -Werte bei Ein- und Ausschlussuntersuchung vor bzw. nach Bronchodilatation
Tabelle	13	Auffahrt 1 - Deskriptive Analyse PEF [l/min] und FEV ₁ [l]
Tabelle	14	Auffahrt 1 – Friedman-Test - Lungenfunktion
Tabelle	15	Auffahrt 1 - Deskriptive Analyse Relative Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K]
Tabelle	16	Auffahrt 2 - Deskriptive Analyse PEF [l/min] und FEV ₁ [l]
Tabelle	17	Auffahrt 2 - Friedman-Test - Lungenfunktion
Tabelle	18	Auffahrt 2 - Wilcoxon-Test - Lungenfunktion
Tabelle	19	Auffahrt 2 - Deskriptive Analyse Relative Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K]
Tabelle	20	Auffahrt 3 - Deskriptive Analyse PEF [l/min] und FEV ₁ [l]
Tabelle	21	Auffahrt 3 - Deskriptive Analyse Relative Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K]
Tabelle	22	Auffahrt 4 - Deskriptive Analyse PEF [l/min] und FEV ₁ [l]
Tabelle	23	Vergleich der absoluten Werte der Relativen Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K] bei Auffahrt 2 und 4
Tabelle	24	Auffahrt 4 - Deskriptive Analyse Relative Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K]

Tabelle	25	Auffahrt 5 - Deskriptive Analyse PEF [l/min] und FEV 1 [l]
Tabelle	26	Auffahrt 5 – Wilcoxon Test Lungenfunktion
Tabelle	27	Auffahrt 5 - Deskriptive Analyse Relative Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K]
Tabelle	28	Vergleich der absoluten Werte der Relativen Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K], sowie der Lungenfunktionsparameter PEF [l/min] und FEV 1 [l] bei Auffahrt 2, 4 und 5
Tabelle	29	Auffahrt 6 - Deskriptive Analyse PEF [l/min] und FEV 1 [l]
Tabelle	30	Auffahrt 6 - Deskriptive Analyse Relative Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K]
Tabelle	31	Auffahrt 7 - Deskriptive Analyse Relative Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K]
Tabelle	32	Auffahrt 7 - Deskriptive Analyse PEF [l/min] und FEV 1 [l]

LISTE DER VERWENDETEN ABBILDUNGEN

- Abbildung 1** Schematische Darstellung der Entstehungskaskade der COPD
- Abbildung 2** Vergleich des histologischen Erscheinungsbildes der Atemwege bei Gesunden und COPD-Kranken
- Abbildung 3** Schematische Darstellung des hypothetischen Kreises der Infektion und Inflammation der COPD
- Abbildung 4** Neu entwickelte, kombinierte COPD-Einteilung
- Abbildung 5** Flussdiagramm des diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf COPD
- Abbildung 6** Stufentherapieplan der COPD
- Abbildung 7** BODE-Index zur Abschätzung des Mortalitätsrisiko
- Abbildung 8** Luftzusammensetzung
- Abbildung 9** Adaptationsvorgänge des Körpers in der Höhe
- Abbildung 10** Skizze des Tagesablauf der Auffahrt
- Abbildung 11** Mobilisierbare und nicht mobilisierbare Lungenvolumina, sowie maximale expiratorische Flüsse
- Abbildung 12** Asthma Monitor AM2
- Abbildung 13** Anwendung des AM2
- Abbildung 14** Arbeitsplatz mit Bodyplethysmograph, Computereinheit und Diffusionsmessplatz
- Abbildung 15** Ergebnisse der Bodyplethysmographie, Resistance-Schleife ohne und mit Obstruktion
- Abbildung 16** Darstellung des Nikotinabusus der Studienpatienten zum Zeitpunkt des Einschlusses
- Abbildung 17** Verschlechterung der Lungenfunktion im Jahresverlauf am Beispiel von ID 103 (m, 62 Jahre, GOLD II)
- Abbildung 18** Verschlechterung der Lungenfunktion im Jahresverlauf am Beispiel von ID 112 (m, 70 Jahre, GOLD II)
- Abbildung 19** Schwankungen der PEF- bzw. FEV 1-Werte im Jahresverlauf von ID 108 (w, 74 Jahre, GOLD III)
- Abbildung 20** Einfluss von Luftfeuchtigkeit auf die Entwicklung der Lungenfunktion (Bsp.: ID 105, m, 62 Jahre, GOLD III)
- Abbildung 21** Verbesserung der Lungenfunktion nach hoher Luftfeuchtigkeit (Bsp.: ID 109, m, 70 Jahre, GOLD III),
- Abbildung 22** Einfluss des Luftdrucks auf die Lungenfunktion (Bsp.: ID 106, m, 62

Jahre, GOLD III)

- Abbildung 23** Verschlechterung der Lungenfunktion nach einem längerandauerndem Abfall des Luftdrucks (Bsp.: ID 117, w, 69 Jahre, GOLD II)
- Abbildung 24** Darstellung der Veränderungen der Lungenfunktion nach kurzfristigem Höhengaufenthalt bei verschiedenen Wetterbedingungen
- Abbildung 25** Auffahrt 2 – Graphische Darstellung der Veränderungen der Lungenfunktion mittels Boxplot
- Abbildung 26** Auffahrt 2 - Graphische Darstellung der Veränderung der Wetterparameter mittels Boxplot
- Abbildung 27** Auffahrt 3 - Graphische Darstellung der Veränderungen der Lungenfunktion mittels Boxplot
- Abbildung 28** Auffahrt 3 - Graphische Darstellung der Veränderung der Wetterparameter mittels Boxplot
- Abbildung 29** Auffahrt 4 - Graphische Darstellung der Veränderungen der Lungenfunktion mittels Boxplot
- Abbildung 30** Abfall des PEF einen Tag nach der Auffahrt (Bsp.: ID 101, m, 51 Jahre, GOLD I)

1 ZUSAMMENFASSUNG

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zählt zu den weltweit häufigsten Todesursachen. Sie hat schwerwiegende Auswirkungen für den betroffenen selbst und verursacht jedes Jahr hohe Kosten für die Gesundheitssysteme. Vor allem plötzliche Exazerbationen stellen eine hohe Belastung für die Patienten dar.

In der Vergangenheit konnten Studien zeigen, dass meteorologische Veränderungen mit einer erhöhten Exazerbationsrate einhergehen.

Ziel dieser Arbeit war es zu validieren, ob die meteorologischen Größen Temperatur, Luftdruck und Luftfeuchtigkeit einen signifikanten Einfluss auf die Lungenfunktion chronisch obstruktiver Patienten haben. Ebenso sollten die Auswirkungen eines kurzfristigen Höhengaufenthalts in 2650m ü. NN. auf die Lungenfunktion dieser Patienten untersucht werden.

17 Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, Stadium I-III, wurden in die prospektive, kontrollierte, longitudinale Studie eingeschlossen. Die Dauer des Beobachtungszeitraumes belief sich nach Einschluss der Probanden auf ein Jahr. Während dieses Jahres sollten die Probanden täglich morgens und abends ihre Lungenfunktion messen. Diese Daten wurden mit Hilfe eines lokalen Regressionsmodells (LOESS-Regression) mit den Daten des Deutschen Wetterdienstes für Luftdruck, Temperatur und Luftfeuchtigkeit verglichen. Aufgrund der Individualität aller Lungenfunktionsverläufe wurden diese einzeln für jeden Patienten ausgewertet. Es konnte dabei in zwei Fällen ein positiver Einfluss der Luftfeuchtigkeit auf die Lungenfunktion der Probanden festgestellt werden. Eine Auswirkung des Luftdrucks auf die Lungenfunktion der Probanden stellte sich nicht sicher heraus. Im Gegensatz zu vorangehenden Studien wurde kein direkter Einfluss der Temperatur auf die Lungenfunktion am untersuchten Patientenkollektiv gefunden.

Während der kurzfristigen Höhengaufenthalte zeigten wir - unabhängig von meteorologischen Stellgrößen - eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion der Probanden. Ein eindeutiger Zusammenhang zu den meteorologischen Faktoren Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftdruck lässt sich nicht sicher beweisen.

In den kommenden Jahren sind daher Studien mit größeren Fallzahlen nötig, um für jeden einzelnen Patienten einen individuellen Logarithmus erstellen zu können. Ziel dieses Logarithmus soll es sein, bedeutende meteorologische Konstellationen, die einer besonderen Intervention für den Einzelnen bedürfen, zu erkennen und so eine drohende Exazerbation zu lindern.

2 EINLEITUNG: COPD UND ANDERE CHRONISCHE LUNGENERKRANKUNGEN

„More than 3 million people died of COPD in 2005.“ [1] Mit diesem Slogan versucht die WHO (World Health Organisation) gemeinsam mit der GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) jedes Jahr Mitte November die weltweite Aufmerksamkeit auf chronische Lungenerkrankungen zu lenken. Patienten, die unter chronischen Lungenerkrankungen wie Asthma bronchiale, chronischer Bronchitis, COPD oder dem Lungenemphysem leiden, sollen für einen kurzen Augenblick in den Mittelpunkt der Öffentlichkeit gerückt werden.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen zeichnen sich durch eine Einschränkung der Lungenfunktion aus. Schätzungen der WHO (aus dem Jahr 2004) besagen, dass ca. 64 Millionen Menschen an COPD (chronic obstructive pulmonary disease) erkrankt sind, mehr als 3 Millionen Menschen im Jahr 2005 daran verstorben sind. [2]

2.1 DEFINITION

Die COPD als chronisch obstruktive Lungenerkrankung wird charakterisiert durch eine Atemflussbehinderung. Im Gegensatz zum Asthma bronchiale ist diese bei der COPD durch Bronchodilatoren nicht vollständig reversibel.

Die Atemflussbehinderung verläuft in der Regel über Jahre hinweg progredient und geht mit einer pathologischen Entzündungsreaktion der Lunge einher. [3-5]

2.2 EPIDEMIOLOGIE UND SOZIOÖKONOMISCHE BEDEUTUNG

Weltweit gehört die COPD zu einer der häufigsten Krankheiten. Da die Krankheit allerdings meist erst diagnostiziert wird, wenn sie progredient ist, sind Prävalenz und Morbiditätsdaten vermutlich höher als die bekannten Zahlen anzunehmen. Die wohl besten Daten dazu lieferte die NHANES III – Studie (National Health and Nutrition Examination Surveys), die in den Jahren 1988 bis 1994 in den USA Daten generierte. Sie zeigt, dass die Prävalenz einer leichten COPD ($FEV_1/FVC < 70\%$ und $FEV_1 \geq 80\%$) im Alter von 25 -75 Jahre bei 6,9% und bei mittlerer-schwerer COPD ($FEV_1/FVC < 70\%$ und $FEV_1 \leq 80\%$) bei 6,6% liegt. [6] In Deutschland wird die Prävalenz der chronischen Bronchitis in der erwachsenen Bevölkerung auf 10-15% geschätzt, wobei der genaue Anteil der an COPD erkrankten

Patienten aus dieser Gruppe nicht bekannt ist. [7, 8] Die im Jahre 2008 veröffentlichten Daten der BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease Initiative) für Deutschland zeigen eine Prävalenz der COPD Stadium \geq I von 13,2% (GOLD I: 7.4%; GOLD II: 5.0%, GOLD III oder IV: 0.8%). [9]

Weltweit zählt die COPD bereits jetzt zu den häufigsten Todesursachen. Schätzungen vermuten, dass sie bis zum Jahre 2020 die dritthäufigste Todesursache sein wird. [4, 7, 10] Es ist ebenfalls ein Anstieg von Prävalenz und Morbidität zu erwarten. [7]

Die genauen Kosten an COPD erkrankten Patienten für Gesundheitssysteme sind, aufgrund verschiedener Komorbiditäten, nicht exakt erfassbar. [11] Weltweit gesehen differieren die Kosten für die Behandlung sehr stark.

Weltweite Behandlungskosten		
Land	Schweregrad	Kosten in US\$ (pro Patient pro Jahr)
USA	Stadium I	1.681
	Stadium II	5.037
	Stadium III	10.812
Italien	Stadium I	151
	Stadium II	3.001
	Stadium III	3.912
Spanien	Stadium I	1.185
	Stadium II	1.640
	Stadium III	2.333

Tabelle 1 Weltweite Behandlungskosten der COPD [11, 12]

Für Deutschland ergeben sich Schätzungen zu Folge auf die Dauer eines Jahres gesehen durchschnittlich pro Patient Kosten in Höhe von 3027,00€, wovon 26% auf Krankenhausaufenthalte, 23% auf Medikamente, 17% auf Frührente und 1,5% auf Rehabilitation entfallen. [7, 13]

2.3 ÄTIOLOGIE

Um eine sinnvolle Prävention der COPD zu ermöglichen, ist es von großer Bedeutung die Risikofaktoren der Erkrankung zu erkennen und wenn möglich zu verringern.

Wie bei vielen chronischen Erkrankungen gibt es auch bei der COPD keinen eindeutig auslösenden Faktor. Sie gilt als multifaktoriell bedingte Erkrankung, bei der vor allem Gen-Umwelt-Interaktionen eine große Rolle spielen. [14]

Neben dem wohl am besten erforschten Gendefekt, dem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel als prädisponierender Faktor einer COPD, der nach Rahaghi et al. (2012) bei 0,68% der

COPD-Patienten (>GOLD II, FEV₁/FVC ratio < 0.7, with post-bronchodilator FEV₁<80% predicted) [15] vorkommt, konnte Soler et al. (2011) noch drei andere Genloci (TNS1, GSTCD, HTR4) finden, die mit COPD in Verbindung gebracht werden können. [16]

Neben der genetischen Prädisposition sind weitere Faktoren für die Entstehung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, wie die Inhalation von Mikropartikeln von Bedeutung. Als bedeutendste Noxe gilt hier nach wie vor das Rauchen. [17] Desweiteren sind Luftverschmutzung und rezidivierende bronchopulmonale Infekte als wichtigste Risikofaktoren zu nennen.

Tabelle 2 zeigt Faktoren, die als mögliche Auslöser für eine Verminderung der FEV₁ gelten:

Prädispositionierende Faktoren für eine Verringerung der FEV₁
<ul style="list-style-type: none"> • Rauchen • Genetische Disposition • Kindliches Asthma • Passivrauchen in der Kindheit • Häufige Infektionen der Atemwege in der Kindheit • Durchgemachte Tuberkulose • Luftverschmutzung • Berufliche Exposition zu Rauch, Abgasen, Chemikalien • Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status

Tabelle 2 Prädispositionierende Faktoren für eine Verringerung der FEV₁ [17-19]

2.4 PATHOLOGIE, PATHOGENESE, PATHOPHYSIOLOGIE

Die COPD zeichnet sich durch eine chronische Entzündung, eine mukoziliäre Dysfunktion und daraus resultierende strukturelle Veränderungen der Atemwege aus. Hauptmerkmal ist eine irreversible und fortschreitende Atemwegsobstruktion.

Der entzündliche Lungenumbau umfasst sowohl die kleinen und großen Atemwege, das Lungparenchym und die Lungengefäße.

Tabelle 3 zeigt einen Überblick über pathologische Lungenveränderung bei COPD:

Pathologische Veränderungen und beteiligte Zellen bei der COPD
<p>Obere Atemwege (Trachea, große Bronchien (>2mm Durchmesser)):</p> <p><i>Entzündungszellen:</i> Makrophagen↑, CD8⁺-T-Lymphozyten↑, wenige neutrophile oder eosinophile Zellen</p> <p><i>Strukturelle Veränderungen:</i> Becherzellen↑, submukosale Zellen↑ => vermehrte Schleimsekretion, squamöse Metaplasie des Epithels</p>
<p>Untere Atemwege (Bronchiolen (<2mm Durchmesser)):</p> <p><i>Entzündungszellen:</i> Makrophagen↑, T-Lymphozyten↑ (CD8⁺>CD4⁺), B-Lymphozythen, Lymphfollikel, Fibroblasten↑, wenige neutrophile oder eosinophile Zellen</p> <p><i>Strukturelle Veränderungen:</i> Verdickung der Atemwegwände, peribronchiale Fibrose, entzündliches Exsudat im Lumen der Bronchiolen, Atemwegsverengung, verstärkte inflammatorische Antwort und Exsudate als Korrelat für die Krankheitsschwere</p>
<p>Lungenparenchym (Bronchioli und Alveolen):</p> <p><i>Entzündungszellen:</i> Makrophagen↑, CD8⁺-T-Lymphozyten↑</p> <p><i>Strukturelle Veränderungen:</i> Zerstörung der Alveolarwände, Apoptose des Epithels und des endothelialer Zellen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zentrolobuläres Emphysem: Dilatation und Zerstörung der respiratorische Bronchiolen; wird meist bei Rauchern beobachtet • Panacinäres Emphysem: Zerstörung der Alveolen und der respiratorischen Bronchiolen; wird meist bei Alpha-1-Antitrypsinmangel beobachtet
<p>Lungengefäße:</p> <p><i>Entzündungszellen:</i> Makrophagen↑, T-Lymphozyten↑</p> <p><i>Strukturelle Veränderungen:</i> Verdickung der Intima, endotheliale Dysfunktion, glatte Gefäßmuskulatur↑→Pulmonale Hypertension</p>

Tabelle 3 Pathologische Veränderungen und beteiligte Zellen bei der COPD [20]

Durch verschiedene Noxen (z. B. Tabakrauch) kommt es zu einer direkten Schädigung des Lungenepithels, wodurch es zu einer Infiltration der Mucosa, Submucosa und des Drüsengewebes durch Entzündungszellen wie z. B. neutrophilen Granulozyten, CD8⁺- und CD4⁺-T-Lymphozyten, B-Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen, kommt. [20]

Werden die Entzündungszellen aktiviert, kommt es durch die Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren wie Tumornekrosefaktor α (TNF α), Interferon γ (IFN γ), Matrix-Metalloproteinasen (MMP-6, MMP-9), C-reaktivem Protein (CRP), Interleukinen (IL-

1, IL-6, IL-8) und Fibrinogen zur Initiierung der Entzündungskaskade. Durch die Entzündungsmediatoren wird die chronische Entzündung in der Lunge erhalten und führt so zu einer Reihe von systemischen Effekten. [17, 20]

Zusätzlich wird vermutet, dass das Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Proteaseinhibitoren zu einer weiteren Destruktion des Lungengewebes führt. [17]

Abbildung 1 zeigt schematisch die Entstehungskaskade der COPD:

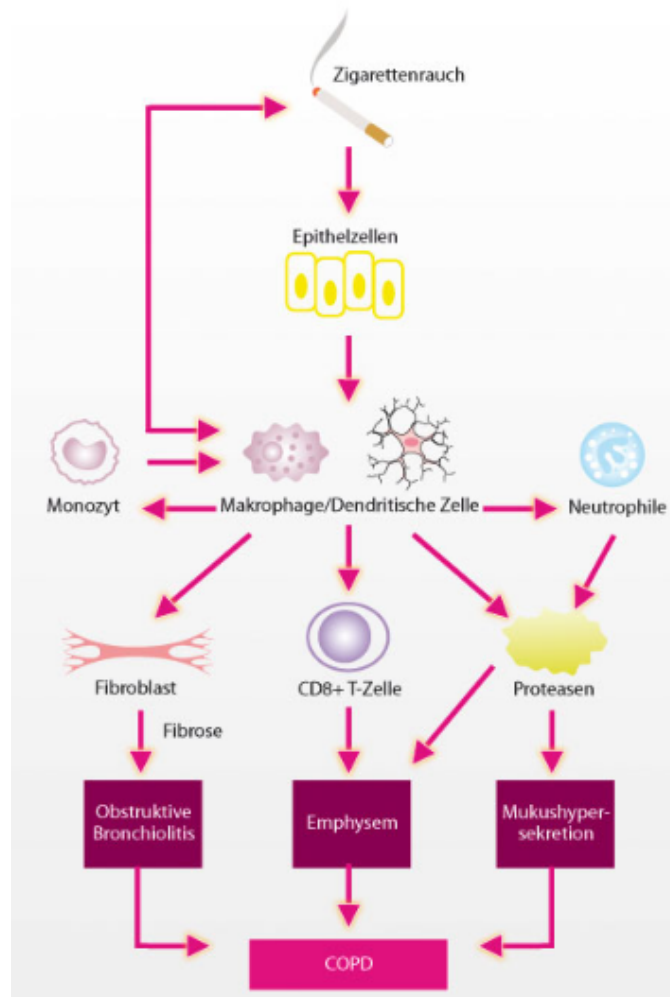


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Entstehungskaskade der COPD [21, 22]

Durch das mit der Entzündungsreaktion einhergehende Remodelling kommt es zu einer peribronchialen Fibrose, der Ausbildung von Narbengewebe und einer gesteigerten Teilungsrate des respiratorischen Epithels. [21] Durch die Infiltration des Lungeneithels wird in den Alveolen eine Verengung der Atemwege verursacht. [17]

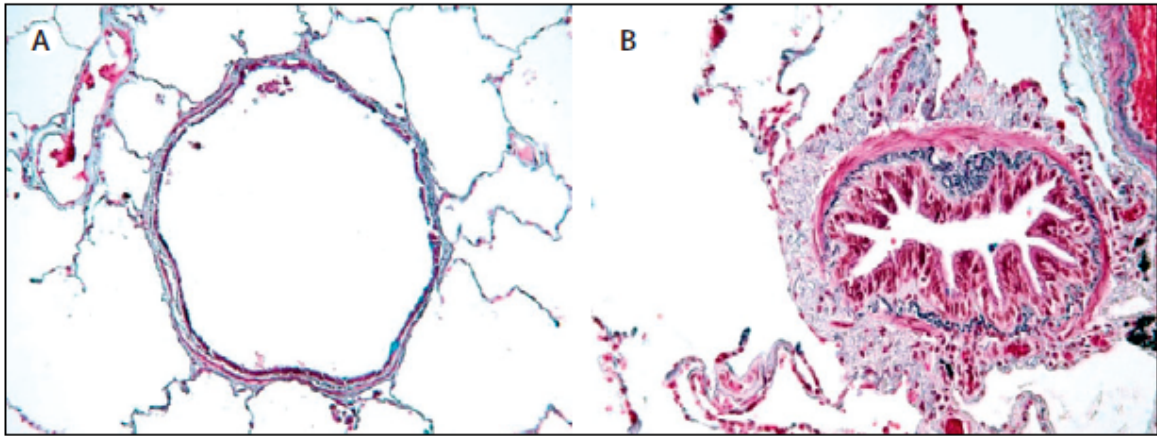


Abbildung 2 Vergleich des histologischen Erscheinungsbildes der Atemwege bei Gesunden und COPD-Kranken [17] (A) Gesunde Atemwege (B) Durch Entzündungszellen und Schleimhauthyperplasie verengte Atemwege bei COPD Kranken

Aufgrund der Destruktion des Lungengewebes kommt es zu einem Elastizitäts- und Stabilitätsverlust der Alveolen. Bei Expiration kollabieren diese, wodurch die eingeatmete Luft nicht mehr vollständig ausgeatmet werden kann. Daraus resultiert das sogenannte Airtrapping. Durch die verminderte Ventilation kommt es zu einer CO_2 -Retention, was im schlimmsten Fall zur CO_2 -Narkose führen kann. [10]

Die entstandene mukoziliäre Dysfunktion führt zur vermehrten Schleimproduktion durch Hyperplasie der Becherzellen. Dieser wird durch die verlorengegangenen Zilien nicht mehr adäquat abtransportiert, Schleim akkumuliert in den Bronchien, was zusätzlich eine Atemwegsblockade verursacht. Zudem dient der festsitzende Schleim als idealer Nährboden für Bakterien. Im Verlauf entstehen vermehrt bronchopulmonale Infekte, die wiederum die chronische Entzündung verstärken und zu einem Progress der COPD führen.

Abbildung 3 zeigt hypothetisch, dass die initial auslösenden Faktoren, wie Rauchen oder gehäufte Infekte in der Kindheit, die körpereigene Abwehr aktivieren, eine bakterielle Besiedelung fördern und so verstärkt zu einer Schädigung der Atemwege führt. Zusätzlich begünstigt die bakterielle Besiedelung akute Exazerbationen und verursacht eine chronische Entzündungsreaktion, die ihrerseits durch die erhöhte Aktivität der Proteasen zu einer Inbalance zwischen Proteinasen und Antiproteinasen führt. Die COPD schreitet so weiter voran.

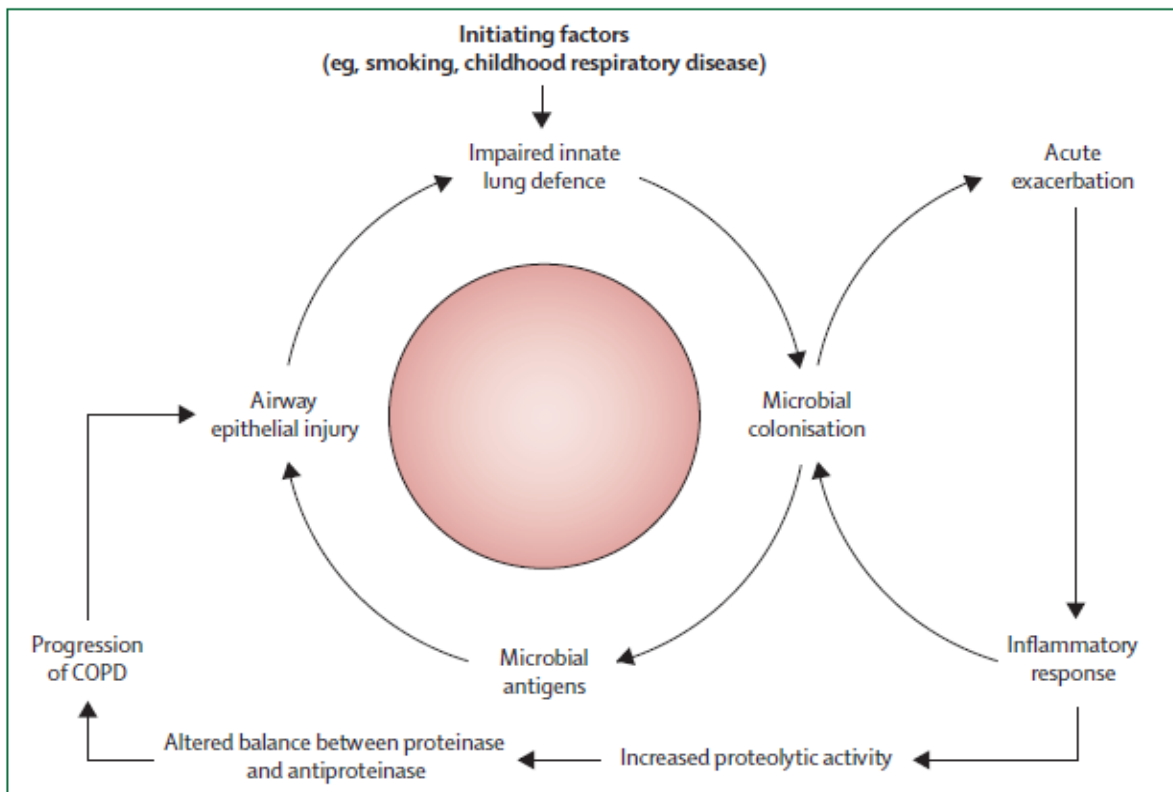


Abbildung 3 Schematische Darstellung des hypotheischen Kreises der Infektion und Inflammation der COPD [17]

Aktuell stehen auch autoimmunologische Prozesse in der Diskussion die Entzündung auch noch Jahre nach der Tabakrauchexposition weiter zu führen. [17]

Die daraus entstehenden Symptome werden im folgenden Kapitel behandelt.

2.5 KLINIK

Meist ist Husten mit klarem oder gelb-grünlichem Auswurf das erste Symptom, unter dem COPD-Patienten leiden. Sehr typisch für die Erkrankung ist das morgendliche Abhusten von Sputum, meist weißlich, teils gelb-gründlich gefärbt.

Besteht Husten mit Auswurf in zwei aufeinander folgenden Jahren während mindestens drei aufeinander folgender Monate pro Jahr so spricht man nach WHO-Definition von einer Chronischen (nicht-obstruktiven) Bronchitis.

V. a. durch Rauchen und bronchopulmonale Infekte kommt es zum Progress der Lungendestruktion, die zu einer zunehmenden Atemnot führt. Zu Beginn äußern sich dyspnoeische Beschwerden v. a. bei Belastung (z. B. Treppensteigen, Berg-auf-Gehen, schnelles Gehen, evtl. mit Gepäck), später kommt eine Ruhedyspnoe hinzu.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung (COPD-Stadium III und IV) bildet sich durch die zunehmende Atemwegsobstruktion und Veränderung der Blutgefäße eine irreversible pulmonalen Hypertonie und das Cor pulmonale, die respiratorische Insuffizienz entsteht. [5, 17, 23]

Durch die mukoziliären Dysfunktion und die vermehrte Schleimproduktion in den Bronchien, wird ein idealer Nährboden für die sekundäre Besiedelung von Bakterien, v. a. *Haemophilus influenzae* (40%), *Streptococcus pneumoniae* (15%) und *Moraxella catarrhalis* (15%) oder Viren (15-20%) geschaffen. Akute Exazerbationen häufen sich.

Allerdings sind nur ca. 80% der Exazerbationen infektbedingt. Weitere Ursachen von Exazerbationen und Komplikationen der COPD sind Pneumonien, Herzschwäche, Lungenembolien, das Nicht-Ansprechen auf Medikamente oder auch das Inhalieren von Noxen, wie Tabakrauch und kalter Luft.

Exazerbationen führen zu einem schnelleren Fortschreiten der Erkrankung. Die Atemwegsobstruktion nimmt zu, das Allgemeinbefinden und die Lebensqualität des Patienten nimmt stark ab das Mortalitätsrisiko steigt. Patienten mit einer niedrigen postbronchodilatatorischen FEV₁ und einem schlechten SGRQ (St.-Georges-Respiratory-Questionnaire) leiden häufiger unter Exazerbationen als andere COPD-Patienten. [24]

Bisher wird die Diagnose einer Exazerbation auf klinischer Basis gestellt (Husten↑, Sputum ↑, Dyspnoe↑, evtl. Fieber). Wichtige Laborparamater zur Diagnosesicherung und Therapieentscheidung sind Leukozytose und CRP-Erhöhung. Einer der wohl vielversprechendsten Biomarker, eine Exazerbation noch sensitiver erkennen zu können, ist das Serum Amyloid A. [25]

COPD kann auch andere Begleiterscheinungen verursachen. Tabelle 4 zeigt Beispiele über mögliche Begleiterkrankungen der COPD:

Begleit-/Folgeerkrankungen der COPD
<ul style="list-style-type: none"> • Ischämische Herzerkrankung • Diabetes mellitus • Muskelschwäche • Kachexie • Osteoporose • Depression • Bronchialkarzinom

Tabelle 4 Begleit- und Folgeerkrankungen der COPD

2.6 DIAGNOSE

Die Diagnosestellung der COPD ist im Allgemeinen auf drei große Säulen gestützt: [7, 23]

- Ausführliche Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Lungenfunktionsdiagnostik

Bei jedem Patienten, der über chronischen Husten mit oder ohne Auswurf und Atemnot klagt, v. a. wenn eine Exposition zu inhalativen Noxen in der Vergangenheit/Gegenwart bestand/besteht, sollte eine COPD differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Nach Sicherung der Diagnose richtet sich die Schweregradeinteilung der COPD nach GOLD inzwischen nach einer Kombination aus mehreren, Symptom-orientierten Punkten:

- FEV1% Soll
- Exazerbationen pro Jahr
- mMRC-Score
- CAT-Score

Abbildung 4 zeigt die 2012 neu entwickelte Einteilung der COPD in die vier Gruppen ABCD: [26]

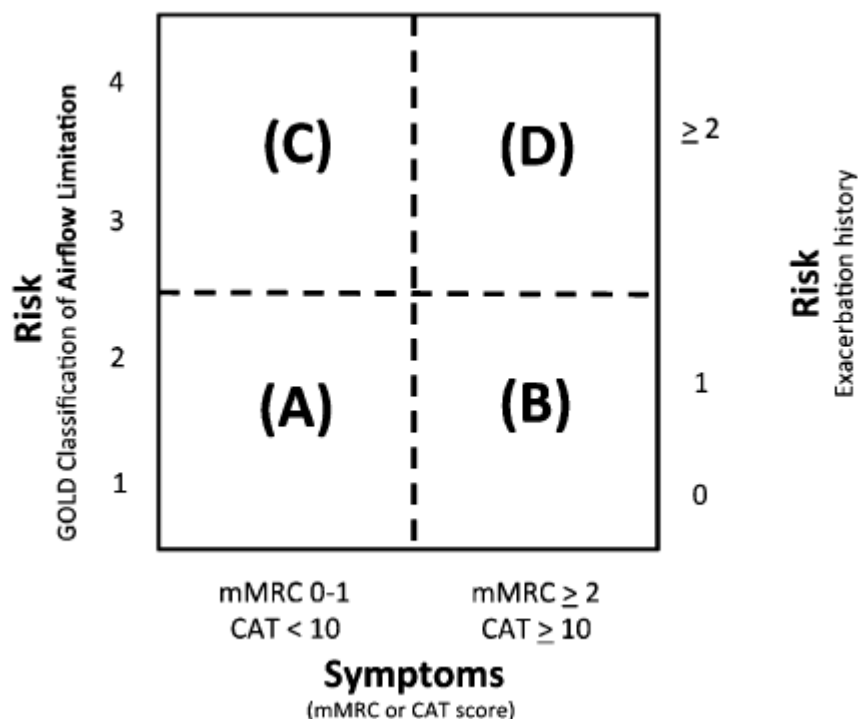


Abbildung 4 Neu entwickelte, kombinierte COPD-Einteilung [26]

Zunächst werden die Symptome des Patienten mittels der mMRC (modified Medical Research Council Dyspnoea Scale) oder CAT (COPD Assessment Test) ermittelt. [27, 28] Entsprechend der Schwere der Symptome erfolgt die Einteilung in die linke Spalte – wenig Symptome (mMRC Grad 0-1 oder CAT < 10) – oder in die rechte Seite – mehr Symptome (mMRC Grad ≥ 2 oder CAT ≥ 10). Im Weiteren wird das Exazerbationsrisiko des Patienten über die Spirometrie oder die Exazerbationsanamnese erhoben. [vgl.[26]]

Ursprüngliche Einteilung nach GOLD basierend auf der Atemwegslimitation nach Bronchospasmodolyse: [26]

- **GOLD 1 – leicht:**
FEV 1/FVC < 0,7, FEV 1 \geq 80% Soll
- **GOLD 2 – mittel:**
FEV 1/FVC < 0,7, 50% Soll \leq FEV 1 < 80% Soll
- **GOLD 3 – schwer:**
FEV 1/FVC < 0,7, 30% Soll \leq FEV 1 < 50% Soll
- **GOLD 4 - sehr schwer:**
FEV 1/FVC < 0,7, FEV 1 < 30% Soll

Die neue Gruppeneinteilung kann wie folgt zusammengefasst werden: [26]

- **Gruppe A – geringes Risiko, wenig Symptome:**
GOLD 1-2 und 0-1 Exazerbationen pro Jahr und mMRC Grad 0-1 oder CAT < 10
- **Gruppe B – geringes Risiko, mehr Symptome:**
GOLD 1-2 und 0-1 Exazerbationen pro Jahr und mMRC Grad > 2 oder CAT ≥ 10
- **Gruppe C – hohes Risiko, wenig Symptome:**
GOLD 3-4 und/oder ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr und/oder ≥ 1 Krankenhauspflichtige Exazerbation pro Jahr und mMRC Grad 1-2 oder CAT < 10
- **Gruppe D – hohes Risiko, mehr Symptome:**
GOLD 3-4 und/oder ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr / ≥ 1 Krankenhauspflichtige Exazerbation pro Jahr und mMRC ≥ 2 oder CAT ≥ 10

Dieses komplexe System erlaubt eine bessere Einschätzung der COPD und des Verlaufes als die ursprünglich verwendete Einteilung nach der Einschränkung der FEV 1.

Der Bronchospasmo-lysetest mit einem kurzwirksamen β -Sympathomimetikum dient weiterhin v. a. der Abgrenzung zum Asthma bronchiale, bei dem die Atemwegsobstruktion reversibel wäre. Ab einem Anstieg der FEV₁ um 200ml oder um 15% vom Ausgangswert gilt die Atemwegsobstruktion als reversibel und die Diagnose einer COPD wird unwahrscheinlicher.

Nachfolgendes Flussdiagramm zeigt einen Überblick über das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf COPD: [7]

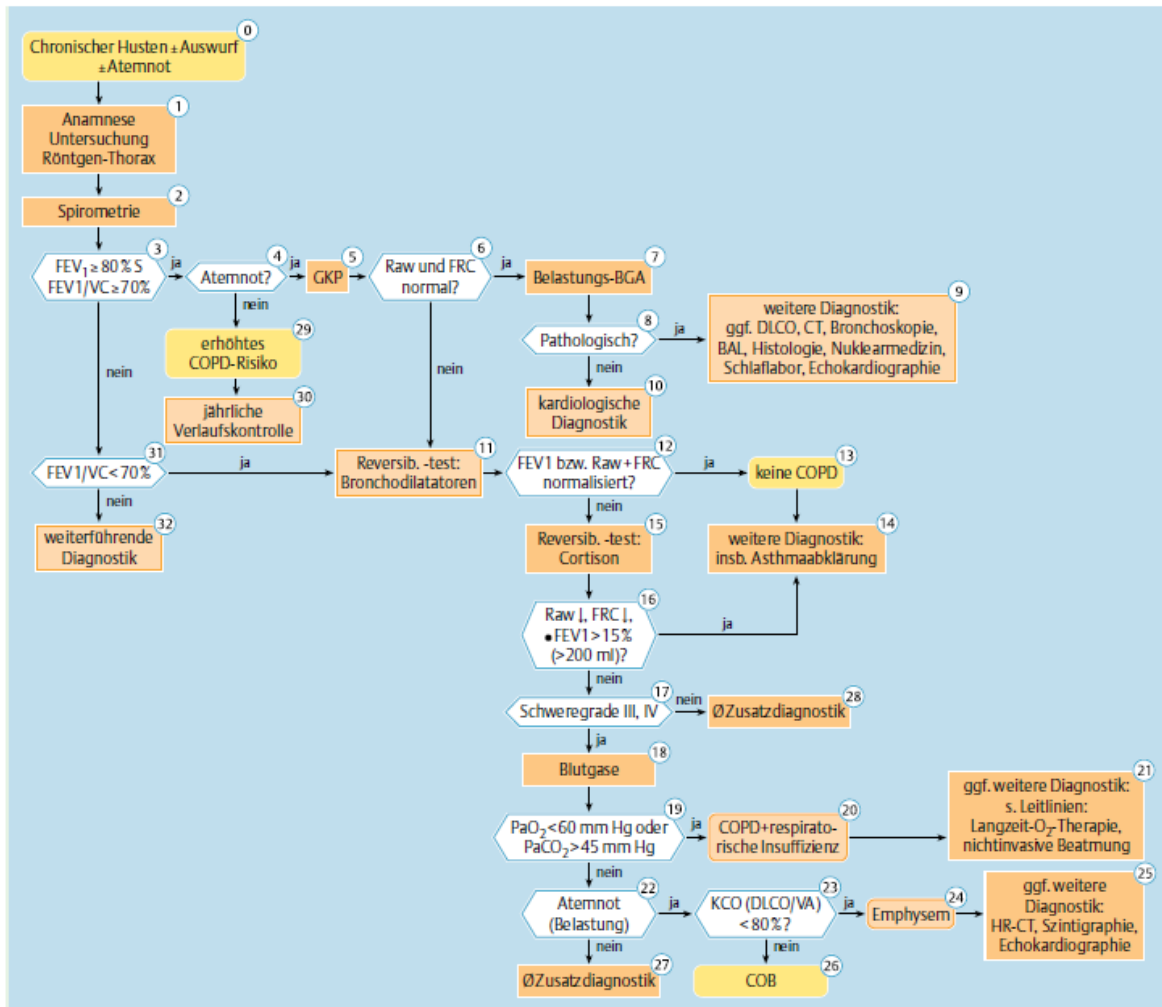


Abbildung 5 Flussdiagramm des diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf COPD [7] GKP: Ganzkörperplethysmographie, Raw: Gesamatemwegswiderstand, FRC: funktionelle Residualkapazität, BGA: Blutgasanalyse, DLCO: CO-Diffusionskapazität, KCO: CO-Transveroeffizient (DLCO/VA, alveoläres Volumen, COB: chronisch obstruktive Bronchitis

Der gezeigte Algorithmus beschreibt die differenzierte Abklärung der COPD.

Um mehr über die Auswirkungen der Atemnot auf den Alltag des Patienten zu erfahren, wurden einige Fragebögen zur strukturierten Evaluierung speziell für COPD-Erkrankte entworfen. GOLD empfiehlt die Anwendung des „Modified British Medical Research Council (mMRC) questionnaire on breathlessness“ oder des „COPD Assessment Test (CAT). [10]

2.7 THERAPIE

Ist die Diagnose der COPD gesichert, liegt das Ziel auf der Reduktion der aktuellen Symptome und Erhaltung der Lebensqualität sowie einer Vermeidung von zukünftigen Komplikationen in Form von Exazerbationen. [10, 29]

Zunächst sollte eine Elimination der vorhandenen Risikofaktoren stattfinden, die absolute Nikotinkarenz ist zu empfehlen ebenso sollte der Patient möglichst wenigen anderen inhalativen Noxen ausgesetzt sein. Desweiteren ist sowohl im Rahmen von Rehabilitationsmaßnahmen als auch während des ganzen Jahres körperliches Training und v. a. Atemgymnastik von großer Bedeutung. Ggf. vorhandene Infektquellen, beispielsweise chronische Sinusitiden sollten eliminiert werden. Zur weiteren Infektprophylaxe ist die jährliche Influenza-Impfung und im Abstand von drei Jahren eine Pneumokokken-Impfung indiziert. [5, 7]

Im Wesentlichen werden zur medikamentösen Therapie der COPD trotz nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion vorwiegend inhalative Bronchodilatoren eingesetzt: [26]

Patient Group	Recommended First Choice	Alternative Choice	Other Possible Treatments [†]
A	Short-acting anticholinergic prn or Short-acting β_2 -agonist prn	Long-acting anticholinergic or Long-acting β_2 -agonist or Short-acting anticholinergic and short-acting β_2 -agonist	Theophylline
B	Long-acting anticholinergic or Long-acting β_2 -agonist	Long-acting anticholinergic and long-acting β_2 -agonist	Short-acting anticholinergic and/or Short-acting β_2 -agonist and/or Theophylline
C	Inhaled corticosteroid and long-acting β_2 -agonist or Long-acting anticholinergic	Long-acting anticholinergic and long-acting β_2 -agonist	Phosphodiesterase-4 inhibitor and/or Short-acting β_2 -agonist and/or Short-acting anticholinergic and/or Theophylline
D	Inhaled corticosteroid and long-acting β_2 -agonist or Long-acting anticholinergic	Inhaled corticosteroid, long-acting β_2 -agonist, and long-acting anticholinergic or Inhaled corticosteroid, long-acting β_2 -agonist, and phosphodiesterase-4 inhibitor or Long-acting anticholinergic and long-acting β_2 -agonist or Long-acting anticholinergic and phosphodiesterase-4 inhibitor	Carbocysteine and/or Short-acting β_2 -agonist and/or Short-acting anticholinergic and/or Theophylline

Definition of abbreviation: COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

*Medications in each cell are mentioned in alphabetical order and therefore not necessarily in order of preference.

[†] Medications in this column can be used alone or in combination with other options in the First and Alternative Choice columns.

Abbildung 6 Stufentherapieplan der COPD [26]

Von großer Bedeutung für die langfristige Prognose des FEV₁-Verlaufs sind Exazerbationen, weshalb deren Management eine der Hauptaufgaben in der COPD-Behandlung ist.

Mehr als 80% der Exazerbationen können ambulant durch die Gabe von Bronchodilatoren, Kortikosteroiden und Antibiotika behandelt werden.

Tabelle 5 zeigt, wann ein ambulant Management der COPD-Exazerbation nicht mehr möglich ist:

Mögliche Indikationen für eine stationäre Aufnahme unter Berücksichtigung der vorhandenen Ressourcen
<ul style="list-style-type: none"> • Deutliche Zunahme der Schwere der Symptome, wie z. B. plötzliche Entwicklung von dauerhafter Atemnot • schwere (zugrundeliegende) COPD • Auftreten neuer klinischer Zeichen (z. B. Zyanose oder Ödeme) • Fehlendes Ansprechen auf medikamentöse Therapien • Vorhandensein ernstzunehmender Komorbiditäten (z. B. Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen) • Häufige Exazerbationen • Unzureichende häusliche Versorgung

Tabelle 5 Indikationen für eine stationäre Aufnahme [10]

2.8 VERLAUF UND PROGNOSE

Da es sich bei der COPD um eine lebenslange Erkrankung ist, die im Laufe der Jahre eine Reduktion der FEV₁, sowie eine zunehmende Verschlechterung der Symptomatik mit sich bringt, sollten die Patienten gut informiert und möglichst an einen ambulanten Pneumologen angebunden und dort individuell betreut werden.

Es sollte mindestens im jährlichen Abstand (nach individueller Entscheidung) eine Vorstellung beim Pneumologen erfolgen, um den aktuellen Gesundheitszustand und die Lungenfunktion zu erfassen, sowie eine Medikamentenanpassung vorzunehmen. Auch Exazerbationen und mögliche Komorbiditäten sollten abgefragt werden. [10]

Einen groben Anhalt für die Prognose einer COPD gibt der BODE-Index (Body-Mass-Index, Obstruction, Dyspnoe, Exercise), der anhand eines Punktesystems versucht das Mortalitätsrisiko abzuschätzen.

Parameter	Punkte auf der BODE Skala			
	0	1	2	3
FEV ₁ (% Soll)	≥ 65	50 – 64	36 – 49	≤ 35
6 Min Gehtest (m)	> 350	250 – 349	150 – 249	≤ 149
MRC Dyspnoe (Stufe)	0 – 1	2	3	4
body-mass-index (kg/m ²)	> 21	≤ 21		

Modifizierter MRC Score:

0: keine Atemnot, 1: Atemnot bei schwerer, 2: Atemnot bei leichter Belastung, 3: zu kurzatmig, das Haus zu verlassen, und 4: kurzatmig beim An- und Ausziehen.

Abbildung 7 BODE-Index zur Abschätzung des Mortalitätsrisiko [5]

3 AKTUELLER STAND DER FORSCHUNG

3.1.1 EINFLUSS METEOROLOGISCHER STELLGRÖßEN AUF CHRONISCH LUNGENKRANKE PATIENTEN

In diversen Studien konnte festgestellt werden, dass in den Wintermonaten eine erhöhte Exazerbationsrate und häufiger stationäre Aufnahmen bei COPD-Patienten vorkommen. [30, 31] Ein wesentlicher Grund für dieses Phänomen ist v. a. das gehäufte Vorkommen von viralen oder bakteriellen Infektionen in den Wintermonaten. [32]

Allerdings bleibt es weiterhin unklar, ob die vermehrte Exazerbationsrate ausschließlich auf die erhöhte Infektrate zurückzuführen ist oder ob auch andere meteorologische Faktoren einen Einfluss auf die Lungenfunktion haben. Mögliche Einflussfaktoren könnten Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftdruck, aber auch Windgeschwindigkeit, Sonneneinstrahlung oder Regen sein.

Wetter hat einen signifikanten Einfluss auf Menschen und ihre Gesundheit. Besonders Menschen mit chronischen Lungenerkrankungen sind für Wetterveränderungen anfällig.

3.1.1.1 EINFLUSS DER TEMPERATUR

Gordon et al. postulierten, dass Veränderungen der Temperatur und die Anpassung des Körpers an Umweltbedingung einen Einfluss auf die physiologische Reaktion des Körpers auf bestimmte Noxen haben. [33]

Holland et al. stellten einen Zusammenhang zwischen niedrigen Temperaturen mit gehäuften Krankenhauseinweisungen bei Lungenkranken fest. [34, 35] Es konnte in diversen Studien gezeigt werden, dass ein Abfall der Temperatur um 1°C zu erhöhten Exazerbationsraten führt. [30, 36] So konnten auch Ferrari et al. zeigen, dass eine Veränderung der Temperatur um 0,72K zu einer Steigerung der Arztbesuche in Bayern führt. [37]

Donaldson et al. zeigten zudem, dass Exazerbationen gehäuft in den Monaten zwischen November und Februar zu verzeichnen sind. [38] Im Gegensatz dazu wurde allerdings ebenso gesehen, dass besonders hohe Temperaturen von über 30°C ebenfalls mit einer gehäuften Zahl von Krankenhauseinweisungen bei chronisch Lungenkranken Patienten einhergeht. [39]

Donaldson et. al. zeigten zudem, dass ein Temperaturabfall nicht nur zu einer erhöhten Exazerbationsrate führt, sondern zudem ein Abfall der messbaren Lungenfunktionsparameter FEV1 und FVC zu verzeichnen ist. [40] Zudem wird postuliert, dass Veränderungen der Temperatur mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen. [41, 42] Koskela et al. stellten

fest, dass eine kurze Exposition zu kalter Luft (-17°C) eine statistisch signifikante bronchoalveoläre Konstriktion mit einem signifikanten Abfall der FEV1 auslöst. [43]

Der wohl am besten untersuchte meteorologische Einflussparameter ist die Temperatur. Aber auch Luftdruck und Luftfeuchtigkeit haben einen direkten Einfluss auf die Gesundheit von chronisch lungenkranken Patienten.

3.1.1.2 EINFLUSS DER LUFTFEUCHTIGKEIT

Chen et al. zeigten, dass schwüles Wetter mit hohen Temperaturen und hoher Luftfeuchtigkeit einen größeren Einfluss auf das Auftreten von cerebrovaskulären und kardialen Vorkommnissen haben, als auf chronische Lungenerkrankungen. [39]

Auch bezüglich der Luftfeuchtigkeit konnten Ferrari et al. einen Effekt herausarbeiten. Mit einer Verzögerung von einem Tag konnte bei einer leichten Zunahme der Luftfeuchtigkeit in Nordbayern eine Abnahme der ärztlichen Konsultationen verzeichnet werden. [37]

Bei hoher Luftfeuchtigkeit konnten die negativen Auswirkungen von hohen Konzentrationen von Staub (total suspended particles, TSP) abgemildert werden. [44]

Auch Asthma bronchiale unterliegt dem Einfluss von meteorologischen Veränderungen. Hier konnte gezeigt werden, dass am ehesten ein Zusammenhang zwischen Veränderungen der Luftfeuchtigkeit und der Temperatur besteht, Luftdruck hat hingegen keinen Einfluss auf die ärztlichen Konsultationen und Krankenhauseinweisungen. [45]

3.1.1.3 EINFLUSS DES LUFTDRUCKS

Ferrari et al. konnten in einer Beobachtungsstudie aus den Jahren 2006 und 2007 einen Zusammenhang verschiedener Wetterparameter zu ärztlichen Konsultationen feststellen. Sie verzeichneten bei COPD-Patienten einen Anstieg der Arztkontakte bei einer Veränderung des Luftdrucks um 209,55 Pa. Neben den unter 3.1.1.1 beschriebenen Ergebnissen bzgl. der Temperatur und der unter 3.1.1.2 gezeigten Ergebnisse bzgl. der Luftfeuchtigkeit, konnte zudem eine niedrigere Rate an ärztlichen Konsultationen bei einer Veränderung der Sonneneinstrahlung und eine Steigerung der Arztkontakte bei Veränderung der Windgeschwindigkeit festgestellt werden. [37] Ein signifikanter Einfluss der Windgeschwindigkeit und der Luftfeuchtigkeit trat mit einer Verzögerung von einem Tag auf. Andere Variablen, deren Auswirkung erst mit Verzögerung festgestellt wurden, konnten nicht gefunden werden. Wanka et al. zeigten in aufwendigen Rechenmodellen, dass ein Abfall des

Luftdrucks mit 2,7% weniger ärztlichen Konsultationen einhergeht. Zudem waren in der Studie Einflüsse des Ozongehalts oder Kohlenmonoxid festgestellt worden. [46]

Ebenso konnte eine Studie zeigen, dass die Kombination von höherer Temperatur und gestiegenem Luftdruck am ehesten mit einem verminderten PEF korreliert. [47]

Mit den oben aufgezeigten Erkenntnissen über Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftdruck haben Bakerly et al. versucht ein Modell zu entwickeln, mit welchem die Vorhersage von bestimmten Wetterkonstellationen, die Vulnerabilität von Patienten für Exazerbationen minimieren kann und somit die Krankenhauseinweisungen und ärztlichen Konsultationen reduzieren soll. [48] Das Modell konnte keine signifikante Reduktion von Krankenhauseinweisungen bringen, notfallmäßige ärztliche Konsultationen wurden reduziert.

3.1.2 EINFLUSS EINES HÖHENAUENTHALTS AUF CHRONISCH LUNGENKRANKE PATIENTEN

Beim Aufenthalt in der Höhe ist der Mensch zunehmenden Belastungen ausgesetzt. Neben dem Abfall des Luftdrucks, sowie dem Abfall des Sauerstoffpartialdrucks ist der menschliche Körper aber noch weiteren Veränderungen des Klimas ausgesetzt.

Abbildung 8 zeigt die Zusammensetzung der Luft, die sowohl auf Meereshöhe, als auch in größeren Höhen gilt:

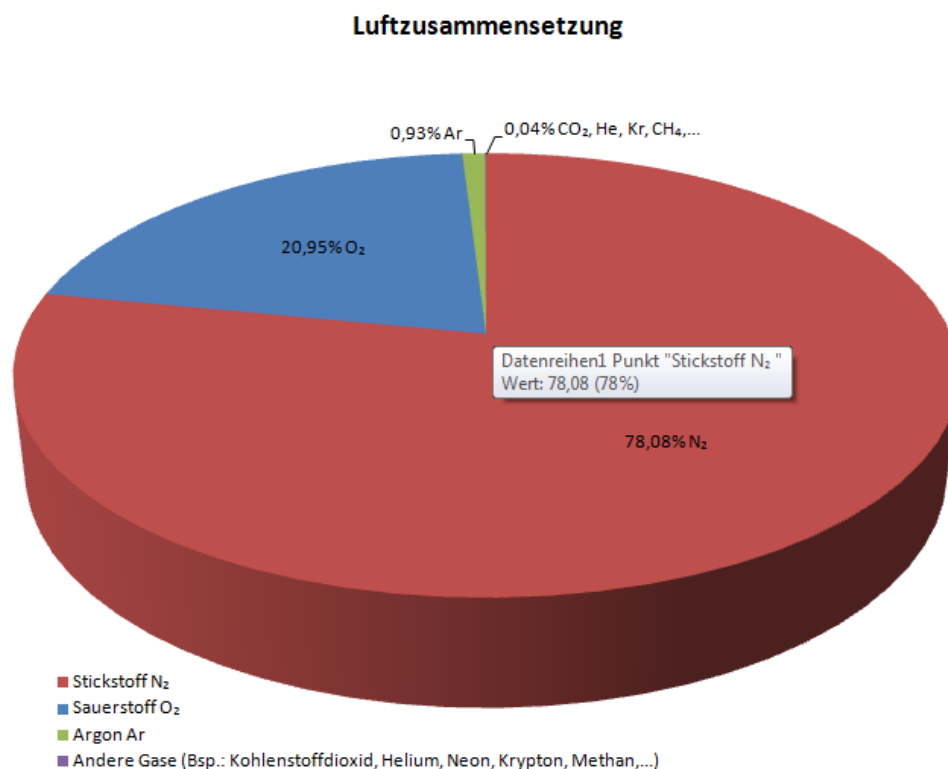


Abbildung 8 Luftzusammensetzung

Auf Meereshöhe herrscht abhängig von Temperatur, Breitengrad und Jahreszeit in etwa ein Luftdruck von 1013hPa (entspricht ca. 760mmHg) vor. Beim Aufstieg in die Höhe verringert sich dieser um ca. 60mmHg pro 1000 Höhenmeter. Das Verhältnis des Gasgemisches der Luft bleibt dabei jedoch konstant.

Tabelle 6 zeigt die Veränderungen des Bergklimas in zunehmender Höhe über Normalnull (ü. NN):

Verändertes Bergklima:
↓ Luftdruck
↓ Sauerstoffpartialdruck
↓ Temperatur
↓ Luftfeuchtigkeit
↓ Luftdichte
↑ Sonneneinstrahlung
↑ Wind

Tabelle 6 Verändertes Bergklima [49]

Durch den gesunkenen Luftdruck nimmt auch der Sauerstoffpartialdruck im Gasgemisch Luft ab. Somit verringert sich auch der arterielle Sauerstoffpartialdruck PaO_2 .

Die folgende Tabelle in Anlehnung an [50, 51] zeigt im Einzelnen, wie der erniedrigte arterielle PaO_2 entsteht:

PaO_2 und Luftdruck in Abhängigkeit der Höhe				
Höhe	0m ü. NN	2000m ü. NN	4000m ü. NN	8844m ü. NN
Luftdruck	760	596	462	251
PiO_2	160	125	97	53
- Wasserdampfdruck	-10	-10	-10	-10
-alveolärer PaCO_2	-40	-39	-30	-10
-Diffusionsverlust	-15	-11	-7	-3
arterieller PaO_2	95	63	50	30

Tabelle 7 PaO_2 und Luftdruck in Abhängigkeit der Höhe

Alle Werte in mmHg. Die Werte gelten für gesunde Probanden, nach Akklimatisation. PiO_2 =inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck, PaO_2 =Sauerstoffpartialdruck, PaCO_2 =Partialdruck des Kohlendioxid

Um die daraus resultierende Hypoxie, die aus dem gesunkenen arteriellen Sauerstoffpartialdruck entsteht, tolerieren zu können, sind Adaptationsvorgänge des Organismus notwendig. Die meisten dieser Vorgänge der sogenannten Akklimatisation finden ab einer Höhe von 2000m ü. NN statt. [52]

Man unterscheidet hierbei zunächst zwischen kurzfristigen und langfristigen Veränderungen. Zu den kurzfristigen Anpassungsmechanismen zählen die Steigerung der Atmung durch

Hyperventilation, die Steigerung des Herzminutenvolumens und die durch die sogenannte Höhendiurese hervorgerufene Erhöhung der Plasmaosmolalität. Durch die Hyperventilation kommt es zu Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt. Die entstandene Alkalose führt zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, wodurch die Sauerstoffaufnahme begünstigt wird. Zu den langfristigen Anpassungsmechanismen gehören die Steigerung der Erythropoese, sowie die Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks.

Abbildung 8 zeigt nach Bärtsch und Saltin wie sich die einzelnen Parameter beim Aufenthalt in Höhen von 1500m ü. NN und 3000m ü. NN verändern.

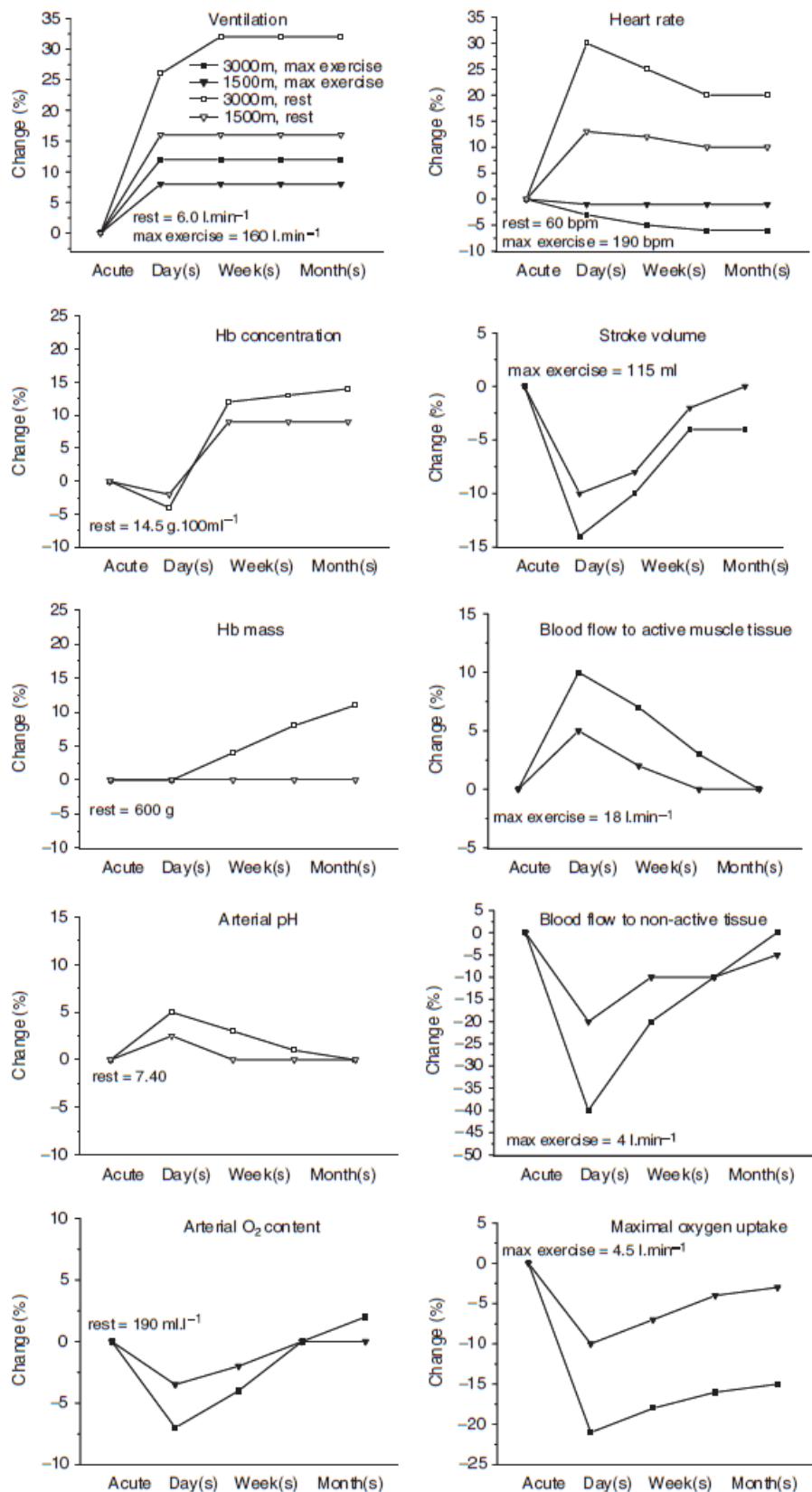


Abbildung 9 Adaptationsvorgänge des Körpers in der Höhe [53]

Sollten die Adaptationsvorgänge nicht ausreichend effektiv sein, kann es zu verschiedenen Krankheitserscheinungen kommen, die man unter dem Begriff Höhenkrankheit (AMS – Acute Mountain Sickness) zusammenfasst. Symptome des AMS sind unspezifisch und können sich als Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Schwindel oder peripheren Ödemen äußern. Normalerweise treten die Symptome erst nach acht oder mehrstündigen Aufenthalt in einer Höhe >2000-2100m ü. NN oder unter Hypoxie auf. Innerhalb von 1-3 Tagen bilden sich die Symptome wieder zurück. Vermutlich wird das Auftreten des AMS von der individuellen Adaptationsfähigkeit, der Aufstiegsgeschwindigkeit, der vorangehenden Akklimation, der Wohnhöhe bestimmt. [vgl. [53-55]] Kommen zu den schon genannten Symptomen neurologische Ausfälle, wie Ataxie, Halluzinationen, Verwirrung, schwallartiges Erbrechen, Zeichen des ersten Motoneurons, Stupor oder Koma hinzu, leidet der Patient an einem Höhenhirnödem (HACE-high-altitude cerebral edema). AMS und HACE sind Ausdruck einer zentralen Störung. Weitere höhenassoziierte Erkrankungen sind das Höhenlungenödem (HAPE-high-altitude pulmonary edema), akute Steigerungen des pulmonal-arteriellen Drucks (SHAPH-symptomatic high altitude pulmonary hypertension), sowie die Retinablutung.

Schon gesunde Probanden sind also beim Aufenthalt in Höhen ab 2000m ü. NN Bedingungen ausgesetzt, die eine optimale Anpassungsfähigkeit des Körpers erfordern.

Wie wirkt sich ein Aufenthalt in der Höhe auf lungenkranke Probanden aus? Dieser Frage soll in den nächsten Absätzen nachgegangen werden.

Von Bedeutung ist dieser Sachverhalt für lungenkranke Patienten v. a. dann, wenn sie längere Flugreisen antreten. Während einer Flugreise wird der Druck in den Kabinen zwar konstant gehalten, dennoch befindet man sich rein theoretisch in einer Höhe von ca. 2500m ü. NN.

Zu den wichtigsten Mechanismen der Höhenadaptation gehört die Fähigkeit zur Hyperventilation. Probanden, die unter einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung leiden, sind häufig durch ihre langjährige Erkrankung an erhöhte CO₂-Werte adaptiert. Die Hyperkapnie, als wichtigster Atemantrieb, führt bei diesen Patienten nicht zu einer gesteigerten Ventilation, wie sie bei gesunden Probanden in der Höhe beobachtet wird. Dennoch konnte bei lungenkranken Probanden bei einem Aufenthalt in einer Höhe von ca. 2500m ü. NN ein Anstieg der FEV₁ von ca. 5% verglichen mit der Meereshöhe gefunden werden. Diese Verbesserung könnte auf die geringere Luftdichte und die geringere Feuchtigkeit, sowie die Verminderung der Luftverschmutzung zurück zu führen sein. [49]

Weitere Studien konnten einen Abfall des arteriellen PaO₂ von 68 bzw. 66mmHg bei Meereshöhe auf 51mmHg in 2500m Höhe (simuliert in der Unterdruckkammer) bzw.

54mmHg in 1920m Höhe verzeichnen. [56, 57] Ebenso konnte ein leichter Anstieg des pulmonal-arteriellen Drucks beobachtet werden. [56] Im Gegenzug hat man in anderen Studien zeigen können, dass bei COPD-Patienten die sich unterhalb der Meereshöhe aufhalten (beispielsweise am Toten Meer) ein Anstieg des PaO_2 von 54mmHg auf 69mmHg zu beobachten war. [58]

Erstaunlicherweise konnte aber bei diesen Probanden beim Aufenthalt in der Höhe kein gehäuftes Auftreten von akuter Höhenkrankheit festgestellt werden. [55] Dennoch sollte man immer bedenken, dass bei Probanden mit einer obstruktiven Lungenerkrankung der Bronchialkollaps mit einer verstärkten Hypoxie in der Höhe einhergehen kann. [49] Aus diesem Grund ist es wichtig, immer Sauerstoff als therapeutisches Mittel mit zu führen, wenn sich chronisch lungenkranke Probanden in Höhenlagen aufhalten.

4 HYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

Die Studie „Gesundheitswetter – mobile Eingreiftruppe Wetter“ wurde im Herbst 2009 begonnen. Sie sollte dazu dienen, die vorher gefunden meteorologische Stellgrößen, v. a. Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftdruck [vgl. [37]], bei denen ein signifikanter Einfluss auf den Verlauf pulmonaler Erkrankungen vermutet wird, anhand eines geeigneten Probandenkollektivs zu validieren.

1. Einfluss meteorologischer Stellgrößen auf chronisch lungenkranke Patienten
 - Temperatur
 - Luftfeuchtigkeit
 - Luftdruck
2. Einfluss eines kurzfristigen Höhengaufenthalts auf chronisch lungenkranke Patienten

4.1 ZIEL DER STUDIE

Ziel dieser Studie sollte sein, die Auswirkungen der Umweltfaktoren Lufttemperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftdruck und die Effekte eines kurzfristigen Höhengaufenthalts auf die Lungenfunktion chronisch obstruktiver Lungenpatienten zu untersuchen.

5 METHODEN UND MATERIAL

5.1 STUDIENDESIGN

Es handelt es sich um eine prospektive, kontrollierte, longitudinale Interventionsstudie mit rein wissenschaftlichem Nutzen. Die Ergebnisse sollten im intra-individuellen Cross-Over-Vergleich ausgewertet werden.

Die Dauer des Beobachtungszeitraumes belief sich nach Einschluss der Probanden auf ein Jahr. Während diesem Jahr sollten die Probanden mit Hilfe von messtechnisch ausgereiften Spirometern täglich morgens und abends ihre Lungenfunktion messen, sowie durch das Studienteam entwickelte Fragebögen beantworten. Diese wurde in das Gerät einprogrammiert und dem Proband vor der jeweiligen Lungenfunktionsmessung morgens und abends angezeigt. Nach Beantwortung der Fragen war die Messung der Lungenfunktion durchführbar. Außerdem sollten die Probanden ihren Aufenthaltsort, Änderungen in der Medikation und Anzeichen eines Infekts in den ausgehändigten Tagebüchern dokumentieren. Zusätzlich wurden die Probanden regelmäßig telefonisch betreut. Es wurde seitens der Studienleitung streng davon abgesehen in die medizinische Behandlung durch Therapieveränderungen o. ä. einzugreifen. Dies blieb den bisher behandelnden Ärzten der Probanden vorbehalten. Den Studienteilnehmern war es freigestellt, Informationen über die Studie an ihre behandelnden Ärzte weiter zu leiten.

Die Studie wurde bei der Ethikkommission der LMU-München vorgestellt und am 24.09.2009 ein positives Votum erteilt.

Während des Beobachtungszeitraums waren neben einer Basisuntersuchung weitere acht Auffahrten auf die Umweltforschungsstation (UFS) Schneefernerhaus zu verschiedenen definierten Wetterlagen geplant.

5.2 REKRUTIERUNG DER PROBANDENKOHORTE (EIN-UND AUSSCHLUSSKRITERIEN)

Die Rekrutierung erfolgte von Oktober 2009 bis Mai 2010 mit Hilfe der kommunalen Presse und zahlreichen etablierten pneumologischen Praxen Münchens. In die Studie sollten 20 Probanden eingeschlossen werden.

Einschlusskriterien waren:

- COPD-Schweregrad II/III nach GOLD
- Subjektive Wetterfähigkeit (subjektives Empfinden, dass das Wetter einen Einfluss auf die COPD-Erkrankung hat)

Aus praktisch organisatorischen Überlegungen heraus und zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse, sollten die Studienprobanden möglichst im Raum München wohnen und zeitlich flexibel sein.

Ausschlusskriterien zur Studie waren:

- Bekannte chronische Vorerkrankung (Demenz, Karzinom, Rechtsherzinsuffizienz, sowie Z. n. Apoplex, Myokardinfarkt, Karzinom)
- Bekannte Höhenangst, Höhenunverträglichkeit
- PaO₂ (in Ruhe) <60mmHg; PaCO₂ > 50mmHg
- ITGV > 130% (zum Ausschluss eines Emphysems)

Die Probanden konnten jederzeit auf eigenen Wunsch die Studie beenden. Desweiteren führten unerwartete bzw. schwerwiegende Ereignisse während des Beobachtungszeitraums sowie akute Exazerbationen, die mit einer gravierenden Verschlechterung des Gesamtzustandes einhergingen, zum Abbruch der Studie für den Einzelnen.

5.3 EINSCHLUSSUNTERSUCHUNG

Die Einschlussuntersuchung erfolgte für jeden Probanden in der Abteilung Pneumologie, der Medizinischen Klinik Innenstadt des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München in der Ziemssenstraße 1.

Nachdem den Probanden die Studie erklärt und die Möglichkeit für Fragen gegeben wurde, konnten diese die Patienteninformation durchlesen und die Einverständniserklärung unterschreiben.

Die Basisuntersuchung bestand aus einer ausführlichen Anamnese anhand eines standardisierten Fragebogens, sowie einer körperlichen Untersuchung. Desweiteren wurde eine Lungenfunktionsmessung vor und nach Salbutamol-Inhalation mittels

Bodyplethysmograph, eine Blutgasanalyse, sowie eine Serumuntersuchung (insbesondere Entzündungsparameter) durchgeführt.

Zudem mussten die Probanden Fragebögen zum eigenen Befinden, dem häuslichen Umfeld und der körperlichen Leistungsfähigkeit (SF 36, SGRQ) sowie eine visuelle Analogskala für Atemnot und zur Frequenz ihrer Arztkontakte ausfüllen.

Die Probanden erhielten ein Spirometer (Asthma Monitor AM2 der Firma VIASYS), welches sie über den Beobachtungszeitraum von einem Jahr mit nach Hause nehmen sollten um täglich „mobile“ Messungen der Lungenfunktion vorzunehmen. Jedes Gerät wurde mit probandenspezifischen Daten programmiert und die Probanden in die Funktionsweise des Spirometers eingewiesen, sowie ein erster Test durchgeführt.

5.4 BETREUUNG IM JAHRESVERLAUF

Während der Teilnahme an der Studie wurden die Probanden im regelmäßigen Abstand von zwei Wochen telefonisch betreut. Sie wurden mit Hilfe eines Fragebogens zu ihrem Gesundheitsstatus befragt. Der Fragebogen (vgl. 9.1.1) war auf die Bedürfnisse der Studie abgestimmt und enthielt u. a. bestehende Skalen zur Einstufung der COPD (z. B. MMRC Dyspnoe-Skala (Modified Medical Research Council-Dyspnoe Scale)). [7]

5.5 AUFFAHRT ZUR UMWELTFORSCHUNGSSTATION (UFS) SCHNEEFERNERHAUS

Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes (Dezember 2009 bis Mai 2011) sollte jeder der Probanden bis zu neun Mal für die Dauer eines Tages auf die UFS Schneefernerhaus (2650m ü. NN) gebracht werden.

Nach der Einschlussuntersuchung fand für die Probanden möglichst zeitnah die Basisuntersuchung auf der UFS Schneefernerhaus statt.

Die UFS Schneefernerhaus befindet sich auf 2560m ü. NN und dient heute als Forschungsstation verschiedener wissenschaftlicher Institutionen. Ein Forschungsschwerpunkt liegt unter anderem im Bereich der Umwelt- und Höhenmedizin. [59, 60] Unter der Leitung von Herr Prof. Dr. med. R. M. Huber wurden dort zwei Forschungsräume mit verschiedenen medizinischen Geräten, u. a. eines Bodyplethysmographen eingerichtet.

Vier der Auffahrten sollten zu festgelegten Daten im Frühjahr, Sommer, Herbst und Winter stattfinden. Die restlichen Auffahrten sollten zu definierten Wetterlagen im südbayrischen

Raum stattfinden. Diese waren im Herbst ein Tiefdruckgebiet, im Winter ein Hochdruckgebiet und im Frühjahr ebenfalls ein Tiefdruckgebiet.

Der Ablauf der einzelnen Fahrten gestaltete sich folgendermaßen:

Die Gruppe, bestehend aus vier bis maximal acht Patienten und mindestens zwei Betreuern fuhr gegen 7.30 Uhr mit dem Zug nach Garmisch-Partenkirchen (708m ü. NN). Während der Zugfahrt fanden zu genau definierten Zeitpunkten mit Hilfe eines Pulsoxymeters Messungen der Sauerstoffsättigung, der Herzfrequenz und des Blutdrucks statt. Nach dem Umstieg in die Zahnradbahn zum Zugspitzplatt (2595m ü. NN) folgten ebenfalls Messungen mit dem Pulsoxymeter.

Am Zugspitzplatt wurden alle Probanden mit Hilfe von Nasenbrillen an Sauerstoffflaschen angeschlossen, so dass deren Oxygenierung auf einem konstanten Niveau während des gesamten Aufenthalts gehalten wurde. Dadurch sollten Effekte ausgeschlossen werden, die auf eine mangelnde Oxygenierung zurückzuführen waren.

In der UFS Schneefernerhaus folgten zu definierten Zeitpunkten Messungen der Herzfrequenz, der Sauerstoffsättigung und des Blutdrucks, sowie eine Lungenfunktionsmessung mit Hilfe des Bodyplethysmographen.

Während der Rückfahrt nach München wurde Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wiederum zu exakt definierten Zeitpunkten gemessen (Ankunft in München HBF: ca. 19.30 Uhr).

Die Messzeitpunkte sind in Abbildung 10 skizziert.

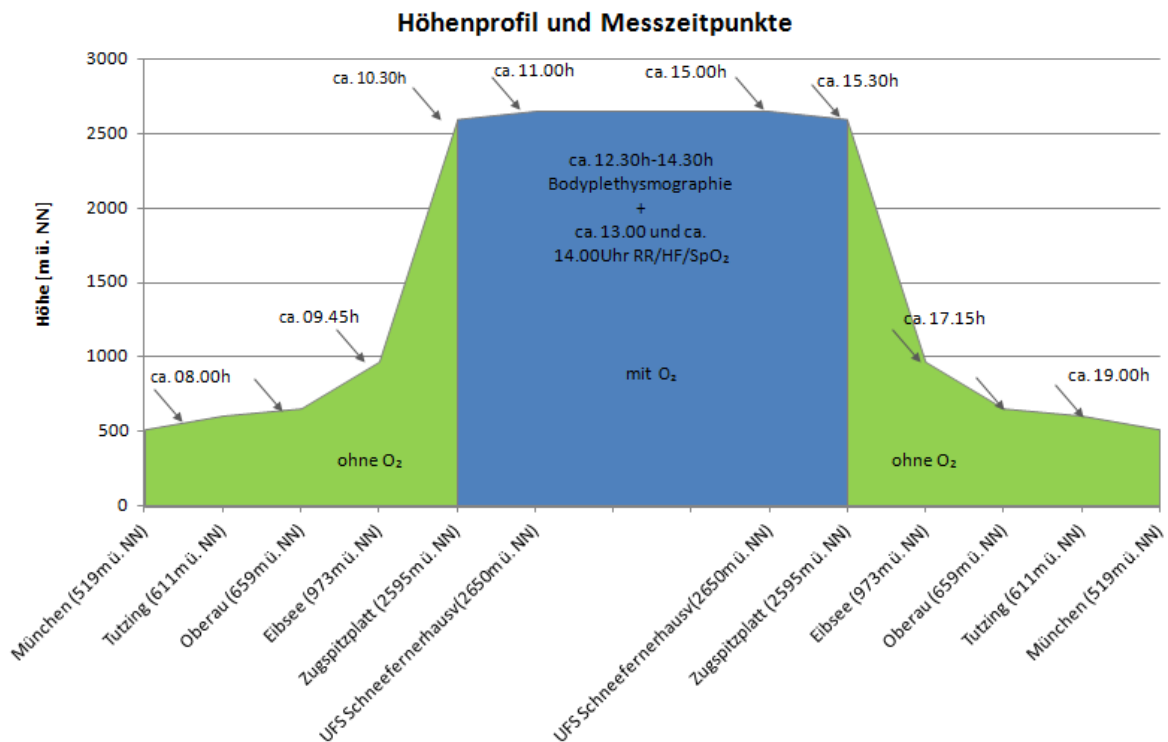


Abbildung 10 Skizze des Tagesablauf der Auffahrt (Pfeile mit Uhrzeiten: Messzeitpunkte von RR/HF/SpO₂)

Bei jeder Fahrt wurde zusätzlich zu den Messungen bei jedem Probanden der „Lake Louise Score for the diagnosis of Acute Mountain Sickness“ erhoben, um Zeichen der akuten Höhenkrankheit bei den Probanden zu evaluieren. Darüber hinaus wurde bei jedem Probanden einmalig auf dem UFS Schneefernerhaus der Kognitionstest „Dem-Tect“ zur Detektion einer Demenz erhoben.

5.6 ABSCHLUSSUNTERSUCHUNG

Die Abschlussuntersuchung erfolgte aus organisatorischen Gründen für einen Großteil der Probanden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (06.05.2011 und 07.05.2011).

Sie bestand aus einer kapillären Blutgasanalyse, sowie mit Hilfe des Bodyplethysmographen eine Lungenfunktionsmessung mit anschließender Bronchodilatation mit Salbutamol und eine standardisierte körperliche Untersuchung. Zudem sollten die gleichen Fragebögen wie bei Einschluss in die Studie zu den Themen Befinden, dem häuslichen Umfeld und der körperlichen Leistungsfähigkeit (SF 36, SGRQ) sowie eine visuelle Analogskala für Atemnot und zur Frequenz ihrer Arztkontakte ausgefüllt werden.

5.7 ZIELPARAMETER

Um den individuellen Krankheitsverlauf und den aktuellen Zustand der Probanden sowohl in der Höhe als auch im Tal genau erfassen zu können, wurden folgende Zielparameter im Studienprotokoll festgelegt:

- Lungenfunktion (Spirometrie mit Fluss-Volumenkurve)
- Sauerstoffsättigung
- Herzfrequenz
- Subjektives Befinden der Probanden mit Hilfe verschiedener Fragebögen (Fragebögen: SF 36, SGRQ, visuelle Analogskala für Atemnot, Lake-Louis-Acute-Mountain-Sickness-Score (LL-AMSS), Frequenz der Arztkontakte)

Die Fragebögen wurden im zwei-wöchentlichen Abstand telefonisch erhoben, die Messparameter bei allen Auffahrten auf die Zugspitze.

Abbruchkriterien wurden vor Studienbeginn exakt bestimmt, um die Probanden zu keiner Zeit zu gefährden. Diese wurden in zwei Kategorien eingeteilt.

Warnkriterien:

- $\text{PaO}_2 < 50\text{mmHg}$ (bzw. entsprechende $\text{Sa O}_2 \sim 86\%$)
- $\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$
- Tachykardie $> 40\%$ vom Talwert
- Blutdruckanstieg $> 180\text{mmHg}$ systolisch
- Subjektive Beschwerden wie leichte Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel

Alarmkriterien:

- $\text{PaO}_2 < 45\text{mmHg}$ (bzw. entsprechende $\text{Sa O}_2 \sim 82\%$)
- $\text{PaCO}_2 > 50\text{mmHg}$
- Tachykardie $> 60\%$ vom Talwert
- Blutdruckanstieg $> 210\text{mmHg}$ systolisch
- Angina Pectoris
- Subjektive Beschwerden wie Dyspnoe, starke Kopfschmerzen, Ataxie

5.8 LUNGENFUNKTIONSDIAGNOSTIK

Die Lungenfunktion des Menschen besteht im Wesentlichen aus mehreren Einzelfunktionen: der Ventilation, der Perfusion, des Gasaustauschs und der Atemmuskelfunktion mit zentraler Steuerung, deren normales Zusammenspiel eine einwandfreie Atmung des Menschen bewirken sollen. Ist dieses Zusammenspiel gestört, klagen Probanden z. B. über Atemnot, Husten oder Auswurf. Die subjektiven Beschwerden des Probanden kann man mit Hilfe der Lungenfunktionsdiagnostik sowohl graphisch als auch an Hand von Messwerten zu objektivieren.

Um die verschiedenen Bereiche der Atmung zu objektivieren, stehen im Rahmen der Lungenfunktionsdiagnostik verschiedene Tests zur Verfügung: [61]

- Spirometrie
- Bodyplethysmographie
- Bronchospasmoanalyse/Provokationstestung
- Diffusionstestung
- Mundverschlussdruckmessung
- Blutgasanalyse
- Pulsoxymetrie

Im Laufe dieser Studie wurden die Spirometrie, die Bodyplethysmographie, die Bronchospasmoanalyse, die Blutgasanalyse und die Pulsoxymetrie angewandt.

Die oben genannten Testverfahren werden in den folgenden Kapiteln detaillierter erläutert.

5.8.1 SPIROMETRIE

Die Spirometrie gilt als sehr einfache und preisgünstige Methode auf nichtinvasiver Basis Lungenvolumina und Atemstromstärken zu messen. Sie ist in fast allen Situationen durchführbar und gilt als Basisuntersuchung der Atemmechanik. Kontraindikationen sind ein frischer Myokardinfarkt, akute innere Blutungen und Spannungspneumothorax. [62]

Mit Hilfe der Spirometrie ist es möglich eine Atemwegsobstruktion zu diagnostizieren. Durch den Bronchospasmoanalysetest ist deren Reversibilität festzustellen und auch eine Verringerung der Lungenvolumina ausreichend darzulegen, sodass bei regelmäßiger Messung eine gute Verlaufsbeurteilung einer bronchopulmonalen Erkrankung möglich ist. Die Spirometrie kann aber nur unzureichende Aussagen über den Gasaustausch sowie die Funktion der Atempumpe machen.

Gefordert wird bei der Spirometrie neben der Ruheatmung auch eine forcierte Atmung mit maximaler Ein- und Ausatmung. Dadurch können zum Einen Lungenvolumina, zum Anderen Atemströme gemessen werden.

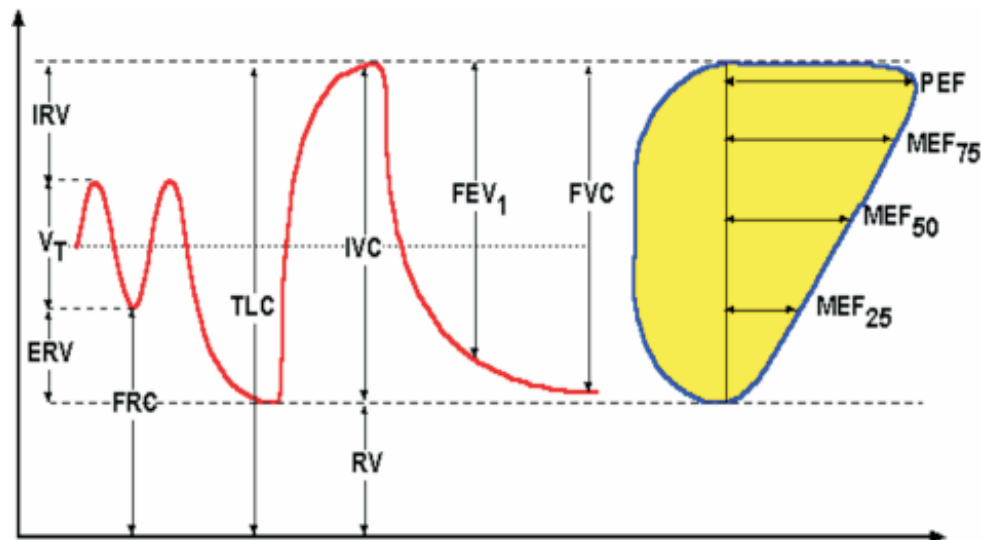


Abbildung 11 Mobilisierbare und nicht mobilisierbare Lungenvolumina, sowie maximale expiratorische Flüsse [62] Linke Bildhälfte: Volumen/Zeit-Kurve. Rechte Bildhälfte: Fluß/Volumen-Kurve; IRV=inspiratorisches Reservevolumen [L], ERV=expiratorisches Reservevolumen [L], V_T =Atemzugvolumen [L], FRC=Funktionelle Residualkapazität [L], TLC=Totale Lungkapazität [L], IVC= inspiratorische Vitalkapazität [L], RV=Residualvolumen [L], FEV₁=forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde [L], FVC=forcierte Vitalkapazität [L], PEF=expiratorischer Spitzenfluss [L/s], MEF_{75,50,25}=maximale expiratorische Flüsse als Prozent der FVC [L/s]

Um einen interindividuellen Vergleich zu ermöglichen, wurden anhand eines gesunden Kollektivs für diese Parameter Normwerte bezüglich Alter, Gewicht und Geschlecht ermittelt. [63]

Mit Hilfe des handlichen (Außenmaße: 112x82x34mm) elektronischen Spirometers „Asthma Monitor AM2“ der Firma VIASYS Health Care GmbH [64] konnten die Probanden nach einer Einweisung täglich mehrere Spirometermessungen durchführen. Dadurch wird eine engmaschige Zustandsermittlung der COPD möglich gemacht.

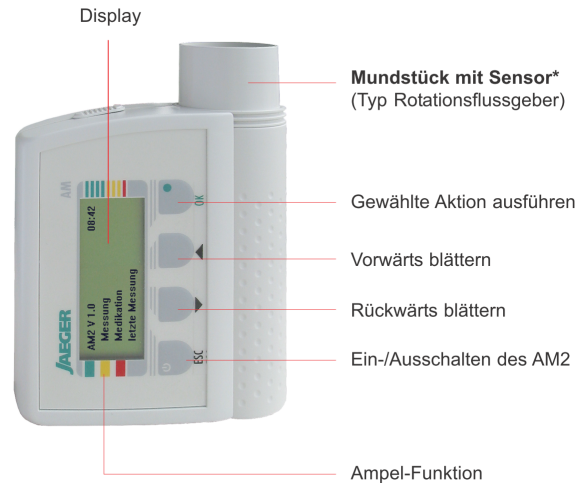


Abbildung 12 Asthma Monitor AM2 [64]

Der Asthma Monitor AM2 ist ein Gerät, um die Lungenfunktion der Probanden zu überwachen, indem sowohl respiratorische Flüsse als auch Lungenvolumina über auswechselbare Rotationsflussgeber mit optischer Infrarotabtastung bestimmt werden.

Gemessen werden nur Parameter der Expiration: maximale expiratorische Atemstromstärke (PEF), forcierte Vitalkapazität (FVC), Einsekundenkapazität (FEV1) sowie maximale expiratorische Atemstromstärke bei 25%, 50% und 75% der Vitalkapazität (MEF 25, MEF 50 und MEF 75). [61, 64]

Zusätzlich zu den objektiven Messungen der Lungenfunktion besteht die Möglichkeit mit Hilfe des Softwarepakets AMOS einen Fragebogen zum subjektiven Befinden der Probanden einzuspeichern, der vor der Messung der Lungenfunktion beantwortet werden soll.

Der AM2 zeichnet sich durch eine sehr einfache Bedienung aus. Die Messungen der Probanden sollten, wenn möglich zur gleichen Zeit, in gleicher Position und entweder vor oder nach Einnahme der täglichen Medikation ausgeführt werden.

Aus vorhergehenden ähnlichen Studien war bekannt, dass die meisten Messungen von Probanden morgens von 06.00 Uhr bis 10.00 Uhr und abends von 16.00 Uhr bis 22.00 Uhr ausgeführt werden. [60] Deshalb wurde von der Studienleitung ein Zeitfenster von morgens 06.00 Uhr bis 10.00 Uhr und abends von 17.00 Uhr bis 21.00 Uhr vorgegeben, in welchem die Beantwortung des Fragebogens (vgl. 9.1.2) und eine Lungenfunktionsmessung durchgeführt werden sollte.

Bei Ausführung der Lungenfunktionsmessung sollten die Probanden versuchen, nach tiefer Einatmung das Mundstück möglichst dicht zu verschließen und dann forciert mit aller Kraft auszuatmen.



Abbildung 13 Anwendung des Asthma Monitor AM2 [64]

Im Gerät selbst können bis zu 400 Lungenfunktionsmessungen (inkl. Datum und Uhrzeit) sowie 200 der dazugehörigen Fragebögen abgespeichert werden, die dann in regelmäßigem Abstand auf einen Studienlaptop übertragen und aus dem Speicher des AM2 gelöscht wurden. Das Gerät zeichnet sich durch hohe Reproduzierbarkeit aus, allerdings sind Spirometer Messungen immer stark von der Mitarbeit des Probanden abhängig, wodurch ein direkter Vergleich der Ergebnisse nur durch eine intra-individuelle Auswertung möglich wird. Zudem werden die Messungen von den Probanden eigenständig durchgeführt, wodurch Messlücken entstehen können bzw. entstanden sind.

Falsch durchgeführte Messungen wurden von der Software erkannt und nicht abgespeichert. Der AM2 hat in diesem Fall immer eine erneute Messung gefordert. Alle weiteren gespeicherten Messungen wurden im Rahmen der Analysen initial auf Plausibilität überprüft ($FVC > FEV_1$). Nicht-plausible Messungen wurden nicht in die weitere Bearbeitung einbezogen.

5.8.2 BODYPLETHYSMOGRAPHIE



Abbildung 14 Arbeitsplatz mit Bodyplethysmograph, Computereinheit und Diffusionsmessplatz [61]

Bei der Bodyplethysmographie ist die Güte der Werte weniger stark von der Mitarbeit der Probanden abhängig. Trotzdem ist eine sehr genaue Messung möglich, was als großer Vorteil der Bodyplethysmographie gilt. Zusätzlich bietet die Bodyplethysmographie über die Spirometrie hinaus die Möglichkeit, das thorakale Gasvolumen (TGV) und das Residualvolumen (RV), sowie den spezifischen Atemwegswiderstand (Resistance; R) inklusive Atemschleife zu messen und alle daraus ableitbaren Parameter zu errechnen.

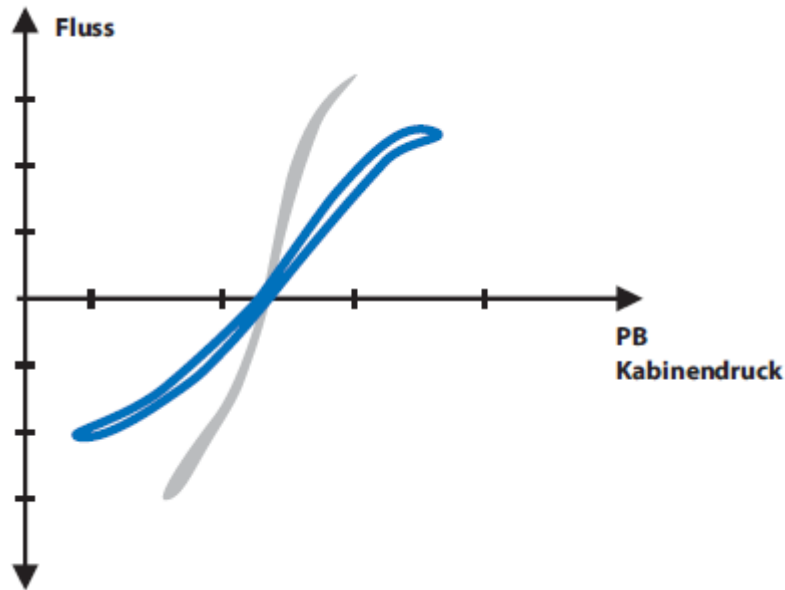


Abbildung 15 Ergebnisse der Bodyplethysmographie, Resistance-Schleife ohne und mit Obstruktion; grau: normale Kurve, blau: Obstruktion [61]

Sowohl bei den Ein- und Abschlussuntersuchungen als auch bei den Auffahrten auf die UFS Schneefernerhaus wurde die Lungenfunktion der Probanden mit Hilfe des Bodyplethysmographen erfasst. Die Geräte (Modelle der Firma Jäger) wurden während der ganzen Studienzeit nicht ausgetauscht.

5.8.3 BRONCHOSPASMOLYSE

Durch die Bronchospasmolyse-Testung wird eine Differenzierung zwischen den beiden obstruktiven Ventilationsstörungen Asthma bronchiale (reversible Obstruktion) und COPD (nicht reversible Obstruktion) ermöglicht.

Zuvor sollten keine atemwegswirksamen Medikamente, wie Beta-Mimetika oder Anticholinergika eingenommen werden.

Ist bei der Messung ein Anstieg des FEV₁ von 200ml oder 15% vom Ausgangswert zu beobachten, kann von einer (Teil-) Reversibilität der Atemwegsobstruktion ausgegangen werden und die Diagnose einer COPD ist dadurch unwahrscheinlicher. [62]

Im Zuge der Ein- bzw. Abschlussuntersuchung wurde eine Bronchospasmolyse nach dem klinikinternen Standard mit der Applikation von 1,25mg Salbutamol (entspricht 5 Tropfen Salbutamol) plus 2ml NaCl mithilfe eines Verneblers durchgeführt. Eine erneute Messung erfolgte nach einer Wartezeit von 30 min.

5.8.4 BLUTGASANALYSE

Die Blutgasanalyse gilt als Basisuntersuchung für die Gasaustauschfunktion. Die Blutgase werden im arteriellen (Goldstandard), kapillarisierten (z. B. hyperämisierten Ohrläppchen) oder auch venösen Blut gemessen. Bei Ein- und Abschlussuntersuchung wurde bei den Studienprobanden kapillarisiertes Blut aus dem Ohrläppchen verwendet.

Durch die Blutgasanalyse werden wichtige Informationen über den Gasaustausch (mögliche Partial- ($\text{PaO}_2 \downarrow$; PaCO_2 normal) bzw. Globalinsuffizienz ($\text{PaO}_2 \downarrow$, $\text{PaCO}_2 \uparrow$)) und auch über den Säure-Basen-Haushalt gewonnen. [5] Bei der Ein- und Ausschlussuntersuchung wurde hier jeweils das gleiche Gerät der Firma Siemens (Blutgasanalysegerät Rapidpoint 405®) verwendet.

5.8.5 PULSOXYMETRIE

Mit Hilfe der Pulsoxymetrie wird die Sauerstoffsättigung im Blut gemessen. Sie dient der nicht-invasiven Verlaufskontrolle des Gasaustausches.

Um den Gasaustausch der Studienprobanden auch während der Auffahrt auf das UFS Schneefernerhaus überwachen zu können, wurden währenddessen regelmäßige Pulsoxymetriekontrollen durchgeführt. Um einen möglichen Höheneffekt auszuschließen sollte die Oxygenierung der Studienprobanden konstant auf dem Tal-Niveau gehalten werden.

5.9 FRAGEN DES ASTHMA MONITOR 2

Um neben der täglichen, rein technischen Spirometrie-Messung (PEF und FEV 1) mit dem Asthma Monitor 2 (AM2) auch die „dazugehörigen subjektiven“ Werte wie Allgemeinbefinden, Atemnot, Anzeichen eines Infektes und die Leistungsfähigkeit der Probanden, aber auch deren aktuelle Medikation erfassen zu können, wurde vom Studententeam ein eigener Fragebogen entwickelt.

Dieser konnte in den AM2 einprogrammiert werden. Vor einer Spiromettermessung sollten diese Fragen beantwortet werden.

Ziel war es festzustellen, ob das subjektive Gefühl eines verschlechterten Allgemeinbefindens, verstärkter Atemnot oder herabgesetzter Leistungsfähigkeit auch objektiv mit einer Reduzierung der FEV 1 einhergeht.

5.10 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die gemessenen Lungenfunktionsparameter wurden mittels Spirometrie bzw. Bodyplethysmographie erfasst. Anschließend wurden diese in einer Microsoft Excel[®]-Tabelle aufbereitet, um danach in SPSS 19.0[®] transformiert und der statistischen Analyse zugeführt werden zu können.

Die Ergebnisse sind mit Mittelwert/Median, Standardabweichung, sowie Q1 und Q3 und Minimum und Maximum angegeben.

Die Analyse der Lungenfunktion im Langzeitverlauf basiert in erster Linie auf der deskriptiven Darstellung der Ergebnisse. Anwendung fand hier das lokale LOESS-Regressionsmodell.

Ein Vergleich der Parameter nach kurzfristigen Höheng Aufenthalten wurde, basierend auf der Annahme der Normalverteilung, durch den Friedman-Test durchgeführt.

Der p-Wert wurde mit $p < 0,05$ als statistisch signifikant angenommen.

6 ERGEBNISSE

Nach den Vorgaben des unter 1 beschriebenen Studienprotokolls und Ethikantrags konnten während des gesamten Zeitraums von Dezember 2009 bis Mai 2011 folgende Daten erhoben werden.

6.1 PROBANDENCHARAKTERISTIK

In die Studie wurden bis Mai 2010 17 Probanden (ID 101 bis ID 117) eingeschlossen. 11 (64,71%) davon waren Männer im Alter von 51 bis 83 Jahren, 6 (35,29%) davon waren Frauen im Alter von 63 bis 75 Jahren. Im Mittel war die Diagnose der COPD vor 8,06 ($\pm 5,83$) Jahren gestellt worden. Die Einteilung der Schweregrade und initialen Berechnungen erfolgten schon im Jahr 2010 vor der Reform der GOLD, sodass diese schließlich im Nachhinein nicht mehr verändert wurden.

	Gesamt	Männlich	Weiblich
Schweregrad gesamt	17	11	6
I - leicht [n]	2	2	0
II - mittel [n]	9	5	4
III - schwer [n]	6	4	2
IV - sehr schwer [n]	0	0	0
Mittleres Alter	68,18 \pm 8,27	66,82 \pm 9,53	70,67 \pm 4,19
I - leicht [n]	52,50 \pm 1,50	52,50 \pm 1,50	0,00 \pm 0,00
II - mittel [n]	71,14 \pm 5,05	70,33 \pm 6,94	71,75 \pm 2,77
III - schwer [n]	69,50 \pm 7,18	69,83 \pm 7,62	68,50 \pm 5,50
IV - sehr schwer [n]	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00
Mittlere Erkrankungsdauer	8,06 \pm 5,83	9,27 \pm 6,51	5,83 \pm 3,29
I - leicht [n]	12,50 \pm 6,50	12,50 \pm 6,50	0,00 \pm 0,00
II - mittel [n]	7,14 \pm 6,03	9,33 \pm 7,54	5,50 \pm 3,84
III - schwer [n]	7,75 \pm 4,89	8,17 \pm 5,52	6,50 \pm 1,50
IV - sehr schwer [n]	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00
Mittlerer BMI	26,16 \pm 3,13	26,12 \pm 2,44	26,24 \pm 4,10
I - leicht [n]	28,28 \pm 2,68	28,28 \pm 2,68	0,00 \pm 0,00
II - mittel [n]	25,44 \pm 3,58	25,14 \pm 1,95	25,67 \pm 4,41
III - schwer [n]	26,26 \pm 2,50	25,88 \pm 2,14	27,40 \pm 3,08
IV - sehr schwer [n]	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00

Tabelle 8 Probandendeskription allgemein (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie waren mittels Bodyplethysmographie, kapillärer Blutgasanalyse und Pulsoxymetrie folgende Werte erfasst worden (vgl. Tabelle 9).

	Gesamt	Männlich	Weiblich
Mittlere FEV 1 % Soll	59,47 ± 14,90	60,79 ± 16,29	57,05 ± 11,55
I - leicht [n]	83,80 ± 6,50	83,80 ± 6,50	0,00 ± 0,00
II - mittel [n]	65,32 ± 6,56	67,21 ± 4,73	63,90 ± 7,33
III - schwer [n]	48,26 ± 10,95	49,90 ± 12,06	43,34 ± 3,26
IV - sehr schwer [n]	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Mittlere FEV 1 / VC max Soll	56,15 ± 14,51	57,17 ± 15,64	54,27 ± 11,93
I - leicht [n]	72,40 ± 1,59	72,40 ± 1,59	0,00 ± 0,00
II - mittel [n]	62,12 ± 6,68	62,44 ± 7,66	61,88 ± 5,81
III - schwer [n]	46,86 ± 14,97	49,46 ± 16,36	39,05 ± 3,43
IV - sehr schwer [n]	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
PaO₂	72,03 ± 4,98	71,95 ± 5,42	72,18 ± 4,03
I - leicht [n]	79,00 ± 0,00	79,00 ± 6,30	0,00 ± 0,00
II - mittel [n]	71,34 ± 3,68	70,93 ± 2,25	71,65 ± 4,44
III - schwer [n]	70,89 ± 4,12	70,10 ± 4,20	73,25 ± 2,75
IV - sehr schwer [n]	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
PaCO₂	35,86 ± 3,88	36,14 ± 3,28	35,35 ± 4,74
I - leicht [n]	37,90 ± 0,80	37,90 ± 0,80	0,00 ± 0,00
II - mittel [n]	34,46 ± 3,14	34,23 ± 3,57	0,00 ± 2,76
III - schwer [n]	36,58 ± 4,46	36,50 ± 3,18	36,80 ± 7,00
IV - sehr schwer [n]	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
SO₂	94,29 ± 1,17	94,19 ± 1,22	94,48 ± 1,05
I - leicht [n]	95,28 ± 0,23	95,28 ± 0,23	0,00 ± 0,00
II - mittel [n]	94,88 ± 0,77	94,62 ± 0,98	95,08 ± 0,46
III - schwer [n]	93,53 ± 1,13	93,61 ± 1,19	93,30 ± 0,90
IV - sehr schwer [n]	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Mittlere FEV 1 % Soll (nach Bronchodilatation)	50,35 ± 17,52	60,61 ± 19,23	62,08 ± 13,89
I - leicht [n]	90,78 ± 8,02	90,78 ± 8,02	0,00 ± 0,00
II - mittel [n]	69,71 ± 7,84	61,64 ± 0,00	72,40 ± 7,28
III - schwer [n]	49,44 ± 9,85	50,38 ± 11,17	46,60 ± 1,80
IV - sehr schwer [n]	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Mittlere FEV 1/VC max Soll (nach Bronchodilatation)	46,59 ± 14,78	56,49 ± 15,90	56,71 ± 12,49
I - leicht [n]	75,61 ± 1,03	75,61 ± 1,03	0,00 ± 0,00
II - mittel [n]	63,88 ± 5,85	55,88 ± 0,00	66,55 ± 4,15
III - schwer [n]	48,15 ± 13,28	50,22 ± 14,76	41,95 ± 0,94
IV - sehr schwer [n]	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00

Tabelle 9 Probandendeskription allgemein Lungenfunktionsdiagnostik (Mittelwert ± Standard-abweichung)

Tabelle 10 zeigt alle eingeschlossenen Probanden exakt mit den für jeden einzeln erhobenen Werten.

Probanden ID	Geschlecht	Alter	Erkrankungsdauer	Raucher	BMI	Schweregrad	PEF [l/min]	FEV1 [l]	FEV1%SOLL	FEV1/VC MAX	PaCO2 [mmHg]	PaO2 [mmHg]	SaO2 [%]	PEF [l/min]	FEV1 [l]	FEV1%SOLL	FEV1/VC MAX
							vor Bronchodilatation							nach Bronchodilatation			
101	m	51	19	1	30,96	I	405	3,29	90,3	73,99	37,1	72,7	95,05	479,4	3,6	98,8	76,64
102	m	54	6	1	25,61	I	333	2,52	77,3	70,81	38,7	85,3	95,5	363	2,69	82,76	74,58
103	m	62	4	1	23,12	II	340,2	2,34	73,2	71,87	37,1	68,2	93,4	-	-	-	-
104	w	63	8	2	30,48	III	138	0,92	40,07	35,61	43,8	70,5	92,4	121,2	1,01	44,8	41
105	m	62	11	2	28,08	III	274,2	1,34	42	39,05	35,9	73,9	94,9	273	1,32	41,5	42,57
106	m	70	3	2	24,85	III	234,6	1,56	47,41	40,52	35,7	65,6	92,5	232,2	1,41	42,8	35,87
107	m	83	2	2	22,33	III	371,4	1,76	66,92	83,41	36,6	74,1	93,9	344,4	1,7	64,7	80,67
108	w	74	5	1	24,31	III	147	0,98	46,6	42,48	29,8	76	94,2	163,8	1,02	48,4	42,89
109	m	70	5	2	27,46	III	363	2	63,89	53,26	43,2	72,6	93,1	343,8	1,89	60,38	51,7
110	m	74	10	2	28,03	III	238,8	1,25	46,9	46,64	33,4	71,2	95,23	258	1,56	58,2	50,9
111	m	60	18	2	24,54	III	158,4	1,09	32,3	33,88	34,2	63,2	92	195	1,17	34,7	39,61
112	m	70	20	2	27,77	II	197,4	2,07	66,8	62,34	36,4	70,9	94,65	-	-	-	-
113	w	75	12	1	21,51	II	197,4	1,14	53,5	57,33	30,8	65,7	94,76	228	1,32	62,5	63,15
114	w	74	4	2	28,71	II	287,4	1,61	72,4	70,89	37,3	70,5	95,13	278,4	1,78	79,8	72,39
115	m	79	4	2	24,54	II	340,2	1,72	61,64	53,1	29,2	73,7	95,81	281,4	1,72	61,64	55,88
116	w	69	4	2	21,19	II	268,8	1,46	68,9	63,07	33,2	78,1	95,8	-	-	-	-
117	w	69	2	3	31,25	II	194,4	1,21	60,8	56,23	37,2	72,3	94,61	232,2	1,49	74,9	64,11

Tabelle 10 Probandencharakteristik einzeln

Bei nur 0,14% der Probanden nach Salbutamolinhalation ergab sich eine Verbesserung des FEV₁ um 15%, bei 0,07% der Probanden die zusätzlich geforderte Verbesserung des FEV₁ um 200ml [7] zu sehen.

Aufgrund ihrer chronischen Beschwerden (v. a. Atemnot, Husten, Auswurf) waren 94,12% der Probanden mit einer COPD-spezifischen Therapie behandelt worden.

Tabelle 11 zeigt eine Übersicht über die am häufigsten eingenommene COPD-spezifische Medikation, die in Anlehnung an die leitliniengerechte Stufentherapie verordnet wurde. [7]

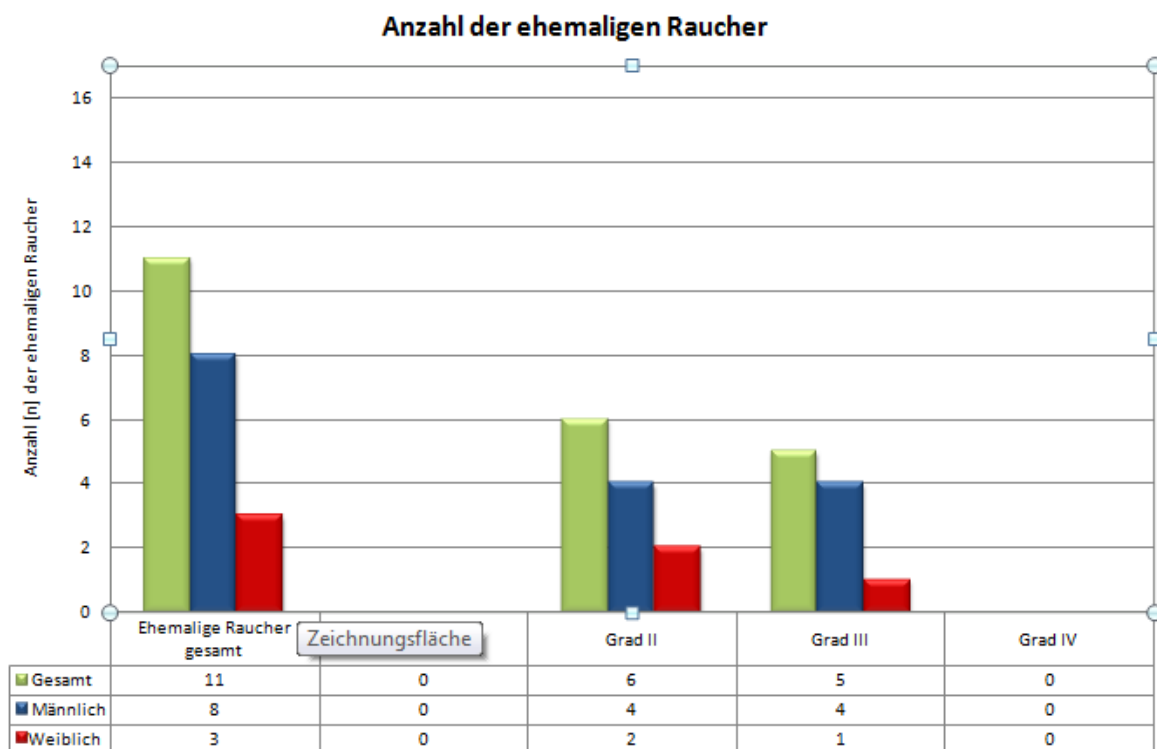
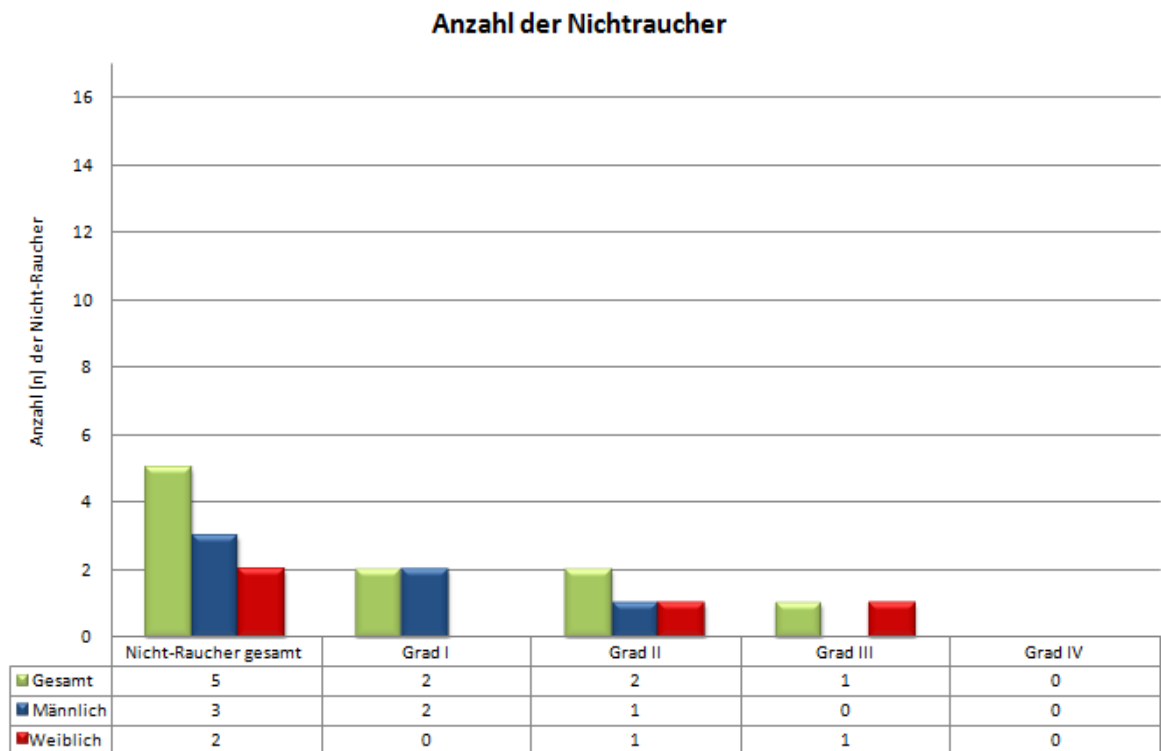
Schweregrad	IV - sehr schwer	III - schwer	II - mittel	I - leicht	gesamt
Salbutamol	0	0	1	1	2
Formoterol	0	2	1	0	3
Tiotropiumbromid	0	7	1	0	8
Theophyllin	0	3	1	0	4
Fenoterol+Ipratropium	0	0	1	0	1
Budesonid	0	1	0	0	1
Beclometason	0	0	1	1	2
Budesonid+Formoterol	0	3	1	0	4
Fluticason+Salmeterol	0	2	2	0	4
Prednison	0	1	1	0	2
Salbutamol	0	4	0	0	4
Prednisolon	0	1	0	0	1
Fenoterol+Ipratropium	0	1	0	0	1
Acetylcystein	0	1	0	0	1
Cineol	0	1	0	0	1
Ambroxol	0	0	1	0	1
Kochsalzlösung	0	1	0	0	1

Tabelle 11 Übersicht über die am häufigsten eingenommenen COPD-spezifischen Medikamente (weiß: feste Medikation; hellblau: Bedarfsmedikation)

Im Mittel wurden von jedem Probanden insgesamt $4,59 \pm 2,61$ Medikamente eingenommen. Im Weiteren wurden häufig Medikamente zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingenommenen, v.a. aus der Gruppe der Diuretika.

Rauchen wird als einer der größten Risikofaktoren an einer COPD zu erkranken angesehen, oft wurden in der Vergangenheit ≥ 20 pack-years konsumiert. [4, 65] 80% der an COPD erkrankten Probanden sind oder waren Raucher.

Abbildung 16 zeigt die Rauchersituation in der Studie zum Zeitpunkt des Einschlusses.



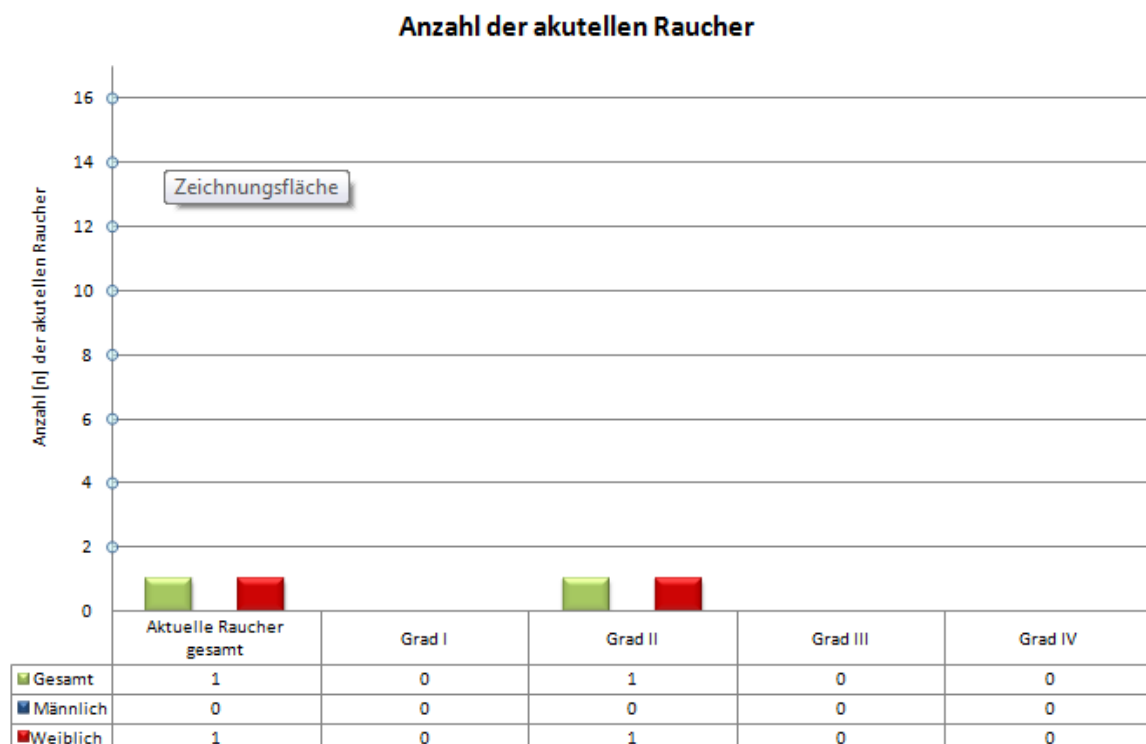


Abbildung 16 Darstellung des Nikotinabusus der Studienpatienten zum Zeitpunkt des Einschlusses

Zwölf der 17 Studienteilnehmer sind ehemalige bzw. aktive Raucher. Von den verbleibenden fünf nicht-rauchenden Studienteilnehmern sind zwei durch ihre Exposition am Arbeitsplatz und durch ein hyperreagibles Bronchialsystem gefährdet im Laufe ihres Lebens eine COPD zu entwickeln. Insgesamt ist demnach in 82,32% der Studienteilnehmer (=14 Probanden) eine besondere Risikolage gegeben.

Trotz der relativ geringen Fallzahl und allen Problemen bei der Rekrutierung konnte ein geeignetes und bezüglich der Geschlechterverteilung sowie der Raucheranamnese ein repräsentatives Probandenkollektiv eingeschlossen werden.

6.2 ENTWICKLUNG DER LUNGENFUNKTION IM JAHRESVERLAUF

Während der Rekrutierungsphase konnten schließlich bis Mai 2010 17 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Jeder Patient erhielt im Rahmen der Anonymisierung eine ID-Nummer (ID101 bis ID117).

Im Mittel haben die Probanden $379(\pm 63,54)$ Tage an der Studie teilgenommen. Die hohe Standardabweichung ergibt sich aus dem sehr frühen Einschluss von drei Probanden und einer daraufhin folgenden Zeit, währenddessen kein Proband eingeschlossen wurde.

Laut Studienprotokoll sollten die Probanden morgens und abends je drei Mal eine Messung ihrer Lungenfunktion durchführen. Es wurde angenommen, dass die Messung mit dem größten PEF-Wert die am besten durchgeführte Messung war. Idealerweise konnten pro Patient zwei Tagesbestwerte gewonnen werden, aus denen der Mittelwert errechnet wurde. Diese Mittelwerte dienten als Basis für alle weiteren Analysen.

Insgesamt wurden 5606 Tagesmittelwerte von PEF und FEV₁ gemessen. Das ergaben pro Patient $329,76 (\pm 59,50)$ verwendbare Tagesmittelwerte.

In der weiteren Aufarbeitung der Ergebnisse werden exemplarisch für einige Probanden Abbildungen dargestellt und erläutert.

Dass die COPD eine chronische Lungenerkrankung ist, die eine stetig verschlechternde Lungenfunktion aufweist, ist auch anhand der Studiendaten erkennbar. Exemplarisch ist dies am Beispiel zweier Probanden (ID103: m, 62 Jahre, GOLD II und ID112: m, 70 Jahre, GOLD II) in den Abbildungen 17 und 18 graphisch ersichtlich:

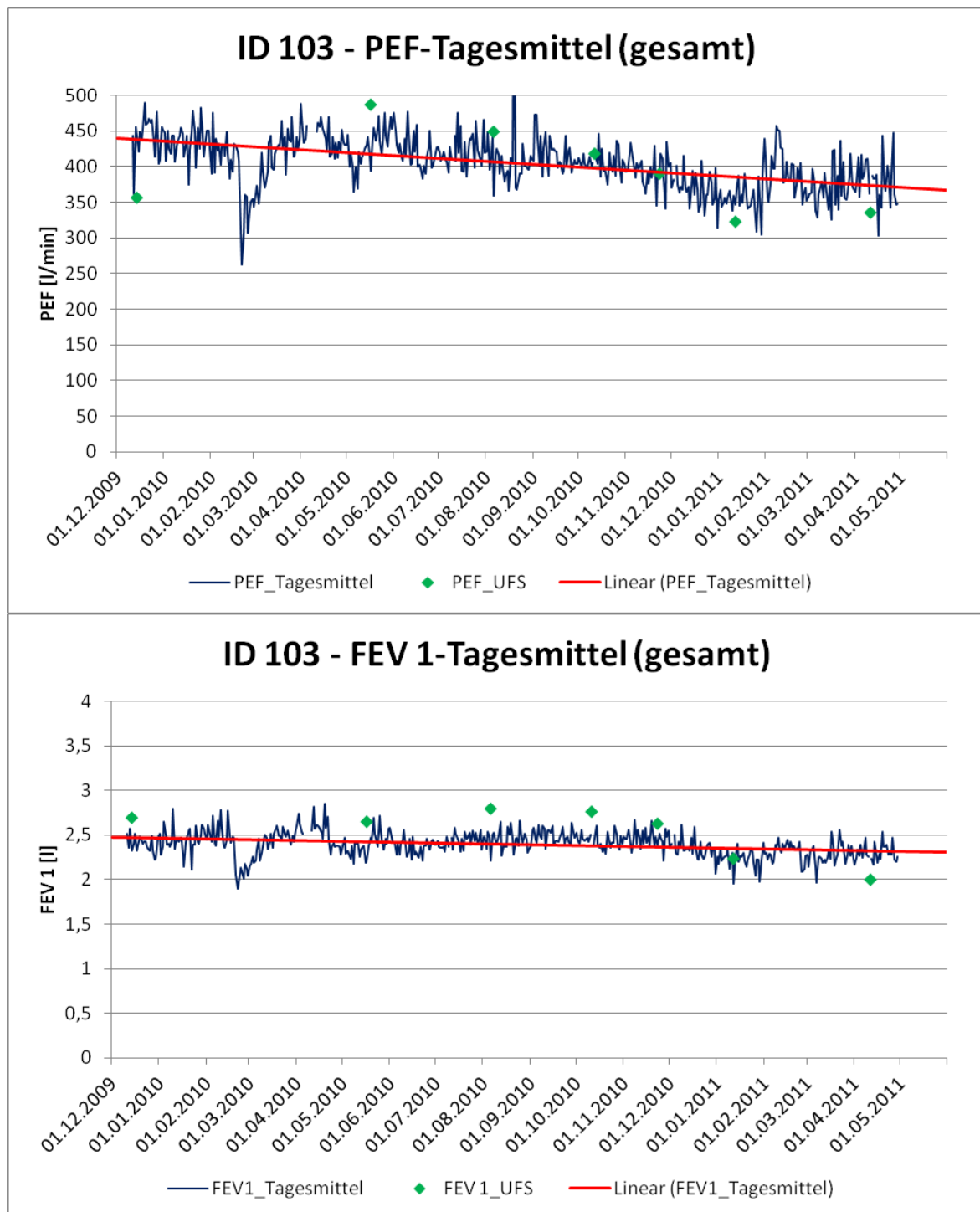


Abbildung 17 Verschlechterung der Lungenfunktion im Jahresverlauf am Beispiel von ID 103 (m, 62 Jahre, GOLD II)

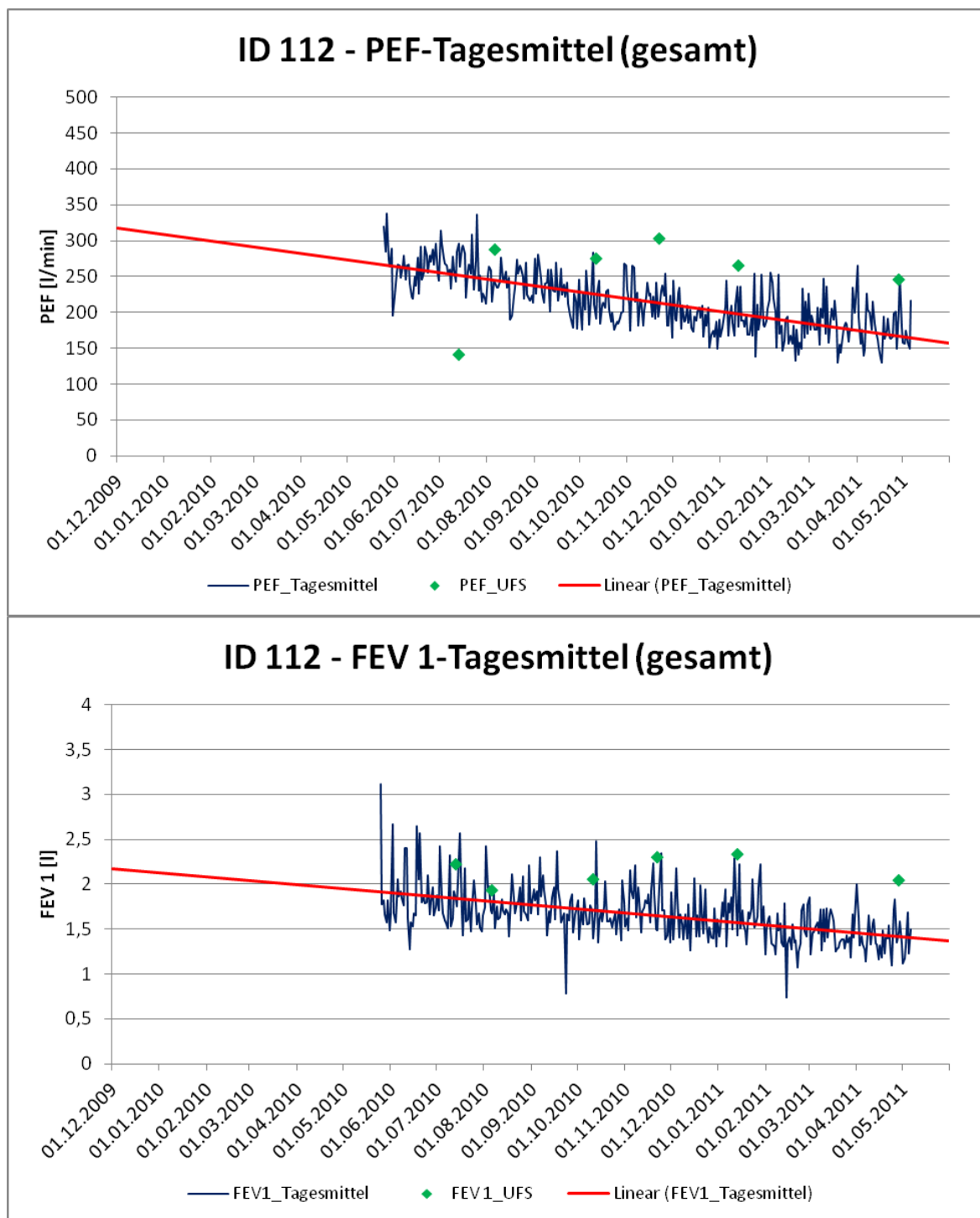


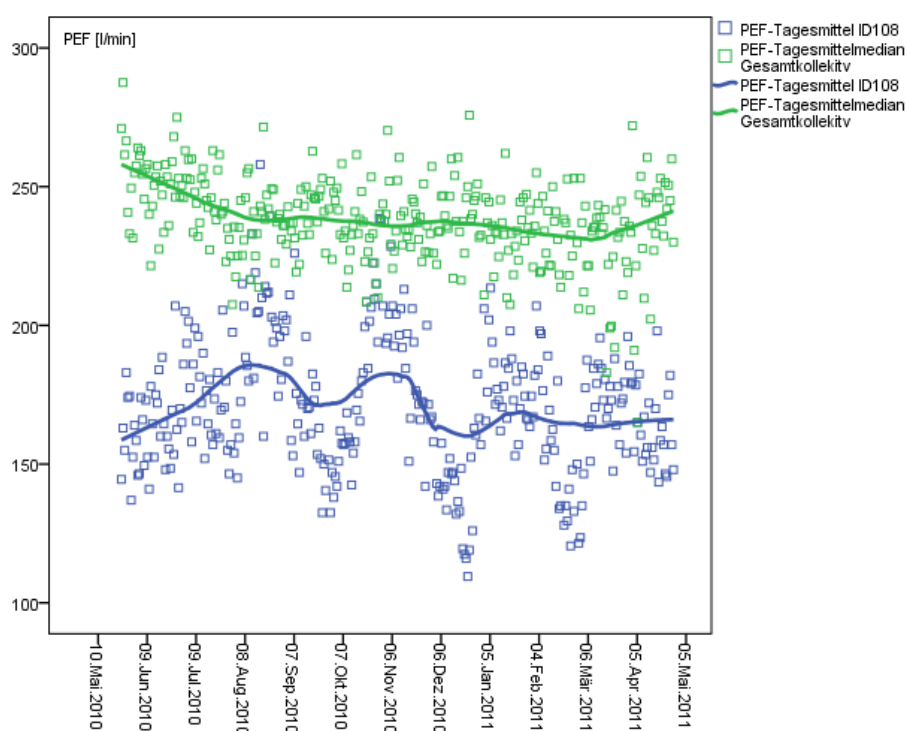
Abbildung 18 Verschlechterung der Lungenfunktion im Jahresverlauf am Beispiel ID 112 (m, 70 Jahre, GOLD II)

Betrachtet man alle Probanden, so hat sich innerhalb des Beobachtungszeitraums der $PEF_{\text{vor Bronchodilatation}}$ um 7,37% verschlechtert, die $FEV1_{\text{vor Bronchodilatation}}$ um 3,01%. Zwar sind sowohl PEF als auch FEV 1 als gute Verlaufsparameter bekannt, allerdings lässt sich am Kurvenverlauf erkennen, dass Veränderungen von FEV 1 weniger stark ausgeprägt sind. Im Vergleich der Werte nach Bronchodilatation ergibt sich sogar eine Verbesserung um 20,56% beim $PEF_{\text{nach Bronchodilatation}}$ bzw. 26,62% bei der $FEV1_{\text{nach Bronchodilatation}}$.

	Einschluss		Ausschluss	
PEF _{vor Bronchodilatation}	264,07	± 81,96	244,62	± 81,98
FEV 1 _{vor Bronchodilatation}	1,66	± 0,61	1,61	± 0,68
PEF _{nach Bronchodilatation}	223,16	± 87,62	269,12	± 132,55
FEV 1 _{nach Bronchodilatation}	1,39	± 0,67	1,76	± 0,92

Tabelle 12 Vergleich der PEF- bzw. FEV 1-Werte bei Ein- und Ausschlussuntersuchung vor bzw. nach Bronchodilatation

Weiterhin sind in den Jahresverläufen der Studienprobanden immer wieder Schwankungen der PEF bzw. FEV 1-Werte über mehrere Wochen hinweg zu beobachten.



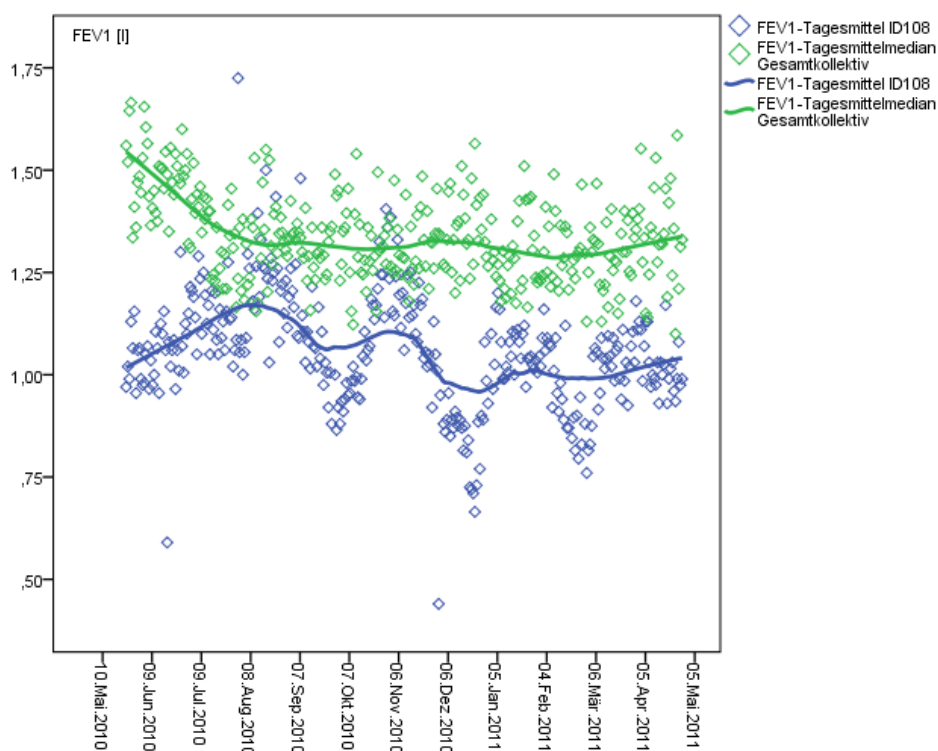


Abbildung 19 Schwankungen der PEF- bzw. FEV 1-Werte im Jahresverlauf von ID 108 (w, 74 Jahre, GOLD III)

Bei Proband ID 108 (w, 74 Jahre, GOLD III) zum Beispiel scheint es so, als ob im Laufe des Jahres im wieder Schwankungen des PEF und FEV 1 im Bereich von mehreren Tagen bis Wochen zu beobachten sind.

Sind diese PEF bzw. FEV 1 Veränderungen auf bestimmte Wetterlagen, den Einfluss von Temperatur, Luftfeuchtigkeit oder Luftdruck zurückzuführen?

Um dieser Frage weiter auf den Grund zu gehen wurde versucht mittels deskriptiver Analysen anhand einer Glättung der Werte durch Loess-Kurven eine Korrelation zwischen den Wetterparametern Luftdruck, Temperatur und Luftfeuchtigkeit und den Lungenfunktionsparametern PEF und FEV1 zu finden.

Jeder Proband wurde hierzu einzeln ausgewertet und im Diagramm mit dem Kollektiv verglichen. Im Folgenden stellen die blauen Kurven immer die Werte des einzelnen Patienten dar, im Vergleich dazu geben die grünen Kurven Aufschluss auf das Gesamtkollektiv.

Im Allgemeinen zeigten sich kurzfristige Veränderungen v. a. in Schwankungen des PEF wohingegen die FEV1 weniger Veränderungen bei meteorologischen Schwankungen zeigte.

Im speziellen Fall von ID 108 aber konnte keine Korrelation zwischen den Wetterparametern Temperatur, Luftfeuchtigkeit oder Luftdruck nachgewiesen werden, sodass davon auszugehen ist, dass, auch beim Lungenkranken Patienten ebenso wie bei gesunden Probanden auch natürliche Schwankungen der Lungenfunktion vorkommen.

Bei zwei der 17 Probanden konnte festgestellt werden, dass v. a. die Luftfeuchtigkeit einen Einfluss auf die Entwicklung der Lungenfunktion hat. Zum Einen zeigten die Analysen, dass sich die Lungenfunktion (v. a. PEF) bei steigender Luftfeuchtigkeit verbessert (vgl. Abbildung 20:

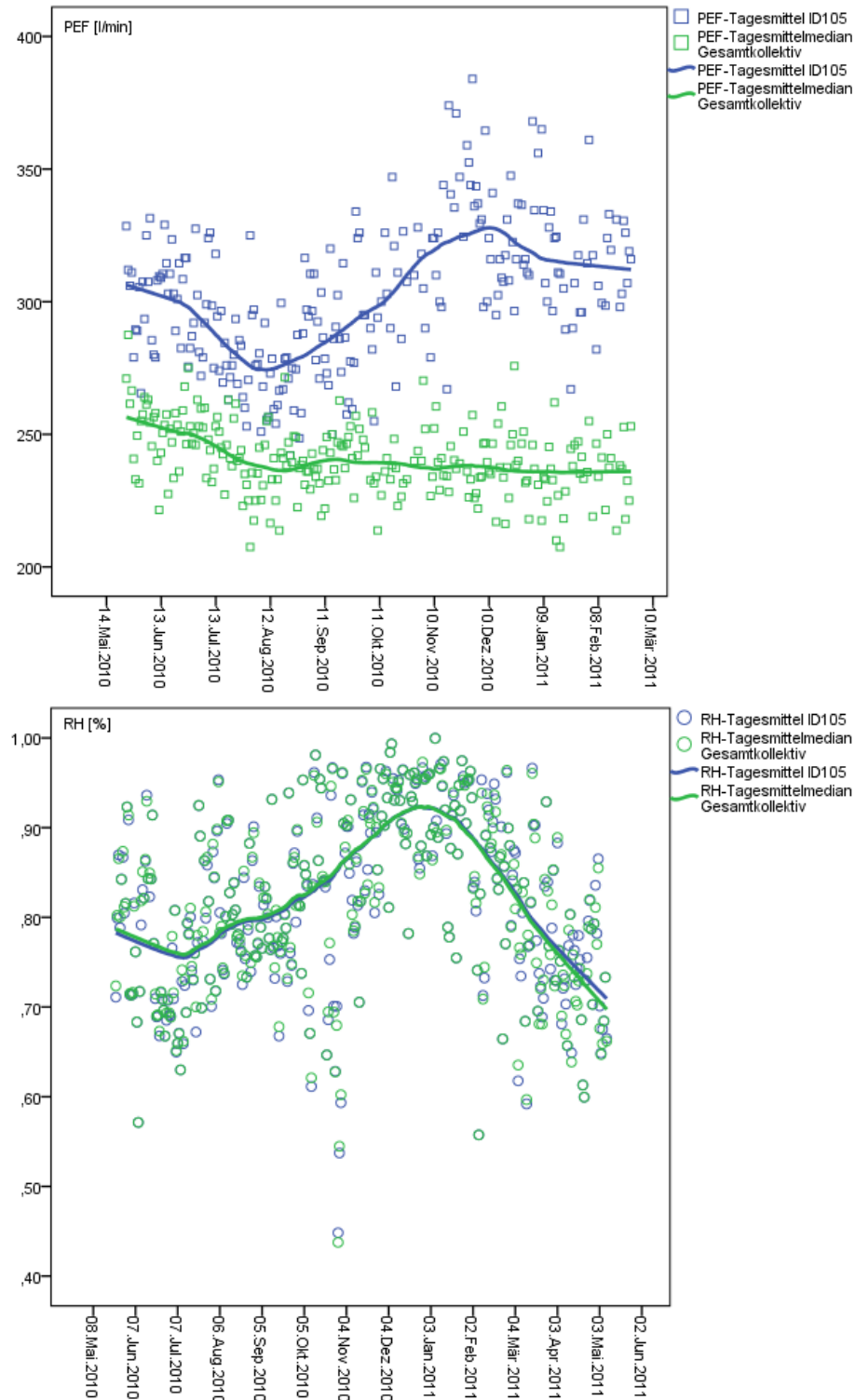


Abbildung 20 Einfluss von Luftfeuchtigkeit auf die Entwicklung der Lungenfunktion (Bsp.: ID 105, m, 62 Jahre, GOLD III)

Desweiteren konnte mit einem Lag vier Wochen eine deutliche Steigerung des PEF festgestellt werden, nachdem die Luftfeuchtigkeit für einige Tage im Bereich von 90% lag (vgl. Abbildung 21):

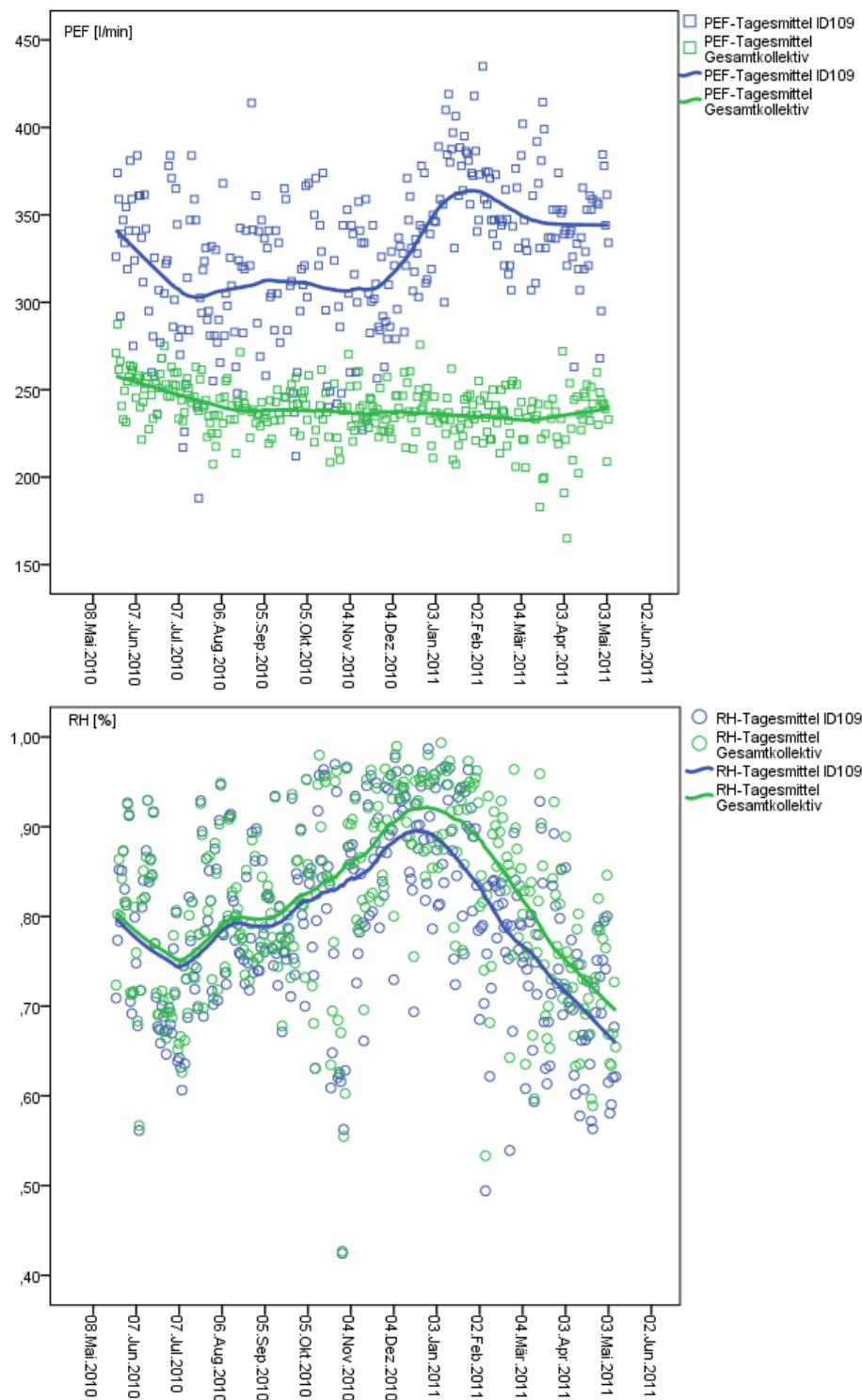


Abbildung 21 Verbesserung der Lungenfunktion nach hoher Luftfeuchtigkeit (Bsp.: ID 109, m, 70 Jahre, GOLD III), Lag von 4 Wochen

Ebenso kann bei zwei Probanden ein Einfluss des Luftdrucks auf die Lungenfunktion gesehen werden. Nach vorrangegangenen niedrigen Luftdruckwerten ist ebenfalls nach einem Lag von 4 Wochen ein Abfall des PEF zu verzeichnen (vgl. Abbildungen 22 und 23).

Bsp.: ID 106, m, 62 Jahre, GOLD III

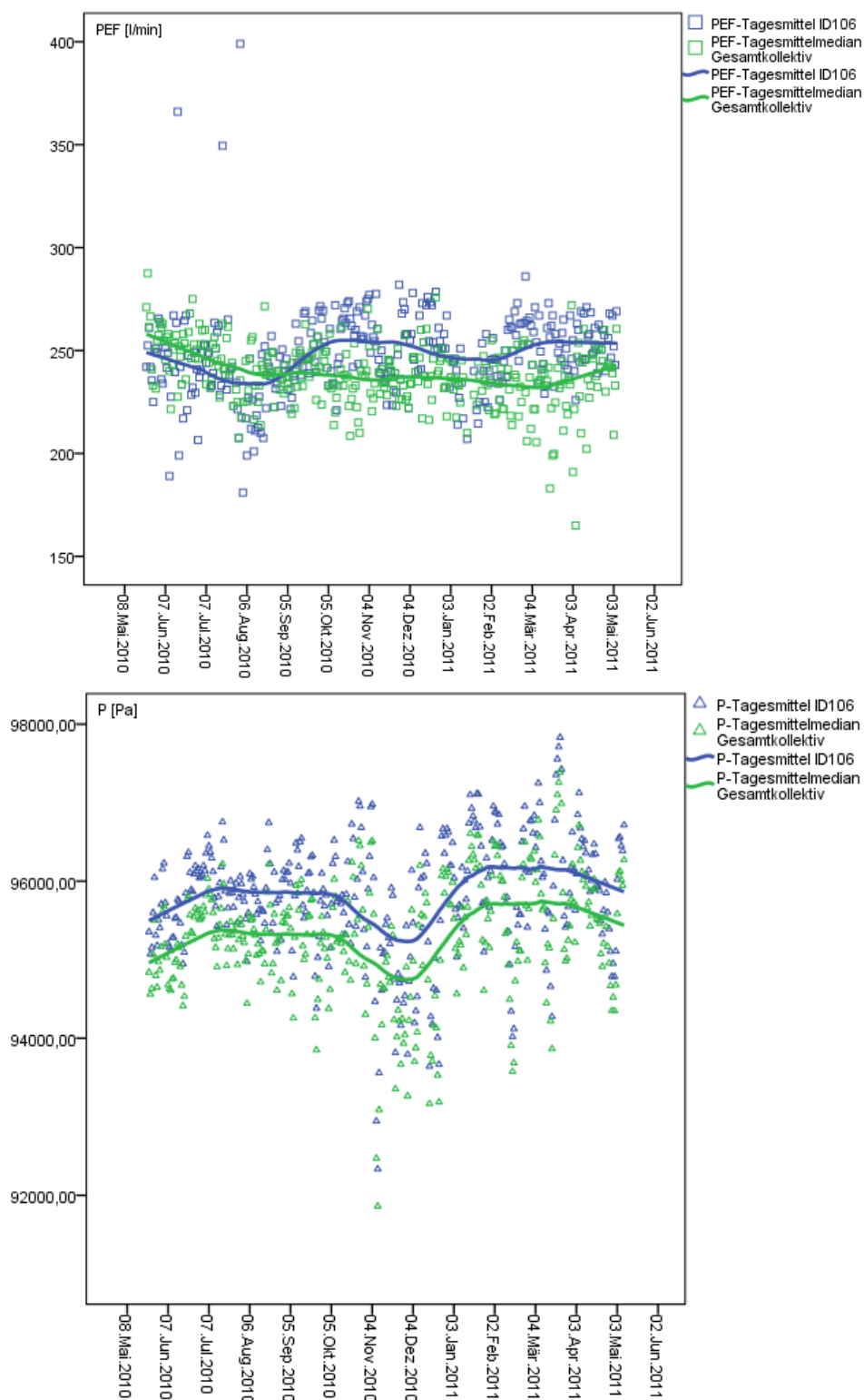


Abbildung 22 Einfluss des Luftdrucks auf die Lungenfunktion (Bsp.: ID 106, m, 62 Jahre, GOLD III)

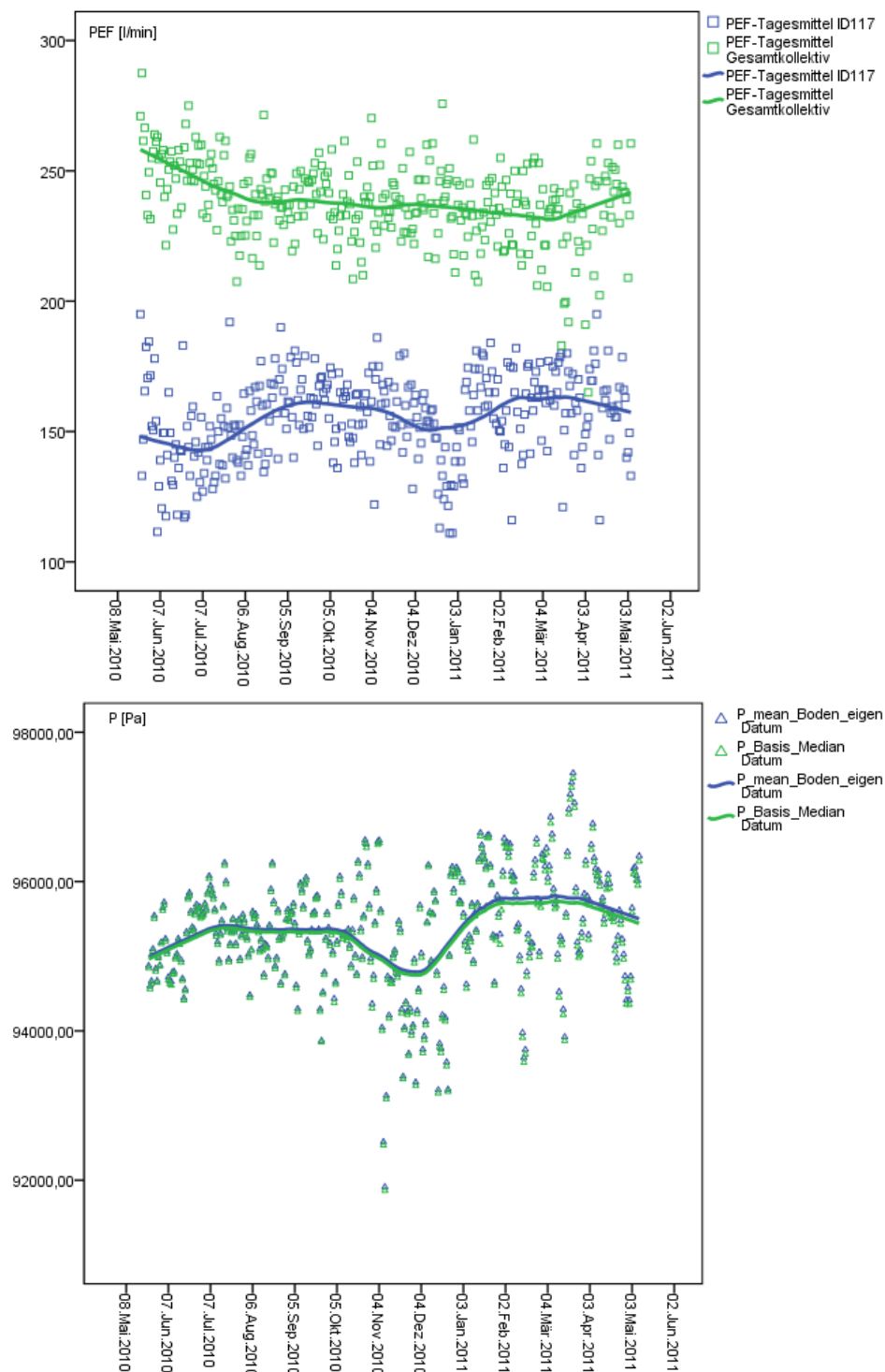


Abbildung 23 Verschlechterung der Lungenfunktion nach einem längerandauerndem Abfall des Luftdrucks (Bsp.: ID 117, w, 69 Jahre, GOLD II)

Insgesamt sind Auswirkungen des Luftdrucks auf die Lungenfunktion vermutlich eindeutiger und präziser nach den Auffahrten auf die UFS Schneefernerhaus zu beobachten.

Auswirkungen der meteorologischen Stellgrößen zeigten sich v. a. bei Probanden in fortgeschrittenen GOLD-Stadien (ab GOLD II). Bei Probanden im Stadium I konnte kein Einfluss von meteorologischen Faktoren gefunden werden.

Die Auswertung des subjektiven Empfindens der Probanden erbrachte keine Ergebnisse.

6.3 ENTWICKLUNG DER LUNGENFUNKTION NACH EINEM KURZFRISTIGEN HÖHENAUFENTHALT BEI KONSTANTER OXYGENIERUNG

Während des Beobachtungszeitraums waren im Studienprotokoll bis zu neun Auffahrten zur Zugspitze zu definierten Zeitpunkten geplant. Die erste Auffahrt der Probanden sollte möglichst zeitnah zur Einschlussuntersuchung stattfinden. Diese galt als Basisauffahrt (=Auffahrt 1) und brachte einen unmittelbaren Vergleich der Lungenfunktionstestung im UFS Schneefernerhaus zur Lungenfunktionstestung in der Klinik in München. Die Auffahrt fand unter ärztlicher Aufsicht statt, um mögliche Komplikationen in der Höhe sofort erkennen und behandeln zu können. Es kam zu keinen Zwischenfällen und alle Probanden konnten weiterhin an den Auffahrten teilnehmen. Alle weiteren Auffahrten fanden in Begleitung von mindestens zwei Begleiterinnen statt.

Die verbleibenden acht Auffahrten zum UFS Schneefernerhaus sollten zu Zeitpunkten stattfinden, die möglicherweise Auswirkungen auf die Lungenfunktion der Probanden haben könnten. [36, 41, 42]

Geplant war je eine Auffahrt in jeder Jahreszeit, eine Auffahrt bei hohen Ozonkonzentrationen im Sommer, eine Auffahrt während eines Tief-Druck-Gebietes im Herbst und Frühjahr, sowie eine Auffahrt während eines Hoch-Druck-Gebietes im Winter.

Während der Beobachtungszeit konnten schließlich sieben Auffahrten durchgeführt werden:

1. Basis (Auffahrt 1): 14.12.2009, 10.05.2010, 17.05.2010, 23.06.2010, 13.07.2010
2. Sommer (Auffahrt 2): 13.07.2010, 05.08.2010, 06.08.2010, 19.08.2010
3. Herbst (Auffahrt 3): 11.10.2010, 12.10.2010
4. Herbst-Tief-Druck (Auffahrt 4): 22.11.2010, 23.11.2010
5. Winter (Auffahrt 5): 12.01.2011, 13.01.2011
6. Frühjahr-Hoch-Druck (Auffahrt 6): 11.04.2011
7. Frühjahr (Auffahrt 7): 28.04.2011, 29.04.2011

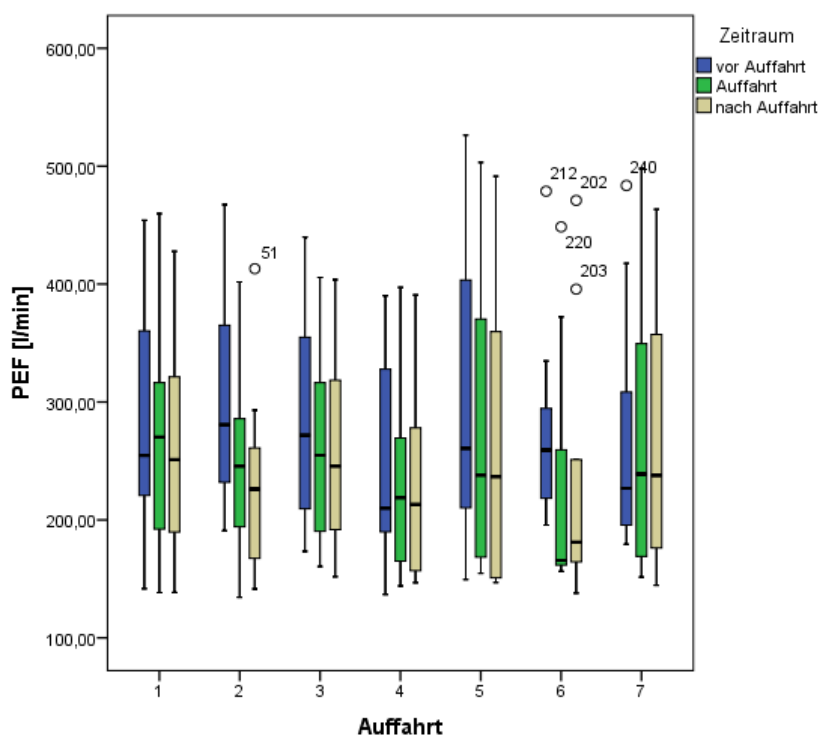
Die „Basis“ Auffahrt eines jeden Probanden fand zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt, da diese zeitnah zur Einschlussuntersuchung stattfinden sollte.

Um eine gute Betreuung der Probanden während der Tagesauffahrt auf die UFS Schneefernerhaus zu gewährleisten, wurden die Probanden in kleine Gruppen mit maximal sieben Personen aufgeteilt. Die Auffahrten fanden an zwei direkt aufeinanderfolgenden Tagen statt, um eine konstante und vergleichbare Wetterlage zu gewährleisten. Die Kleingruppen waren häufig unterschiedlich zusammengesetzt.

Im Mittel nahmen an jeder Auffahrt 13(SD±3) Probanden teil, jeder Patient einzeln genommen war im Mittel 5,06(SD±1,66) mal zu Messzwecken auf der Zugspitze.

Eine wichtige Fragestellung der Studie war es, ob ein so kurzer Höhengaufenthalt eine folgende Veränderung der Lungenfunktion mit sich bringt. Eine mögliche Lungenfunktionsveränderung sollte sich innerhalb der folgenden sieben Tage nach der Auffahrt bemerkbar machen.

Als Ausgangswerte wurden deshalb die erfassten Tagesmittelwerte der sieben Tage vor der Auffahrt und die Tagesmittelwerte der darauffolgenden sieben Tage verwendet.



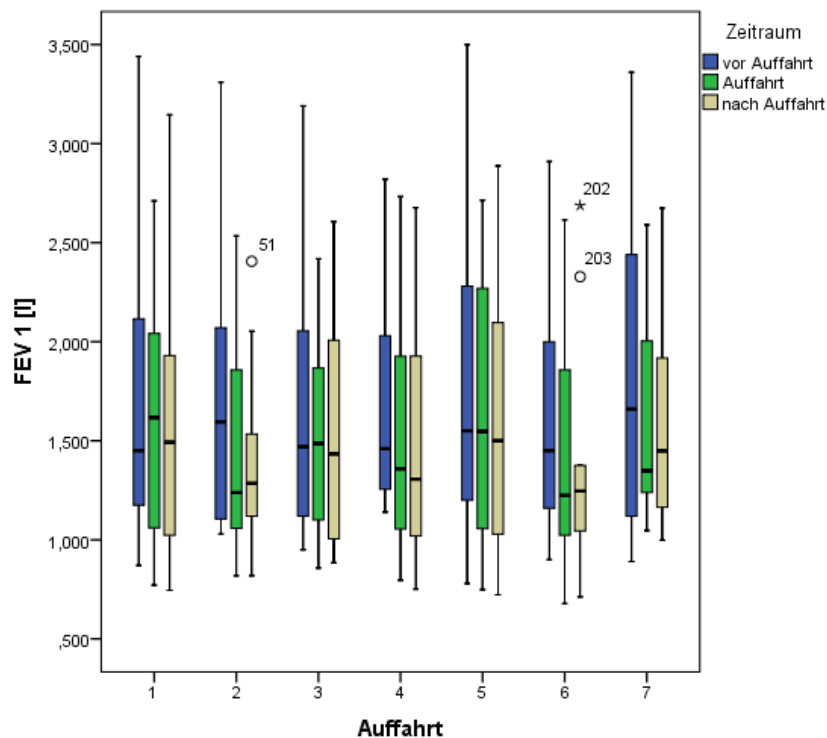


Abbildung 24 Darstellung der Veränderungen der Lungenfunktion nach kurzfristigem Höhengedächtnis bei verschiedenen Wetterbedingungen (die Werte des Zeitraums vor bzw. nach Auffahrt entsprechen den Tagesmittelwerten von sieben Tagen vor bzw. nach der Auffahrt der teilnehmenden Probanden)

Abbildung 24 zeigt eine Übersicht über die Veränderung der Lungenfunktionsparameter PEF und FEV1 bei allen sieben durchgeführten Auffahrten. Es wird deutlich, dass kein einheitlicher Trend zu erkennen ist.

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Umgebungsbedingungen bzw. Ausgangsbedingungen bei den einzelnen Auffahrten muss jede Auffahrt für sich ausgewertet werden.

6.3.1 AUFFAHRT 1 – BASISAUFFAHRT FÜR JEDEN TEILNEHMENDEN PROBANDEN

Die als Basisauffahrt betitelte Auffahrt zur UFS war für alle eingeschlossenen Probanden die erste Auffahrt in eine Höhe von 2560m ü. NN. und fand in Begleitung eines Arztes statt.

Bei der Auffahrt konnten Messwerte von 16 Probanden gewonnen werden.

Der Vergleich der Tagesmittelwerte der Lungenfunktionswerte PEF und FEV1 vor und nach der Auffahrt ergab eine Steigerung des PEF um +19,14 l/min ($\approx 7,62\%$) und eine Steigerung des FEV1 um +0,13 l ($\approx 8,72\%$) (vgl. Tabelle 13).

Deskriptive Analyse		PEF [l/min]	FEV 1 [l]
7d vor Auffahrt	N	16,00	16,00
	Mittelwert	263,69	1,62
	Median	251,11	1,49
	Standardabweichung	96,21	0,66
	1.Quartil	178,93	1,02
	3.Quartil	321,55	1,98
	Minimum	138,43	0,75
	Maximum	427,75	3,15
Auffahrt	N	16,00	16,00
	Mittelwert	282,26	1,75
	Median	254,70	1,45
	Standardabweichung	94,59	0,75
	1.Quartil	212,10	1,17
	3.Quartil	360,45	2,17
	Minimum	141,60	0,87
	Maximum	454,20	3,44
7d nach Auffahrt	N	16,00	16,00
	Mittelwert	268,80	1,65
	Median	270,25	1,62
	Standardabweichung	96,12	0,60
	1.Quartil	178,48	1,05
	3.Quartil	320,16	2,07
	Minimum	138,29	0,77
	Maximum	459,71	2,71

Tabelle 13 Auffahrt 1 - Deskriptive Analyse PEF [l/min] und FEV 1 [l]

Die statistische Auswertung nach Friedman ergab einen signifikanten p-Wert von 0,03 für FEV 1 für den Vergleich von vorher zu nachher.

Friedman-Test	PEF [l/min]	FEV 1 [l]
p-Wert	0,17	0,03

Tabelle 14 Auffahrt 1 – Friedman-Test

Ein möglicher Zusammenhang mit Wettereinflüssen lässt sich hier aufgrund der Streuung der „Auffahrtsbedingungen“ nicht herstellen, da die Auffahrten in einem Zeitraum von 14.12.2009 bis 13.07.2010 stattfanden.

Bei der Auffahrt selbst unterscheiden sich die Wetterparameter an den jeweiligen Auffahrtstagen zur UFS sehr stark.

Die relative Feuchtigkeit (RH) differierte um 0,30%-Punkte ($\approx 44,12\%$), der Luftdruck um her 2151,81Pa ($\approx 2,99\%$) und die Temperatur 22,83K ($\approx 9,01\%$) (vgl. Tabelle 15).

Deskriptive Analyse		RH [%-Punkte]	P [Pa]	T [K]
7d vor Auffahrt	N	16	16	16
	Mittelwert	0,80	95018,95	285,47
	Median	0,81	94964,73	284,59
	Standardabweichung	0,06	1319,73	5,88
	1.Quartil	0,72	94421,36	283,20
	3.Quartil	0,84	95782,53	291,72
	Minimum	0,68	90649,55	274,34
	Maximum	0,88	96365,52	293,80
Auffahrt	N	16	16	16
	Mittelwert	0,87	73513,49	273,43
	Median	0,78	73754,29	273,02
	Standardabweichung	0,11	731,94	7,39
	1.Quartil	0,68	72752,81	281,13
	3.Quartil	0,93	74072,15	281,13
	Minimum	0,68	71964,27	260,18
	Maximum	0,98	74116,08	283,63
7d nach Auffahrt	N	16	16	16
	Mittelwert	0,81	95193,31	286,07
	Median	0,77	95272,94	288,06
	Standardabweichung	0,05	1203,95	8,64
	1.Quartil	0,71	94755,34	282,92
	3.Quartil	0,81	95572,34	293,35
	Minimum	0,68	90752,44	267,43
	Maximum	0,86	95916,95	293,90

Tabelle 15 Auffahrt 1 - Deskriptive Analyse Relative Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K]

6.3.2 AUFFAHRT 2 – SOMMERAUFFAHRT

In einem Zeitraum von 13.07.2010 bis 19.08.2010 fanden vier Auffahrten zur UFS statt. Insgesamt konnten dabei Lungenfunktionswerte von 16 Probanden gewonnen werden.

Vergleicht man die Lungenfunktionswerte PEF und FEV 1 der Probanden vor und nach der Auffahrt, so ergibt sich für PEF ein Unterschied von +0,25 l/min ($\approx 1,11\%$) und für FEV 1 von -0,06 l ($\approx 4,88\%$).

Deskriptive Analyse		PEF [l/min]	FEV 1 [l]
7d vor Auffahrt	N	14,00	14,00
	Mittelwert	226,95	1,40
	Median	226,21	1,29
	Standardabweichung	72,56	0,43
	1.Quartil	165,61	1,12
	3.Quartil	266,39	1,61
	Minimum	141,50	0,82
	Maximum	413,07	2,41
Auffahrt	N	16,00	16,00
	Mittelwert	282,04	1,56
	Median	271,50	1,54
	Standardabweichung	73,10	0,52
	1.Quartil	218,55	1,09
	3.Quartil	327,00	1,90
	Minimum	190,80	1,03
	Maximum	449,40	2,79
7d nach Auffahrt	N	16,00	16,00
	Mittelwert	230,42	1,37
	Median	226,46	1,23
	Standardabweichung	69,64	0,44
	1.Quartil	184,94	1,04
	3.Quartil	266,89	1,62
	Minimum	134,36	0,82
	Maximum	401,79	2,45

Tabelle 16 Auffahrt 2 - Deskriptive Analyse PEF [l/min] und FEV 1 [l]

Bei der deskriptiven Analyse zeigen die Boxplots, dass v. a. die Messungen des PEF auf der UFS deutlich höhere Lungenfunktionswerte ergeben, als die Messungen der Tage zuvor und danach. Im Mittel lag der PEF der erfassten 16 Probanden mit 282,04 l/min 55,09 l/min ($\sim 24,27\%$) und die FEV 1 mit 1,56 l 0,16l ($\sim 11,43\%$) über den Werten, die während der sieben Tage vor der Auffahrt erfasst worden sind.

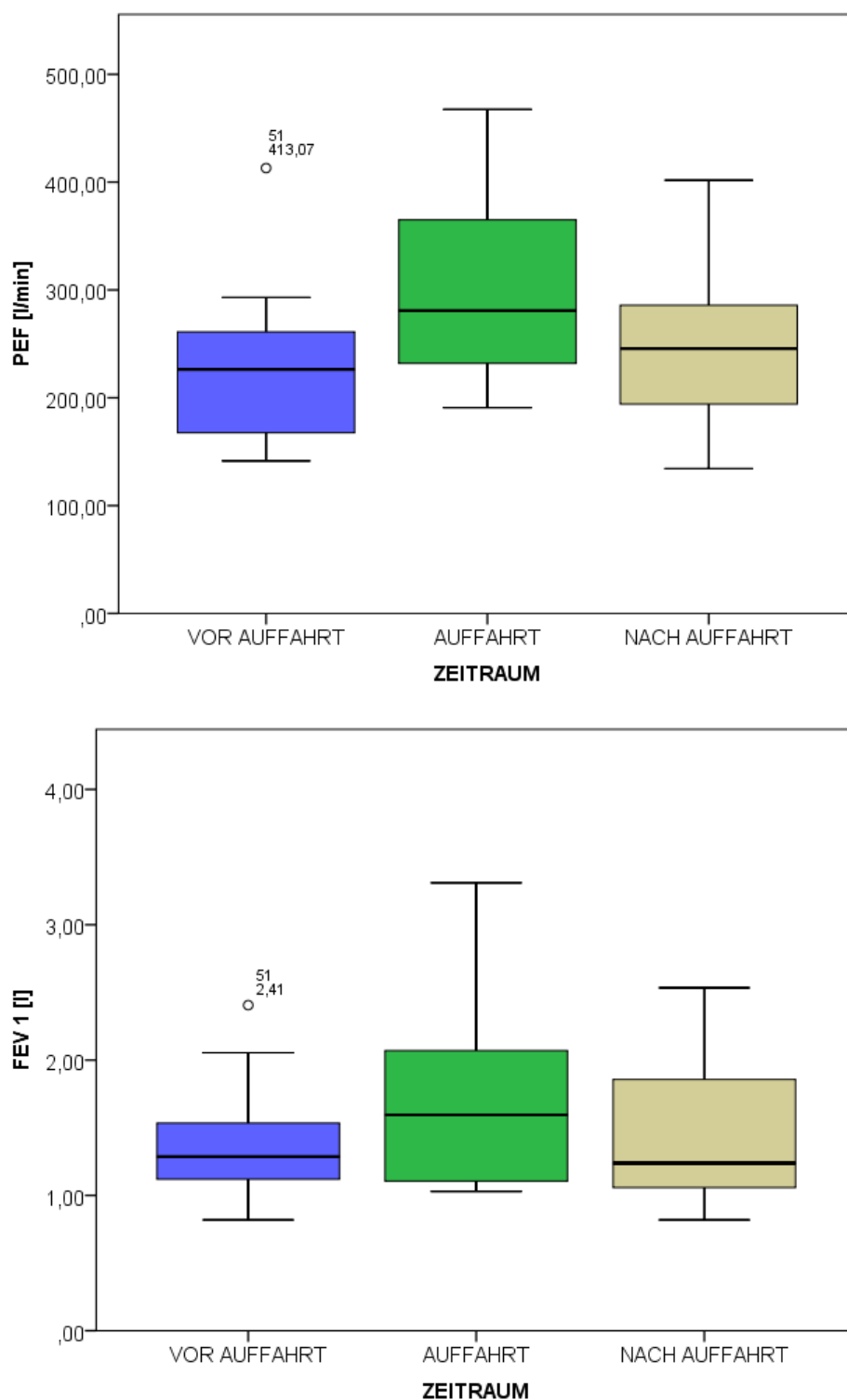


Abbildung 25 Auffahrt 2 – Graphische Darstellung der Veränderungen der Lungenfunktion mittels Boxplot

Die statistische Analyse nach Friedman ergibt einen p-Wert <0,05 für PEF und keine signifikanten Veränderungen für FEV1.

Friedman-Test		PEF [l/min]	FEV 1 [l]
	p-Wert	0,00	0,32

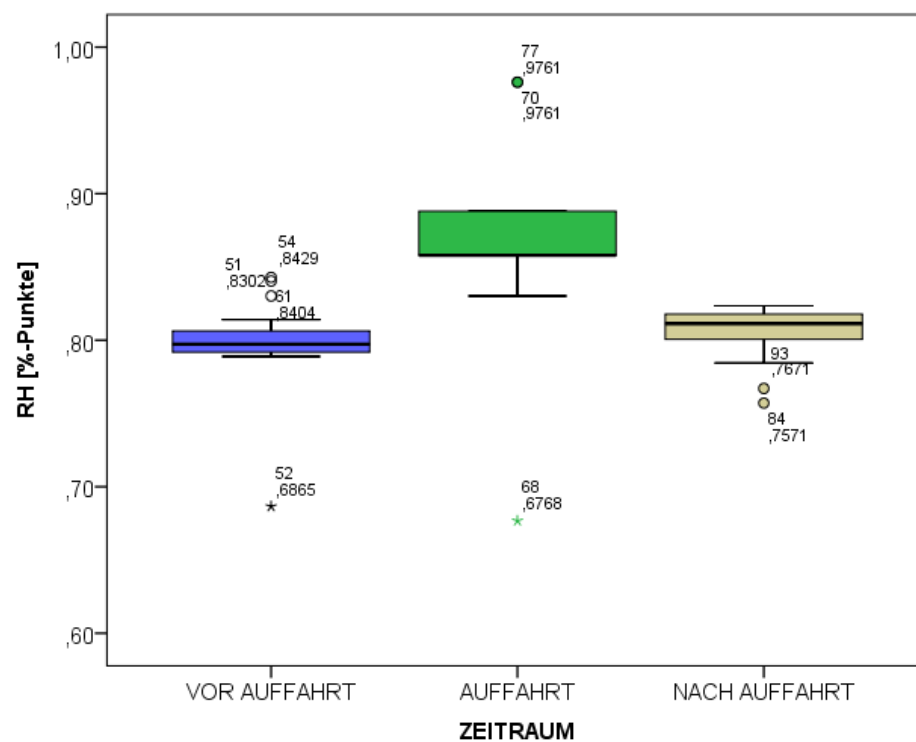
Tabelle 17 Auffahrt 2 - Friedman-Test - Lungenfunktion

Eine weiterführende Analyse durch den Wilcoxon-Test zeigt signifikante Werte beim Vergleich der Zeiträume „7d vor Auffahrt vs. Auffahrt“, sowie „Auffahrt vs. 7d nach Auffahrt“:

Wilcoxon-Test		PEF [l/min]	FEV 1 [l]
7d vor Auffahrt vs. Auffahrt	p-Wert	0,01	0,25
7d vor Auffahrt vs. 7d nach Auffahrt	p-Wert	0,47	0,15
Auffahrt vs. 7d nach Auffahrt	p-Wert	0,00	0,03

Tabelle 18 Auffahrt 2 - Wilcoxon-Test - Lungenfunktion

Vergleicht man dazu die erfassten Wetterparameter relative Luftfeuchtigkeit (RH), Luftdruck (P) und Lufttemperatur (T), ergibt sich folgende Abbildung:



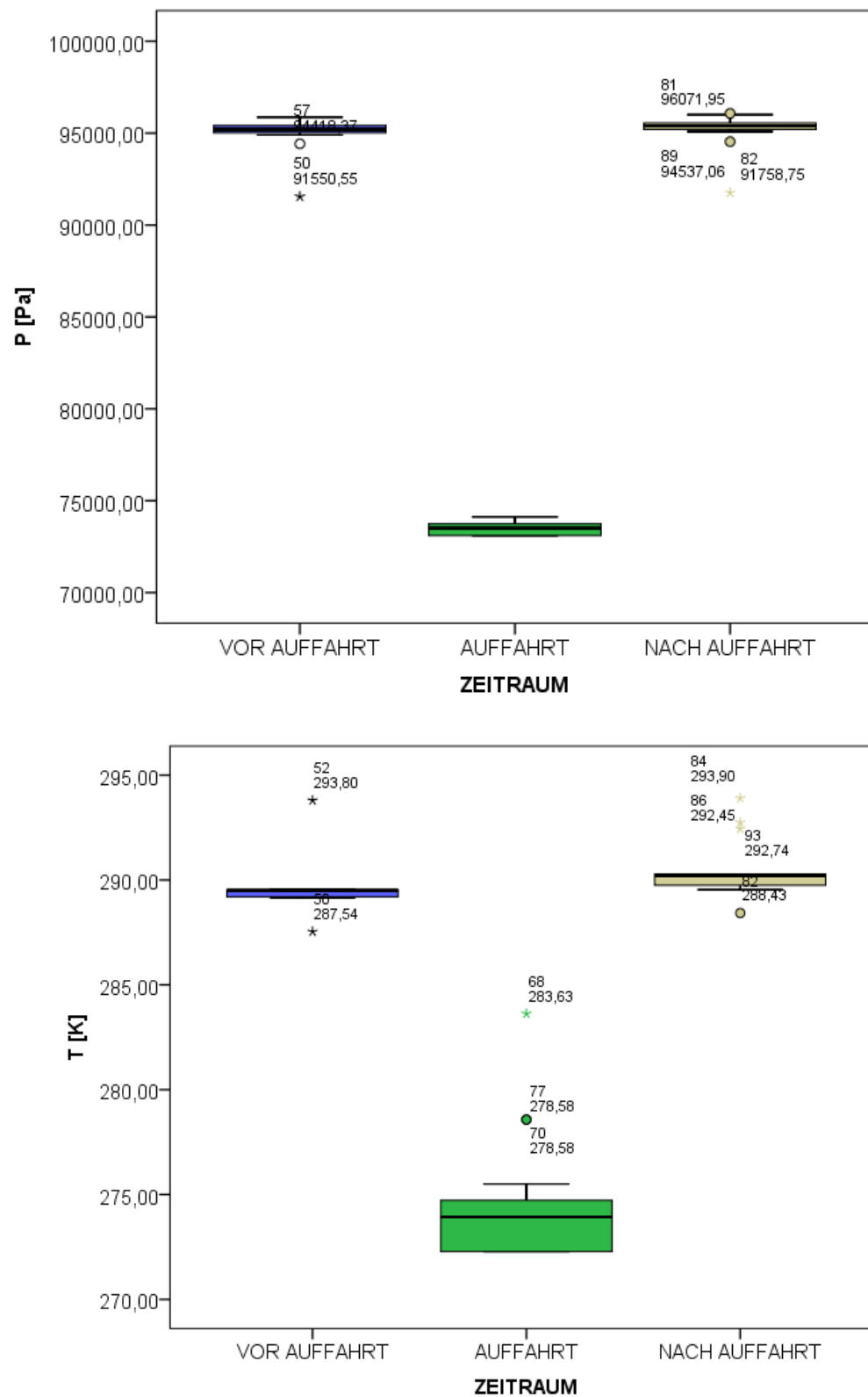


Abbildung 26 Auffahrt 2 - Graphische Darstellung der Veränderung der Wetterparameter mittels Boxplot

Die deskriptive Analyse zeigt deutliche Unterschiede der Wetterparameter im Vergleich der Bodenwerte zu den Werten auf der UFS.

Beim Vergleich der erfassten UFS-Werte zu den erfassten Bodenwerten ergibt sich bei der relativen Luftfeuchtigkeit im Mittel ein Plus von 0,07 %-Punkte (~8,75%), beim Luftdruck im Mittel eine Abnahme um 21505,46 Pa (~29,25%) und bei der Temperatur im Mittel eine Abnahme um 15,08 K (~5,49%).

Deskriptive Analyse		RH [%-Punkte]	P [Pa]	T [K]
7d vor Auffahrt	N	14	14	14
	Mittelwert	0,80	95018,95	289,57
	Median	0,80	95199,74	289,51
	Standardabweichung	0,03	989,24	1,23
	1.Quartil	0,79	94997,21	289,20
	3.Quartil	0,81	95485,58	289,53
	Minimum	0,69	91550,55	287,54
	Maximum	0,84	95869,19	293,80
Auffahrt	N	16	16	16
	Mittelwert	0,87	73513,49	274,49
	Median	0,86	73506,18	273,93
	Standardabweichung	0,06	364,60	3,20
	1.Quartil	0,68	73099,33	275,11
	3.Quartil	0,89	73856,01	275,11
	Minimum	0,68	73099,33	272,28
	Maximum	0,98	74116,08	283,63
7d nach Auffahrt	N	16	16	16
	Mittelwert	0,81	95193,31	290,47
	Median	0,81	95398,17	290,20
	Standardabweichung	0,01	983,95	1,38
	1.Quartil	0,80	95155,52	289,73
	3.Quartil	0,82	95560,21	290,29
	Minimum	0,76	91758,75	288,43
	Maximum	0,82	96071,95	293,90

Tabelle 19 Auffahrt 2 - Deskriptive Analyse Relative Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K]

Die statistische Auswertung nach Friedman und Wilcoxon zeigt ebenfalls für alle drei Parameter p-Werte $<0,05$.

Es ist kein eindeutiger Parameter als Auslöser der Lungenfunktionsverbesserung auf der UFS auszumachen.

6.3.3 AUFFAHRT 3 – HERBSTAUFFAHRT

Die Herbstauffahrt fand an zwei aufeinanderfolgenden Tagen Mitte Oktober statt. Dadurch wurde versucht möglichst einheitliche Umgebungsbedingungen für die Messungen aller Probanden zu erreichen.

Bei dieser Auffahrt konnten Werte von 12 Probanden gewonnen werden. Im Mittel lagen die Lungenfunktionswerte in den Tagen vor der Auffahrt bei PEF 259,82 l/min und FEV 1 bei 1,55 l. In den Tagen nach der wurden bei der FEV 1 konstant bleibende Werte gemessen, der PEF hingegen verschlechterte sich im Mittel auf 257,78 l/min, was einem Rückgang um 2,04 l/min ($\approx 0,79\%$) entspricht (vgl. Tabelle 20).

Deskriptive Analyse		PEF [l/min]	FEV 1 [l]
7d vor Auffahrt	N	12	12
	Mittelwert	259,82	1,55
	Median	245,54	1,43
	1.Quartil	174,79	0,98
	3.Quartil	332,67	2,18
	Minimum	151,79	0,89
	Maximum	403,75	2,61
Auffahrt	N	12	12
	Mittelwert	285,85	1,67
	Median	271,80	1,47
	1.Quartil	205,50	1,10
	3.Quartil	376,35	2,06
	Minimum	173,40	0,95
	Maximum	439,80	3,19
7d nach Auffahrt	N	12	12
	Mittelwert	257,78	1,55
	Median	254,75	1,49
	1.Quartil	177,20	1,05
	3.Quartil	318,09	1,90
	Minimum	160,43	0,86
	Maximum	405,71	2,42

Tabelle 20 Auffahrt 3 - Deskriptive Analyse PEF [l/min] und FEV 1 [l]

Auch hier zeigt die Boxplotanalyse deutlich, dass während der Auffahrt zur UFS wesentlich höhere Werte gemessen werden konnten.

Im Vergleich der gemessenen Werte auf der UFS zu den Basiswerten am Boden ergibt sich im Mittel eine Steigerung um 26,03 l/min ($\approx 10,02\%$) beim PEF, bei der FEV 1 um 0,12 l ($\approx 7,74\%$).

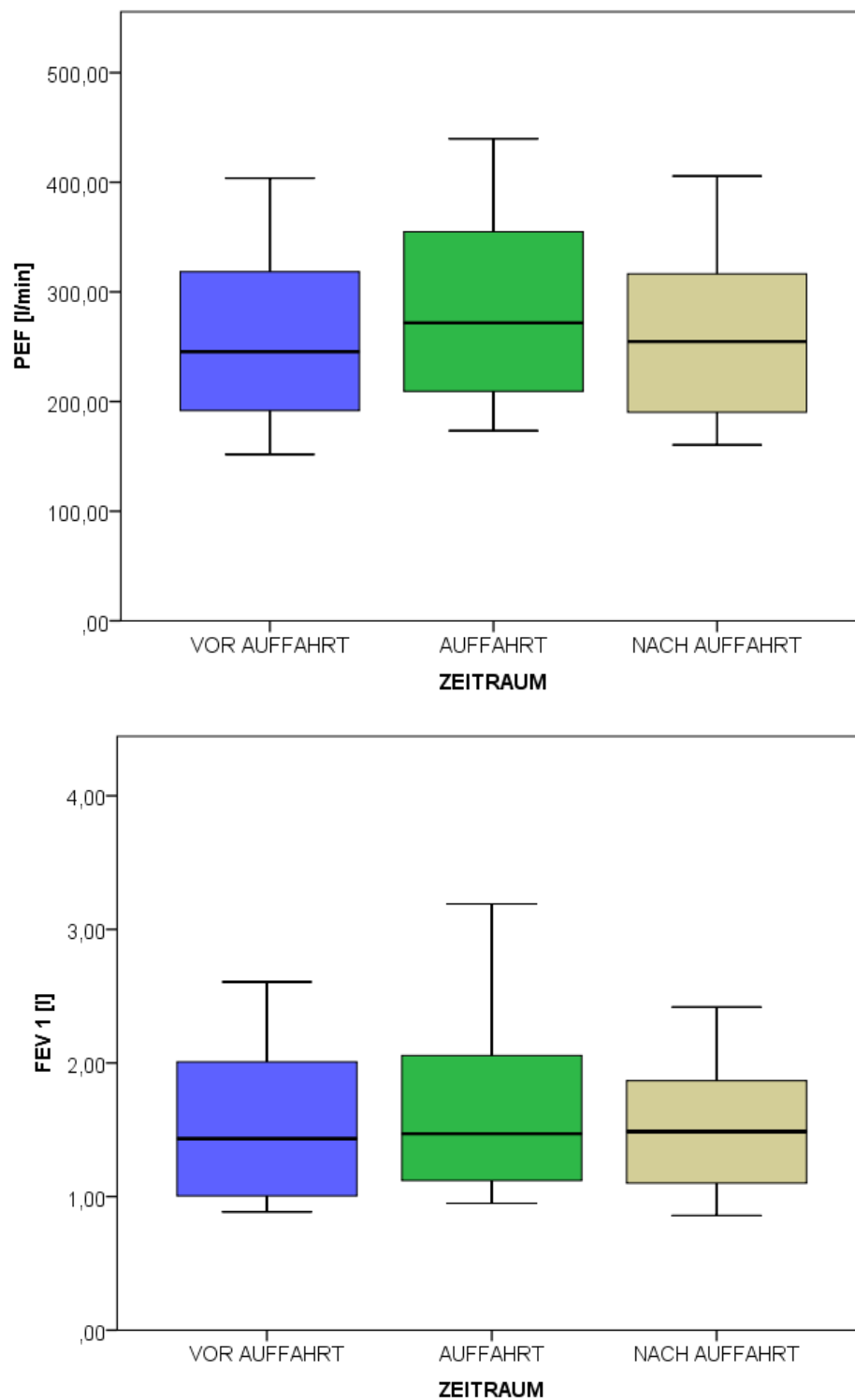
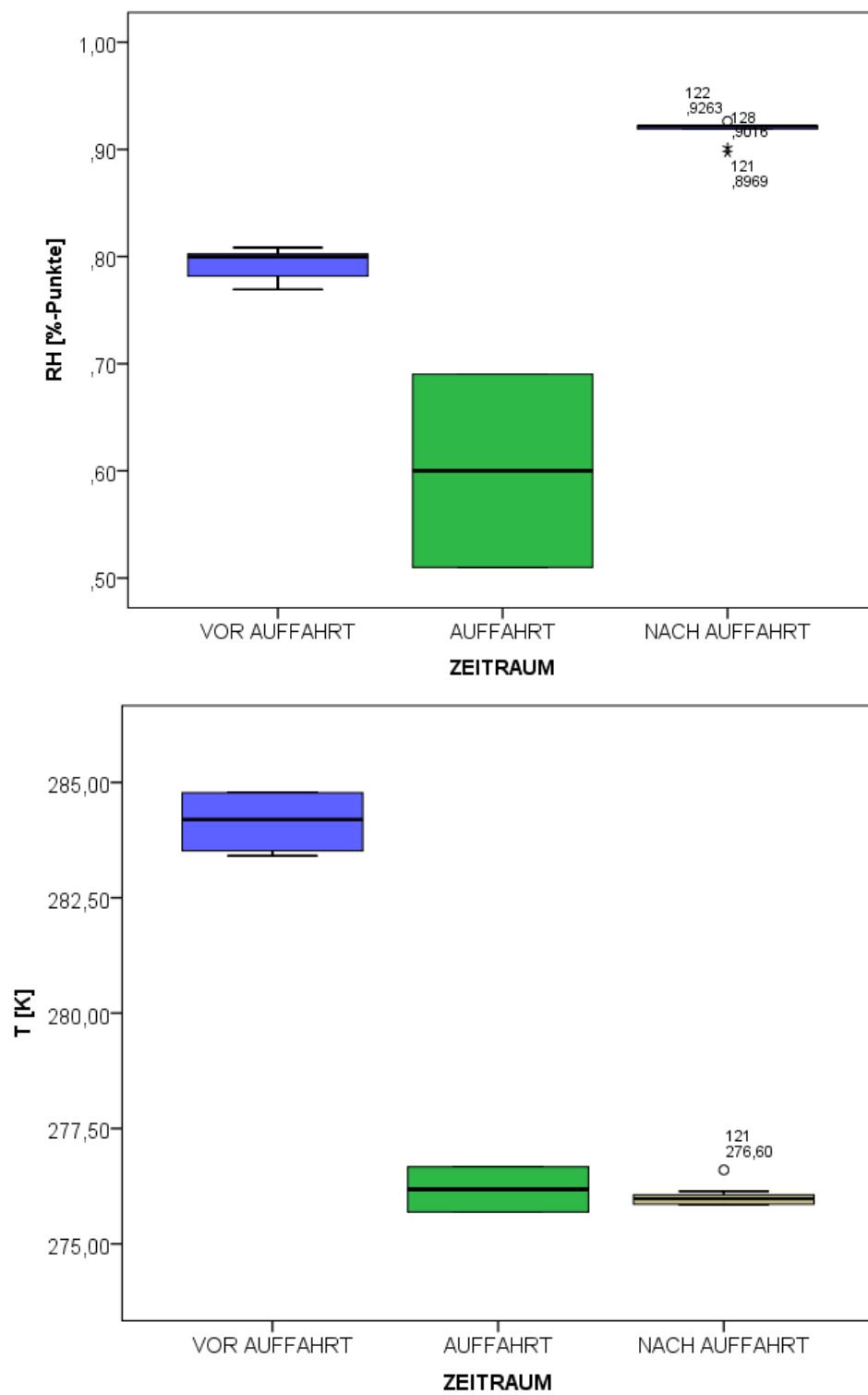


Abbildung 27 Auffahrt 3 - Graphische Darstellung der Veränderungen der Lungenfunktion mittels Boxplot

Eine statistische Analyse der Lungenfunktionswerte nach Friedman erbrachte keine signifikanten Werte.

Obwohl sich auch hier bei der deskriptiven Analyse der Bodenwetterparameter im Vergleich zu den Höhenparametern deutliche Unterschiede ergeben.



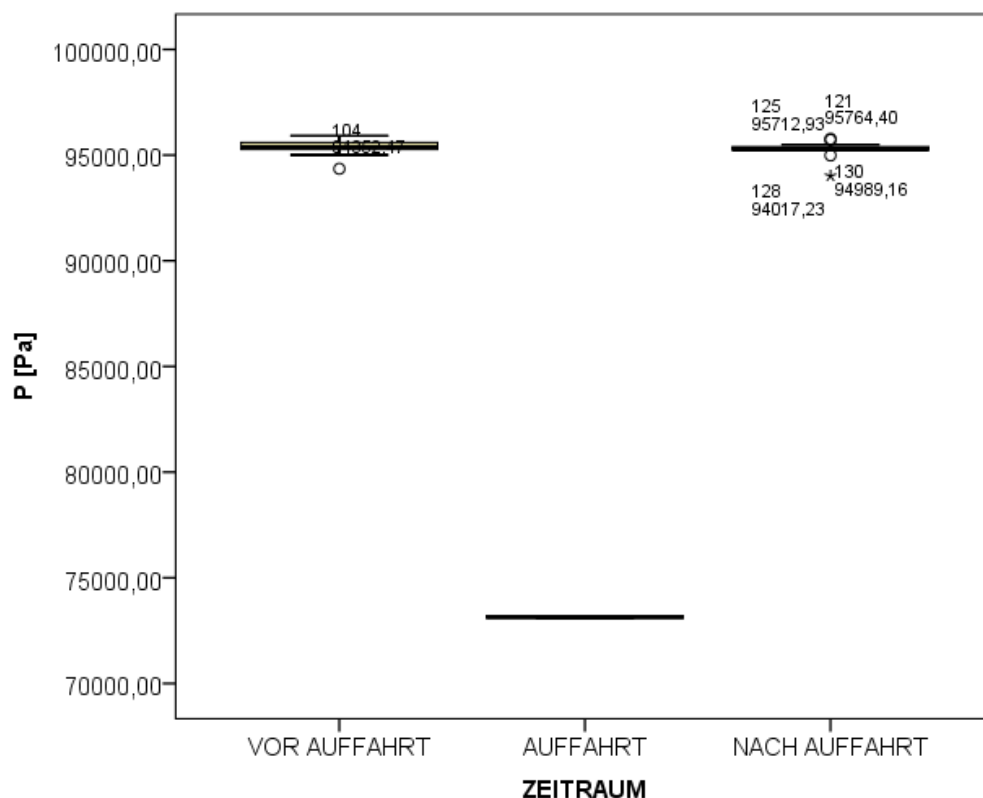


Abbildung 28 Auffahrt 3 - Graphische Darstellung der Veränderung der Wetterparameter mittels Boxplot

Deskriptive Analyse		RH [%-Punkte]	P [Pa]	T [K]
7d vor Auffahrt	N	12	12	12
	Mittelwert	0,79	95366,98	284,15
	Median	0,80	95374,23	284,20
	Standardabweichung	0,01	419,21	0,65
	1.Quartil	0,78	95247,52	283,52
	3.Quartil	0,80	95676,59	284,78
	Minimum	0,77	94352,47	283,41
	Maximum	0,81	95919,41	284,79
Auffahrt	N	12	12	12
	Mittelwert	0,60	73146,91	276,18
	Median	0,60	73146,91	276,18
	Standardabweichung	0,09	62,78	0,51
	1.Quartil	0,51	73086,81	276,67
	3.Quartil	0,69	73207,02	276,67
	Minimum	0,51	73086,81	275,69
	Maximum	0,69	73207,02	276,67
7d nach Auffahrt	N	12	12	12
	Mittelwert	0,92	95238,21	276,01
	Median	0,92	95277,51	275,97
	Standardabweichung	0,01	440,28	0,20
	1.Quartil	0,92	95226,64	275,85
	3.Quartil	0,92	95444,39	276,08
	Minimum	0,90	94017,23	275,85
	Maximum	0,93	95764,40	276,60

Tabelle 21 Auffahrt 3 - Deskriptive Analyse Relative Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K]

Im Vergleich der erfassten Bodenwetterparameter zu den Höhenparametern ergab sich im Mittel bei der relativen Luftfeuchtigkeit ein Abfall um 0,19 %-Punkte (~31,67%), beim Luftdruck ein Abfall um 22220,07 Pa (~30,38%) und bei der Temperatur einen Abfall um 7,97 K (~2,89%).

6.3.4 AUFFAHRT 4 – TIEF-DRUCK-AUFFAHRT IM HERBST

Diese Auffahrt fand ebenfalls an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im November statt, während über dem Großraum München ein Tiefdruck-Gebiet herrschte. An der Auffahrt konnten insgesamt 12 Probanden teilnehmen.

Im Vergleich der Lungenfunktionswerte vor der Auffahrt zu den Werten nach der Auffahrt ergeben sich fast konstante Werte.

Deskriptive Analyse		PEF [l/min]	FEV 1 [l]
7d vor Auffahrt	N	12	12
	Mittelwert	238,94	1,53
	Median	223,75	1,38
	Standardabweichung	87,75	0,62
	1.Quartil	156,52	1,00
	3.Quartil	301,16	1,98
	Minimum	146,71	0,75
	Maximum	390,79	2,68
Auffahrt	N	12	12
	Mittelwert	260,65	1,67
	Median	232,20	1,49
	Standardabweichung	88,95	0,57
	1.Quartil	189,45	1,25
	3.Quartil	357,75	2,17
	Minimum	136,80	1,14
	Maximum	390,00	2,82
7d nach Auffahrt	N	12	12
	Mittelwert	238,95	1,53
	Median	226,60	1,43
	Standardabweichung	88,77	0,62
	1.Quartil	163,12	1,05
	3.Quartil	289,80	2,02
	Minimum	144,00	0,80
	Maximum	397,25	2,73

Tabelle 22 Auffahrt 4 - Deskriptive Analyse PEF [l/min] und FEV 1 [l]

Bezieht man allerdings die erfassten Lungenfunktionswerte auf der UFS mit ein, sind v. a. beim Vergleich der Mittelwerte sowohl beim PEF, als auch bei der FEV 1 deutlich verbesserte Werte zu erkennen.

Es ergibt sich eine Steigerung des PEF um 21,71 l/min ($\approx 9,09\%$) und der FEV 1 um 0,14 l ($\approx 9,15\%$). Für die FEV 1 konnte bei der Auswertung nach Friedman ein signifikanter Wert von $p < 0,05$ festgestellt werden.

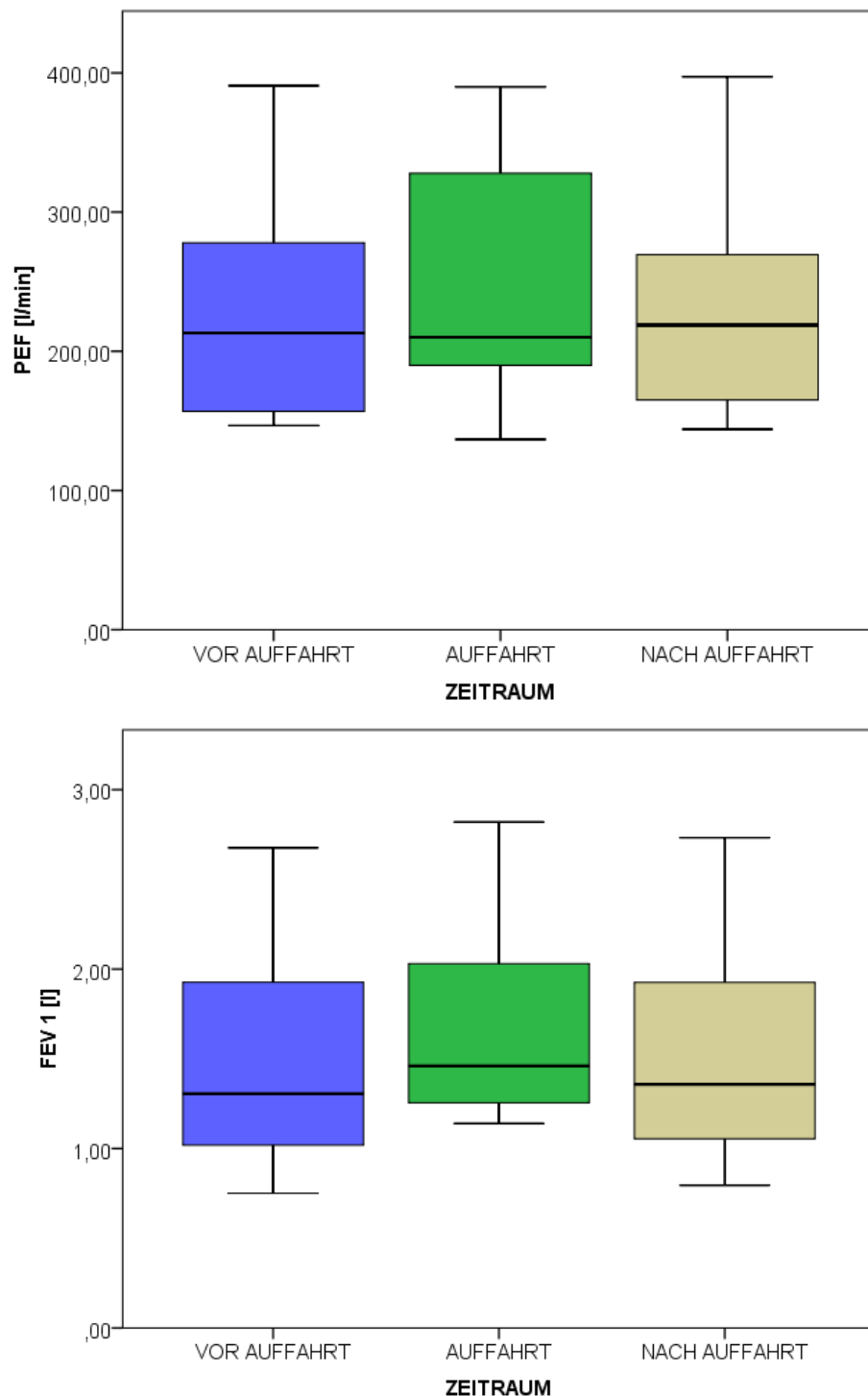


Abbildung 29 Auffahrt 4 - Graphische Darstellung der Veränderungen der Lungenfunktion mittels Boxplot

Bei der Analyse der Wetterparameter ergibt sich eine ähnliche Konstellation wie bei der zweiten Auffahrt.

	Auffahrt 2		Auffahrt 4	
Mittelwerte	Vor Auffahrt	Auffahrt	Vor Auffahrt	Auffahrt
RH [%-Punkte]	0,80	0,87	0,90	0,97
P [Pa]	95018,95	73513,49	94778,26	71994,34
T [K]	289,57	274,49	275,33	264,22

Tabelle 23 Vergleich der absoluten Werte der Relativen Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K] bei Auffahrt 2 und 4

Es zeigt sich im Mittel eine Steigerung der der relativen Luftfeuchtigkeit um 0,07 %-Punkte ($\approx 7,78\%$), ein Abfall des Luftdrucks um 22783,92 Pa ($\approx 31,65\%$) und ein Abfall der Temperatur um 11,11 K ($\approx 4,02\%$).

Deskriptive Analyse		RH [%-Punkte]	P [Pa]	T [K]
7d vor Auffahrt	N	12	12	12
	Mittelwert	0,90	94778,26	275,33
	Median	0,90	94816,19	274,98
	Standardabweichung	0,01	469,17	0,72
	1.Quartil	0,89	94666,96	274,95
	3.Quartil	0,91	95175,32	276,12
	Minimum	0,88	93508,86	274,13
	Maximum	0,94	95211,32	276,20
Auffahrt	N	12	12	12
	Mittelwert	0,97	71994,34	264,22
	Median	0,96	71715,56	261,52
	Standardabweichung	0,01	668,56	3,80
	1.Quartil	0,95	71590,57	265,93
	3.Quartil	1,00	71921,19	265,93
	Minimum	0,95	71590,57	259,87
	Maximum	1,00	73333,51	270,58
7d nach Auffahrt	N	12	12	12
	Mittelwert	0,88	94514,93	271,36
	Median	0,88	94238,12	270,26
	Standardabweichung	0,01	987,97	1,99
	1.Quartil	0,87	94031,62	270,24
	3.Quartil	0,90	94693,25	271,49
	Minimum	0,86	92997,19	269,30
	Maximum	0,92	96289,96	275,14

Tabelle 24 Auffahrt 4 - Deskriptive Analyse Relative Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K]

6.3.5 AUFFAHRT 5 - WINTERAUFFAHRT

Die geplante Auffahrt während der Wintermonate fand am 12.01.2011 und 13.01.2011 statt. 11 Probanden nahmen daran teil.

Obwohl eine absolute Verbesserung der Lungenfunktionswerte vor zu nach der Auffahrt zu beobachten ist – der PEF verbesserte sich im Mittel um 5,07 l/min ($\approx 1,39\%$), die FEV 1 um 0,03 l ($\approx 1,82\%$) – konnte bei diesen Werten kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

Deskriptive Analyse		PEF [l/min]	FEV 1 [l]
7d vor Auffahrt	N	11	11
	Mittelwert	262,31	1,65
	Median	226,50	1,55
	Standardabweichung	122,55	0,74
	1.Quartil	149,29	0,96
	3.Quartil	366,42	2,20
	Minimum	146,86	0,72
	Maximum	491,38	2,89
Auffahrt	N	11	11
	Mittelwert	297,49	1,86
	Median	256,20	1,59
	Standardabweichung	123,61	0,88
	1.Quartil	196,80	1,19
	3.Quartil	447,60	2,33
	Minimum	149,40	0,78
	Maximum	526,20	3,50
7d nach Auffahrt	N	11	11
	Mittelwert	267,38	1,68
	Median	228,14	1,59
	Standardabweichung	119,40	0,69
	1.Quartil	166,29	1,05
	3.Quartil	377,17	2,28
	Minimum	154,75	0,75
	Maximum	503,13	2,71

Tabelle 25 Auffahrt 5 - Deskriptive Analyse PEF [l/min] und FEV 1 [l]

Der Vergleich der „Boden“- zu den „Höhenwerten“ ergibt in der deskriptiven und statistischen Analyse einen signifikanten Unterschied.

Der PEF steigt im Mittel um 35,18 l/min ($\approx 13,41\%$), die FEV 1 um 0,21 l ($\approx 12,72\%$).

Die statistische Analyse nach Friedman ergibt für die Messungen „Vor Auffahrt vs. Auffahrt“ für den PEF einen p-Wert von 0,02, für die FEV 1 einen p-Wert von 0,06.

Die weiterführende Analyse nach Wilcoxon ist in folgender Tabelle dargestellt:

Wilcoxon-Test		PEF [l/min]	FEV 1 [l]
7d vor Auffahrt vs. Auffahrt	p-Wert	0,02	0,05
7d vor Auffahrt vs. 7d nach Auffahrt	p-Wert	0,09	0,66
Auffahrt vs. 7d nach Auffahrt	p-Wert	0,03	0,13

Tabelle 26 Auffahrt 5 – Wilcoxon Test

Bei der Analyse der Wetterparameter zeigt sich im Mittel eine Steigerung der relativen Luftfeuchtigkeit um 0,01 %-Punkte ($\approx 1,07\%$), ein Abfall des Luftdrucks um 21161,5 Pa ($\approx 28,92\%$) und ein Abfall der Temperatur um 6,7 K ($\approx 2,50\%$).

Deskriptive Analyse		RH [%-Punkte]	P [Pa]	T [K]
7d vor Auffahrt	N	11	11	11
	Mittelwert	0,93	94342,96	274,77
	Median	0,93	95156,10	274,52
	Standardabweichung	0,02	1817,79	0,95
	1.Quartil	0,91	94219,17	273,85
	3.Quartil	0,95	95366,58	275,72
	Minimum	0,88	90548,05	273,49
	Maximum	0,96	95514,71	276,29
Auffahrt	N	11	11	11
	Mittelwert	0,94	73181,46	268,07
	Median	0,95	73133,04	266,89
	Standardabweichung	0,07	178,45	2,25
	1.Quartil	0,72	73133,04	270,58
	3.Quartil	0,97	73333,51	270,58
	Minimum	0,72	72711,73	266,04
	Maximum	0,97	73333,51	270,58
7d nach Auffahrt	N	11	11	11
	Mittelwert	0,88	95727,18	275,68
	Median	0,88	96169,10	275,72
	Standardabweichung	0,02	1352,99	0,71
	1.Quartil	0,87	95982,85	275,03
	3.Quartil	0,88	96259,74	276,29
	Minimum	0,85	91597,70	274,73
	Maximum	0,94	96541,27	276,53

Tabelle 27 Auffahrt 5 - Deskriptive Analyse Relative Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K]

Auch bei dieser Auffahrt sind signifikante Veränderungen der Lungenfunktion zu erkennen, wenn ein Anstieg der relativen Luftfeuchtigkeit und ein Abfall von Temperatur und Luftdruck beim Aufenthalt in der Höhe zu beobachten ist.

	Auffahrt 2		Auffahrt 4		Auffahrt 5	
Mittelwerte	Vor Auffahrt	Auffahrt	Vor Auffahrt	Auffahrt	Vor Auffahrt	Auffahrt
RH [%]	0,80	0,87	0,90	0,97	0,93	0,94
P [Pa]	95018,95	73513,49	94778,26	71994,34	94342,96	73181,46
T [K]	289,57	274,49	275,33	264,22	274,77	268,07
PEF [l/min]	226,95	282,04	238,94	260,65	262,31	297,49
FEV 1 [l]	1,40	1,56	1,53	1,67	1,65	1,86

Tabelle 28 Vergleich der absoluten Werte der Relativen Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K], sowie der Lungenfunktionsparameter PEF [l/min] und FEV 1 [l] bei Auffahrt 2, 4 und 5

Es ist zu erkennen, dass bei ähnlichen Wetterverhältnissen, vergleichbare Ergebnisse bei den Lungenfunktionsmessungen zu beobachten sind.

6.3.6 AUFFAHRT 6 – HOCH-DRUCK-AUFFAHRT IM FRÜHJAHR

Diese Auffahrt fand am 11.04.2011 statt und 10 Probanden konnten daran teilnehmen.

Deskriptive Analyse		PEF [l/min]	FEV 1 [l]
7d vor Auffahrt	N	10	10
	Mittelwert	256,17	1,55
	Median	211,18	1,27
	Standardabweichung	119,95	0,73
	1.Quartil	163,68	1,00
	3.Quartil	392,94	2,41
	Minimum	137,92	0,71
	Maximum	471,00	2,69
Auffahrt	N	10	10
	Mittelwert	280,68	1,68
	Median	264,30	1,50
	Standardabweichung	83,39	0,65
	1.Quartil	213,45	1,15
	3.Quartil	315,00	2,16
	Minimum	195,60	0,90
	Maximum	478,80	2,91
7d nach Auffahrt	N	10	10
	Mittelwert	248,63	1,57
	Median	200,93	1,29
	Standardabweichung	109,19	0,70
	1.Quartil	160,60	0,99
	3.Quartil	366,47	2,35
	Minimum	156,42	0,68
	Maximum	448,50	2,62

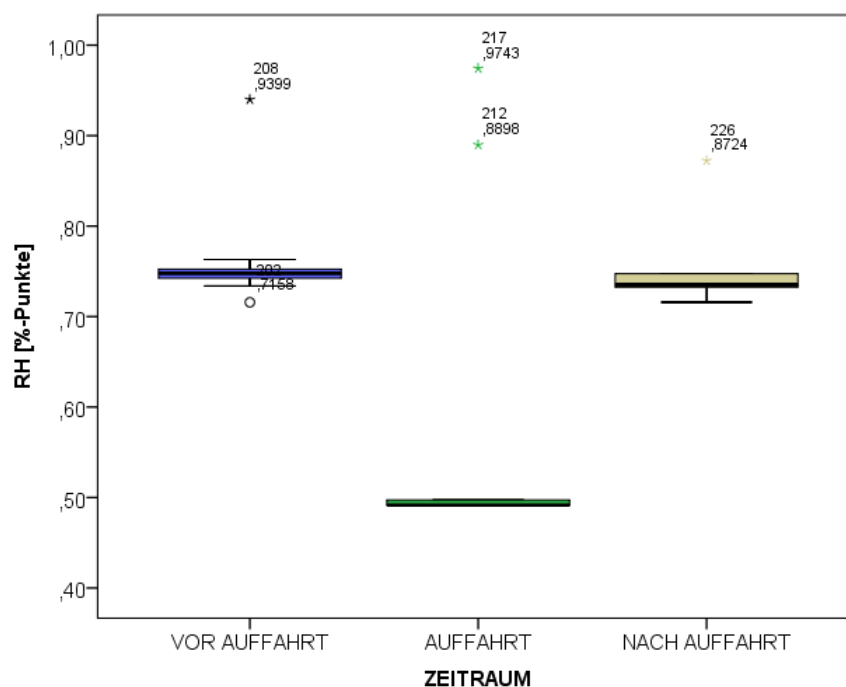
Tabelle 29 Auffahrt 6 - Deskriptive Analyse PEF [l/min] und FEV 1 [l]

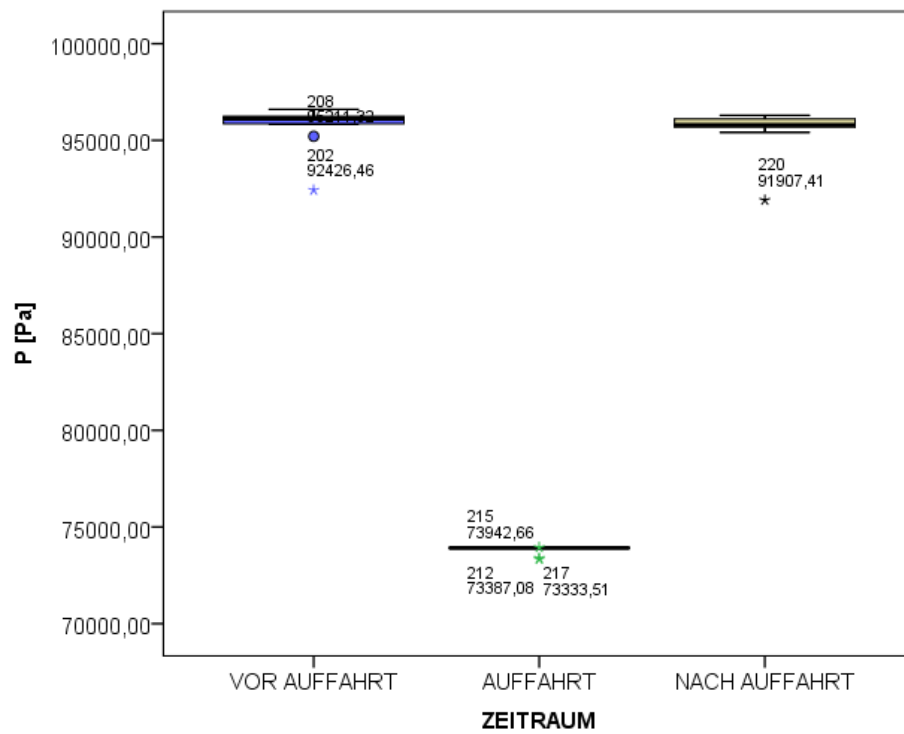
Ein Vergleich der Lungenfunktionsparameter im Zeitraum „Vor Auffahrt“ zu „Nach Auffahrt“ ergaben sich keine signifikanten Veränderungen.

Vergleicht man hingegen die Werte zu den erfassten Werten auf der UFS, zeigt sich beim PEF im Mittel eine Verbesserung um 24,51 l/min ($\approx 9,57\%$) und bei der FEV 1 um 0,13 l ($\approx 8,39\%$). Die statistische Analyse erbrachte jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Deskriptive Analyse		RH [%-Punkte]	P [Pa]	T [K]
7d vor Auffahrt	N	10	10	10
	Mittelwert	0,77	95715,76	282,15
	Median	0,75	96127,53	282,98
	Standardabweichung			
	1.Quartil	0,74	95535,45	282,53
	3.Quartil	0,76	96422,18	283,07
	Minimum	0,72	92426,46	275,55
	Maximum	0,94	96604,49	283,74
Auffahrt	N	10	10	10
	Mittelwert	0,59	73794,22	272,92
	Median	0,49	73914,13	274,10
	Standardabweichung			
	1.Quartil	0,49	73650,60	274,10
	3.Quartil	0,69	73914,13	274,10
	Minimum	0,49	73333,51	267,64
	Maximum	0,97	73942,66	274,10
7d nach Auffahrt	N	10	10	10
	Mittelwert	0,75	95444,02	277,91
	Median	0,74	95804,86	278,30
	Standardabweichung			
	1.Quartil	0,73	95547,95	277,69
	3.Quartil	0,75	96142,40	278,56
	Minimum	0,72	91907,41	275,14
	Maximum	0,87	96289,96	278,75

Tabelle 30 Auffahrt 6 - Deskriptive Analyse Relative Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K]





Bei der Analyse der Wetterparameter zeigt sich im Mittel ein Abfall der relativen Luftfeuchtigkeit um 0,18 %-Punkte ($\approx 30,5\%$), ein Abfall des Luftdrucks um 21921,54 Pa ($\approx 29,71\%$) und ein Abfall der Temperatur um 9,23 K ($\approx 3,38\%$).

6.3.7 AUFFAHRT 7 - FRÜHJAHRSAUFFAHRT

Die letzte Auffahrt für das Frühjahr fand am 28.04.2011 und 29.04.2011 statt. An dieser Auffahrt waren Werte von neun Probanden erhoben worden.

Deskriptive Analyse		RH [%-Punkte]	P [Pa]	T [K]
7d vor Auffahrt	N	8	8	8
	Mittelwert	0,71	94847,23	284,82
	Median	0,71	95221,75	284,97
	Standardabweichung	0,01	1283,53	0,56
	1.Quartil	0,69	94801,65	284,56
	3.Quartil	0,72	95393,38	285,18
	Minimum	0,69	91421,02	283,40
	Maximum	0,74	96088,72	285,32
Auffahrt	N	9	9	9
	Mittelwert	0,82	72921,45	271,52
	Median	0,82	72995,78	271,57
	Standardabweichung	0,01	122,83	0,60
	1.Quartil	0,81	72783,65	271,88
	3.Quartil	0,82	72995,78	271,88
	Minimum	0,81	72783,65	269,86
	Maximum	0,86	73100,97	271,88
7d nach Auffahrt	N	8	8	8
	Mittelwert	0,74	94572,38	281,38
	Median	0,75	94893,34	281,15
	Standardabweichung	0,02	1222,25	0,57
	1.Quartil	0,72	94497,98	281,03
	3.Quartil	0,76	95257,56	281,58
	Minimum	0,70	91294,79	280,82
	Maximum	0,76	95561,57	282,54

Tabelle 31 Auffahrt 7 - Deskriptive Analyse Relative Luftfeuchtigkeit [%], Luftdruck [Pa], Temperatur [K]

Bei der Analyse der Wetterparameter zeigt sich im Mittel ein Anstieg der relativen Luftfeuchtigkeit um 0,11 %-Punkte ($\approx 15,49\%$), ein Abfall des Luftdrucks um 21925,78 Pa ($\approx 30,07\%$) und ein Abfall der Temperatur um 13,3 K ($\approx 4,90\%$).

Deskriptive Analyse		PEF [l/min]	FEV 1 [l]
7d vor Auffahrt	N	8	8
	Mittelwert	258,73	1,60
	Median	237,71	1,45
	Standardabweichung	113,91	0,52
	1.Quartil	176,21	1,16
	3.Quartil	357,30	1,92
	Minimum	144,50	1,11
	Maximum	463,33	2,62
Auffahrt	N	9	9
	Mittelwert	285,43	1,99
	Median	229,20	1,79
	Standardabweichung	115,67	0,84
	1.Quartil	201,60	1,22
	3.Quartil	417,60	2,89
	Minimum	195,60	1,12
	Maximum	483,60	3,36
7d nach Auffahrt	N	8	8
	Mittelwert	262,80	1,56
	Median	238,86	1,35
	Standardabweichung	124,01	0,53
	1.Quartil	169,00	1,24
	3.Quartil	349,50	2,00
	Minimum	151,50	1,14
	Maximum	498,00	2,59

Tabelle 32 Auffahrt 7 - Deskriptive Analyse PEF [l/min] und FEV 1 [l]

Es zeigte sich beim Vergleich des Zeitraums „Vor Auffahrt“ zum Zeitraum „Nach Auffahrt“ annähernd gleichbleibende Lungenfunktionswerte.

Vergleicht man die im UFS generierten Werte mit den während der 7 Tagen zuvor gemessenen Werten so kann zwar eine Steigerung des PEF um 26,70 l/min ($\sim 10,32\%$) und eine Steigerung der FEV 1 um 0,39 l ($\sim 24,38\%$) bei den absoluten Mittelwerten erfasst werden. Die Analyse nach Friedman ergibt jedoch keine signifikanten Werte trotz ähnlicher Wetterkonstellationen, wie bei den Auffahrten 2,4 und 5.

Zusammenfassend bleibt zu konstatieren, dass fünf der durchgeführten sieben Auffahrten ergaben signifikante Unterschiede in FEV1 oder PEF.

6.3.8 AUSWIRKUNG DER UMGEBUNGSVERÄNDERUNG AUF DIE LUNGENFUNKTION EINEN TAG NACH EINEM KURZFRISTIGEN HÖHENAUFENTHALT

Kürzlich gewonnene Ergebnisse einer Studie zeigten, dass Veränderungen in der Windgeschwindigkeit und der Luftfeuchtigkeit mit einem Tag Abstand eine Auswirkung auf die ärztlichen Konsultationen mit sich brachten. Aus diesem Grund sollte auch hier dieser Sachverhalt kurz genauer betrachtet werden. [37]

Kurzfristige Veränderungen sind v. a. an Veränderungen des PEF zu erkennen, sodass in dieser Auswertung nur Veränderungen im PEF berücksichtigt wurden.

Es konnte keine eindeutige Systematik bzgl. einer bestimmten Wetterlage gefunden werden. Etwaige Veränderungen sind diffus über die Auffahrten verteilt.

Der deutlichste Abfall des PEF ist bei ID 101 zu erkennen. Hier zeigt sich nach der Auffahrt im Herbst ein Abfall von 406 l/min auf 288 l/min am folgenden Tag. Allerdings kann ein eindeutiger Auslöser dieses Abfalls nicht erfasst werden.

Bsp. ID 101, m, 51 Jahre, GOLD I:

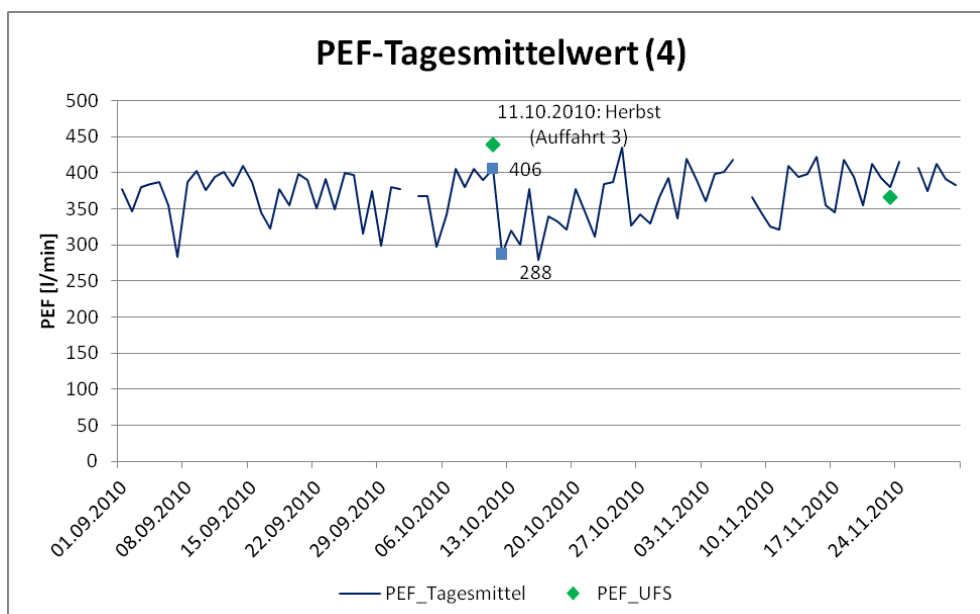


Abbildung 30 Abfall des PEF einen Tag nach der Auffahrt (Bsp.: ID 101, m, 51 Jahre, GOLD I)

7 DISKUSSION

7.1 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

7.1.1 EINFLUSS METEOROLOGISCHER STELLGRÖßEN

Wie die Recherche der Literatur gezeigt hat, haben meteorologische Stellgrößen einen deutlichen Einfluss auf die Lungenfunktion von chronisch lungenkranken Patienten. Neben den im Folgenden diskutierten Parametern Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftdruck, haben auch andere Umweltparameter, wie Sonneneinstrahlung, Windgeschwindigkeit und nicht zuletzt Staubpartikel einen ebenso signifikanten Einfluss auf die Lungenfunktion sowie das Befinden von chronisch lungenkranken Patienten. [37, 44, 46, 66]

7.1.1.1 EINFLUSS DER TEMPERATUR

Obwohl zum Einfluss der Temperatur auf die Lungenfunktion bzw. die ärztlichen Konsultationen bei vielen vorhergehenden Studien die meisten Daten vorlagen, konnte die Studie diesbezüglich keine signifikanten Ergebnisse zeigen. Viele der vorrausgehenden Studien legten als Endpunkte häufig Krankenhauseinweisungen oder Exazerbationen zu Grunde. So zeigten z. Bsp. Tseng et al. an Hand von Daten die über zehn Jahre generiert wurden, dass ein Abfall der Temperatur von 1°C mit einem Anstieg an Exazerbationen einhergeht. [30] Auch Ferrari et al. zeigten dass eine Temperaturveränderungen mit einem vermehrten ärztlichen Konsultationen korrelieren. [37] Diese Vorkommnisse könnten durch die Ergebnisse von Koskela et al. zu erklären sein. Sie postulierten eine statistisch signifikante broncho-alveoläre Konstriktion und einen resultierenden Abfall der FEV₁, wenn eine kurze Exposition der Haut, v. a. der Gesichtshaut zu kalten Temperaturen zu verzeichnen ist. [43] Ein solcher Effekt wäre dann beim Aufenthalt in der Höhe zu verzeichnen gewesen. Allerdings hielten sich die Probanden während dem Aufenthalt auf der UFS Schneesfernerhaus meist in geschlossenen Räumen auf. Ein Abfall der Lungenfunktionparameter war während der Auffahrten zur UFS Schneesfernerhaus nicht zu beobachten. Dies kann als Indiz für die These gewertet werden, dass der Kontakt zur Haut – insbesondere zur Gesichtshaut – eine broncho-pulmonale Konstriktion auslöst. Aus den bereits bestehenden Erkenntnissen, sollte daher COPD Patienten angeraten werden, eine Exposition der Gesichtshaut zu kalter Luft zu vermeiden um eventuellen Exazerbationen vorbeugend entgegenzuwirken.

Nichts desto trotz bleibt die Datenlage bzgl. des Einflusses der Temperatur auf die Lungenfunktion von chronisch kranken Patienten nicht eindeutig. Eine Verschlechterung der

Lungenfunktion konnte sowohl bei heißen, als auch bei sehr kalten Temperaturen gesehen werden, sodass es gilt, die Extreme zu meiden. [30, 36, 40, 42]

7.1.1.2 EINFLUSS DER LUFTFEUCHTIGKEIT

Es wird zwar immer wieder postuliert, dass Luftbefeuchter einen positiven Effekt auf die Exazerbationsrate bei COPD Patienten haben. [37] Die klinische Erfahrung zeigt, dass die Inhalationstherapie mit NaCl bei akuter Atemnot bei diesen Patienten eine Linderung der Symptome bringt. Unsere Ergebnisse konnten belegen, dass zumindest bei einigen Patienten tatsächlich bei hoher Luftfeuchtigkeit auch eine Verbesserung der Lungenfunktion zu verzeichnen ist. Dies ist eine sehr einfache Methode um den Patienten eine bessere Kontrolle über die Erkrankung zu geben. Allerdings bleibt weiter zu beachten, dass ein hoher Luftfeuchtigkeitsgehalt, wie z. Bsp. bei Regen, mit einer gesteigerten Atemnotsrate bei chronisch lungenkranken Patienten einhergeht. [47]

Unsere Ergebnisse zeigten anhand des Beispiels zweier Patienten, dass bei steigender Luftfeuchtigkeit auch eine Verbesserung der Lungenfunktion, v. a. des PEF, zu verzeichnen ist. Wie auch schon Leitte et al. zeigen konnten, ist dadurch ein negativer Effekt, der z. Bsp. durch eine erhöhte Staubkonzentration in der Atmosphäre entsteht, abzumildern. [44] Es kann somit ein präventiver Ansatz postuliert werden: Sind hohe Staubkonzentrationen zu erwarten, kann eine Inhalation mit Kochsalz eine mögliche Exazerbation mit einhergehender Verschlechterung der Lungenfunktion vorbeugen.

Unsere Studie konnte die zuvor gefundenen Ergebnisse von Ferrari et al. auch anhand von exakten Patientendaten bestätigen. Neben der Temperatur hat auch die vorherrschende Luftfeuchtigkeit einen signifikanten Einfluss auf die Lungenfunktion von COPD-Patienten. [37] Wie dort beschrieben ist, ist die Literatur bzgl. des Einflusses meteorologischer Stellgrößen auf COPD-Patienten bei Weitem noch nicht ausreichend um die genauen Pathomechanismen der Beobachtungen zu verstehen.

Bereits Donaldson et al. zeigten, dass Exazerbationen besonders in den Monaten zwischen November und Februar gehäuft zu verzeichnen sind. [40] Dieser Effekt wurde häufig den niedrigeren Temperaturen zu geschrieben. Allerdings sind in den Wintermonaten auch geringere Werte der Luftfeuchtigkeit zu verzeichnen, sodass etwaige Häufungen der Exazerbationen auch auf die trockenere Luft zurückzuführen sein könnten.

7.1.1.3 EINFLUSS DES LUFTDRUCKS

Ferrari et al. untersuchten die Korrelation ambulanter Arzttermine mit bestimmten Wetterphänomenen in Bayern. Sie zeigten, dass bei einer Veränderung des Oberflächendrucks um 209,55Pa ein Anstieg an ärztlichen Konsultationen zu verzeichnen war. [37] Bei einem Anstieg des Luftdrucks konnte ein Rückgang der ärztlichen Konsultationen verzeichnet werden. [46] Dementsprechend könnte man einen Abfall des PEF nach vorrangegangenen niedrigen Luftdruckwerten vermuten.

Um diesen Effekt deutlicher herauszuheben, sind die Auffahrten auf die UFS Schneeferhaus in Betracht zu ziehen. Effekte die durch einen Temperaturabfall oder auch Sauerstoffmangel zum Tragen kommen könnten, wurden durch den Studienaufbau größtenteils eliminiert. Veränderte Druckverhältnisse bestanden aber weiter.

Die Patienten waren demnach starken Druckunterschieden ausgesetzt. Einen möglichen Effekt des gesunkenen Luftdrucks hätte man demnach am Tag nach der Auffahrt erkennen können. Die detaillierte Einzelanalyse ergab zwar einige Male eine deutliche Verringerung des PEF, dies war aber keinesfalls konstant nach jeder Auffahrt zu verzeichnen. In Relation zur Masse der Auffahrten war dies auch ein vergleichsweise sehr selten vorkommendes Ereignis. Vermutlich ist daher nicht nur eine Veränderung der Luftdruckverhältnisse ausschlaggebend für die gehäufte Konsultation von ärztlicher Hilfe, wie sie Ferrari et al. gefunden haben.

Ein Zusammenspiel verschiedenster Parameter bedingt am ehesten die Verschlechterung des Gesundheitszustands dieser Patienten.

7.1.2 EINFLUSS KURZFRISTIGER HÖHENAUFENTHALTE

Die meisten Auswirkungen auf den Körper entstehen beim Aufenthalt in Höhen über 2000m ü. NN. durch den gesunkenen Luftdruck und den damit einhergehenden gesunkenen Sauerstoffpartialdruck im Gasgemisch Luft. Welche Auswirkungen genau dieser Sachverhalt hat, konnte schon in einigen Studien gezeigt werden.

Ziel dieser Studie war es die Auswirkungen der unterschiedlichen Luftzusammensetzung (↓Temperatur, ↓Luftfeuchtigkeit) auf obstruktive Probanden zu evaluieren. Aus diesem Grund erhielten die Probanden während des gesamten Aufenthalts auf der UFS Schneefernerhaus Sauerstoff über Nasenbrillen. Die Sauerstoffsättigung wurde dabei auf dem individuellen Niveau im Tal gehalten.

Die Auffahrten wurden zu bestimmten Wetterlagen durchgeführt, um bestimmte Umgebungsbedingungen vorzufinden. Um die Auffahrt mit allen Probanden durchführen zu können, waren zwei Tage nötig. Nicht immer war es möglich, exakt gleiche Bedingungen an beiden Tagen vor zu finden, sodass leichte Abweichungen entstanden.

Unabhängig von der Auffahrt jedoch, zeigt sich über alle Auffahrten hinweg, dass die Lungenfunktionswerte der Probanden bei den Messungen auf der UFS Schneefernerhaus stets besser waren, als die selbstständig durchgeführten Messungen im Zeitraum vor und nach der jeweiligen Auffahrt. Die Messung im UFS Schneefernerhaus wurde immer unter Aufsicht durchgeführt, sodass möglicherweise ein gewisser Ansporn zur besseren Mitarbeit gegeben war. Aber schon frühere Messungen konnten diesen Effekt zeigen, sodass mit hoher Wahrscheinlichkeit die veränderten Umgebungsbedingungen ausschlaggebend hierfür sind. [49]

Bei allen Auffahrten konnte eine Verbesserung der Lungenfunktionswerte auf der UFS Schneefernerhaus selbst festgestellt werden. Betrachtet man nun die Luftfeuchtigkeit, die anderen Studien nach einen Effekt auf die Lungenfunktion obstruktiver Patienten hat, stellt man fest, dass während der Auffahrten unterschiedlichste Luftfeuchtigkeitswerte auf der UFS gemessen wurden (59% während Auffahrt 6 bis hin zu 97% bei Auffahrt 4). [37, 47] Vermutlich könnte der mangelnde Effekt der Luftfeuchtigkeit auf die Lungenfunktion auf die sehr kurze Verweildauer in dieser Umgebung zurückzuführen sein. Ebenso könnte für diesen Effekt ausschlaggebend sein, dass sich die Studienteilnehmer während ihrem Aufenthalt in 2650m ü. NN. nicht draußen, sondern in den Räumen der UFS Schneefernerhaus aufhielten.

Im Einzelnen war es allerdings nicht möglich ein statistisches Rechenmodell zu erstellen, das Schwankungen in der Lungenfunktion auf eine bestimmte Wettergröße (Temperatur, Luftdruck und Luftfeuchtigkeit) zurückführen könnte. Auch sind bei ähnlichen Wetterkonstellationen unterschiedliche Auswirkungen auf die Lungenfunktion zu beobachten (vgl. Auffahrt 2,4,5). Dies wird darauf zurückzuführen sein, dass die Probandengruppen, die an den jeweiligen Auffahrten teilnahmen, nicht immer gleich zusammengesetzt waren. In nachfolgenden Studien sollte dies unbedingt berücksichtigt werden.

Ebenso könnten zukünftige Studien auch die Auswirkungen untersuchen, die durch einen längeren Aufenthalt in der Umgebung entstehen würden. Frühere Studien konnten schon zeigen, dass nach drei Tagen der Akklimatisation selbst bei COPD-Kranken eine Adaptation an die Höhenluft und eine Steigerung des PaO_2 von 51,5mmHg auf 54,5mmHg möglich ist. [57]

7.2 DISKUSSION DER DURCHFÜHRUNG/METHODIK

7.2.1 STUDIENDESIGN UND PROBANDENKOHORTE

Als Grundlage für die Datenerhebung in der rein wissenschaftlich angelegten Studie wurde eine prospektive, kontrollierte, longitudinale Interventionsstudie verwendet.

Der Beobachtungszeitraum belief sich insgesamt auf 17 Monate (Dezember 2009 bis Mai 2011). In dieser Zeit wurden den Probanden tägliche Messungen der Lungenfunktion abverlangt, sowie eine hohe zeitliche Flexibilität um zu geeigneten Zeitpunkten Messungen auf dem Schneesfernerhaus durchführen zu können. Vermutlich gestaltete sich die Teilnahme an der Studie aufgrund des langen Beobachtungszeitraums und des hohen geforderten Aufwandes schwierig. Ebenso war wohl die fehlende finanzielle Entschädigung ein Grund für die geringe Resonanz. Dennoch konnte eine Gruppe von 17 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Die Probanden sollten täglich Lungenfunktionsmessungen zu definierten Zeitpunkten durchführen. Zu diesen wurden sie durch einen Alarm im Spirometer erinnert. Ob eine Messung durchgeführt wurde lag im Ermessen der Probanden. Somit entstanden v. a. gegen Ende des Beobachtungszeitraums einige Lücken in den Messreihen. Auch zuvor durchgeführte Studien haben gezeigt, dass in den Datenreihen immer wieder Messlücken und –fehler entstehen. [60] Um diese Fehlerquelle möglichst gering zu halten, wurden die Probanden immer wieder auf die Wichtigkeit der Messungen hingewiesen. Unter Aufsicht wurde während des gesamten Beobachtungszeitraums die Durchführung der einzelnen Messungen überprüft und korrigiert. Dennoch konnten nicht alle Fehler und Lücken verhindert werden.

Aufgrund des langen Beobachtungszeitraums und der hohen Motivation der Probanden konnten aus dieser kleinen Gruppe genügend Daten gesammelt werden um eine ausreichende Datengrundlage für die Auswertung zu bekommen (insgesamt 5.606 verwertbare Tagesmittelwerte).

Zu den Daten aus den täglichen Lungenfunktionsmessungen kamen die Messungen aus den Auffahrten auf die UFS Schneesfernerhaus.

Fünf der insgesamt sieben Auffahrten wurden schon im Vorfeld festgelegt. Die erste Auffahrt als Basisauffahrt, die vier weiteren je zu einer Jahreszeit. Dadurch konnten sowohl Probanden als auch das Studienteam planen. Die übrigen Auffahrten sollten zu bestimmten Wetterlagen stattfinden und wurden kurzfristig bekannt gegeben. Das war oft mit Abstrichen in der Teilnehmeranzahl verbunden. Hauptsächlicher Grund war hierfür privater Zeitmangel.

Obwohl die Studienleitung bemüht war, immer möglichst alle Patienten auf die UFS Schneefernerhaus zu nehmen, konnte man nicht gewährleisten, dass die einzelnen Auffahrten jeweils mit denselben Probanden durchgeführt wurden. Somit ergaben eventuell auch größere Unterschiede in der Vergleichbarkeit der gewonnenen Daten aus den Auffahrten.

Um möglichst lange auf der UFS Schneefernerhaus bleiben zu können, wurden die Auffahrten sehr früh in München begonnen und endeten ebenso erst gegen Abend. Dies waren oft sehr lange und anstrengende Tage für die ohnehin eingeschränkten Probanden.

Während der Auffahrt selbst fanden die einzelnen Messungen zu bestimmten Zeitpunkten statt, die im Vorfeld ausführlich geplant worden waren. Um eine uneingeschränkte Vergleichbarkeit zu gewährleisten wurde immer nach demselben Protokoll vorgegangen.

Die Lungenfunktionsmessungen auf der UFS Schneefernerhaus erfolgten ebenfalls erst nach einer gewissen Zeit des Aufenthalts (ca. 2 Stunden).

Allerdings war der Aufenthalt auf der UFS Schneefernerhaus auf 3 Stunden begrenzt um die Anstrengungen für die Probanden in Grenzen zu halten, daher war gutes zeitliches Management gefordert.

Eine Adaption an die veränderten Gegebenheiten konnte demnach in dieser kurzen Zeitspanne nicht erfolgen. Weitere Messungen wären diesbezüglich in der Zukunft nötig, die einen längeren Aufenthalt in der Höhe zur Voraussetzung hätten.

7.2.2 ZIELPARAMETER FEV1 UND PEF

Im Wesentlichen wurde um die Lungenfunktion der Probanden beurteilen zu können, sowohl für den Langzeit- als auch für den kurzfristigen Verlauf die Einsekundenkapazität (FEV1) und der Spitzenfluss (PEF) verwendet.

Die FEV1 als dynamischer Messwert gilt als wichtigster Lungenfunktionsparameter, sowohl in der Diagnostik, als auch bei der Verlaufsbeurteilung der COPD. Anhand der Verringerung der FEV1 binnen eines Jahres kann zum Beispiel auf die Progression der COPD geschlossen werden. Ebenso gilt eine Verbesserung, bzw. Stabilisierung der FEV1 auf einem bestimmten Niveau als Hinweis für die Konstanz der Erkrankung. Umgekehrt allerdings kann aus der FEV1 kein Rückschluss auf die Klinik des Patienten, wie mögliche Exazerbationen, Atemnot oder Lebensqualität geschlossen werden, weshalb immer eine klinische Evaluation der Patienten notwendig ist. [67]

Auch der PEF (entspricht der maximal erreichbaren Atemstromstärke bei forcierter Expiration) korreliert gut mit dem Schweregrad der obstruktiven Ventilationsstörung. [62]

Sowohl PEF, als auch FEV1 sind beide sehr stark von der Mitarbeit der Patienten abhängig und bedürfen immer der vollen Ausatmung des Patienten. Hinzu kommt, dass der FEV1 zusätzlich noch von der Tiefe der Einatmung beeinflusst wird. Da die Lungenfunktionsmessungen der Studienteilnehmer mittels eines tragbaren Geräts durchgeführt wurden, sind die daraus resultierenden Ergebnisse von deren Mitarbeit abhängig. Die Probanden wurden ausführlich in die korrekte Bedienung des Geräts eingewiesen und während des gesamten Beobachtungszeitraums immer wieder angeleitet. Um trotzdem eine ausreichende Validität über die Güte der Messwerte gewährleisten zu können wurde in der Auswertung eine Plausibilitätsprüfung durchgeführt ($FVC > FEV_1$). Werte die dieser nicht genügten, wurden aus der Auswertung herausgenommen. [60]

Die Lungenfunktionsdiagnostik auf dem UFS hingegen wurde mittels eines Bodyplethysmographen durchgeführt. Hier war die Überwachung der Durchführung durch eine geschulte Mitarbeiterin gewährleistet. Alle Werte die auf der UFS Schneefernerhaus damit generiert wurden sind somit exakt untereinander vergleichbar. Jeweils bei Ein- und Abschlussuntersuchung wurde ein neueres Modell eines Bodyplethysmographen verwendet. Die Ergebnisse der Studie stützen sich v.a. auf den Vergleich der Zeiträume vor und nach einem Höhengaufenthalt. Diese Messungen wurden immer mit dem gleichen Gerät der Probanden durchgeführt und sind somit sehr gut vergleichbar.

7.2.3 STATISTISCHE AUFARBEITUNG

Nach Absprache mit dem IBE zeigte sich am sinnvollsten die statistische Analyse des Langzeitverlaufs der Lungenfunktionsparameter mittels deskriptiver Analyse durch Loess-Kurven durchzuführen. In anderen Studien wurde als Parameter die Exazerbationsrate bzw. die Häufigkeit der Arztkontakte verwendet. [30, 37] Dies lässt jedoch keinen genauen Rückschluss auf die eigentliche Lungenfunktion, sondern nur auf das Befinden der Patienten zu. Die Studie sollte die Korrelation der Lungenfunktion mit Wetterparametern darstellen, sodass letztendlich die deskriptive Analyse mittels LOESS-Kurven am aussagekräftigsten war. Auch Hondula et al. verwendeten LOESS-Kurven um den Einfluss von Wetter darzustellen. [68]

8 AUSBLICK

Exazerbationen stellen weiterhin eine hohe Belastung für die Patienten dar und sind häufig mit einer rapiden Verschlechterung des Allgemeinzustands vergesellschaftet. Aus den gewonnenen Forschungsdaten hat man daher versucht zunächst einen Fragebogen zu entwickeln, der mögliche Exazerbationen vorbeugen soll. Es könnten dann dementsprechende Vorkehrungen im Sinne einer besseren Symptomkontrolle getroffen werden. Leidy et al. konnten mit der Kombination der Fragebögen EXACT (“Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool”) und RS (“Respiratory Symptom”) – kurz E-RS – eine Methode entwickeln die schwere respiratorischer Symptome abzuschätzen. [69] Diese Art Warnsystem macht es möglich die Häufigkeit der Exazerbationen, sowie deren Dauer zu verkürzen und die Schwere der Symptome abzumildern. Eine Signifikanz der Ergebnisse konnte jedoch nicht erzielt werden. [70]

Sowohl die Ergebnisse der Studie, als auch die bisherige Literatur zeigen, dass meteorologische Faktoren einen Einfluss auf den Gesundheitszustand von COPD-Patienten haben. Insbesondere konnte der Einfluss von Luftfeuchtigkeit, als auch des Luftdrucks gezeigt werden. Diese Erkenntnisse gilt es nun in die Praxis umzusetzen und ein Frühwarnsystem für diese Art von Umwelteinflüssen zu entwickeln. Ein Versuch wurde von Hondula et al. unternommen. [68] Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass eine sehr enge geographische, als auch saisonale Abhängigkeit zu beachten ist. Die Entwicklung eines allgemeinen Modells, das europaweit gültig wäre, ist demnach fast nicht möglich. Auch die klinische Umsetzung des Models bleibt noch offen.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass meteorologische Stellgrößen einen nicht von der Hand zu weisenden Einfluss auf die Lungenfunktion chronisch obstruktiver Patienten haben. Es besteht jedoch ein großer inter- und intra-individueller Unterschied der Auswirkungen. In Zukunft werden diesbezüglich weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen nötig sein, um eine klinisch umsetzbare System zu entwickeln bestimmten Wetterkonstellationen präventiv entgegenzuwirken.

Um den Höheneinfluss bei konstanter Oxygenierung spezifischer beurteilen zu können, sollten Versuchsreihen durchgeführt werden, die einen längeren Höhengedächtnis implizieren. Vielleicht kann dadurch eine Kurz-Rehabilitation für chronisch-obstruktive Patienten entwickelt werden.

9 LITERATURVERZEICHNIS

1. WHO. *Chronic respiratory diseases*. 2012 [cited 2012 02.12.]; Available from: <http://www.who.int/respiratory/en/>.
2. http://www.who.int/respiratory/about_topic/en/index.html, *About chronic respiratory diseases*. 2012.
3. WHO. *COPD - Definition*. 2012 [cited 2012 02.12.]; Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/definition/en/index.html>.
4. J. Vestbo, A.S.B., *Standards for the Diagnosis and Managment of Patients with COPD, Epidemiology, risk factors and natural history*, E.R.S. American Thoracic Society, Editor. 2004.
5. Herold, G., *Innere Medizin - 2010 - Chronische Obstruktive Lungenkrankheit (COPD [J44.99] und Chronische Bronchitis*.
6. Mannino, D.M., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000*. MMWR Surveill Summ, 2002. 51(6): p. 1-16.
7. C. Vogelmeier, R.B., C.P. Criée, A. Gillissen, P. Kardos, D. Köhler, H. Magnussen, H. Morr, D. Nowak, D. Pfeiffer-Kascha, W. Petro, K. Rabe, K. Schultz, H. Sitter, H. Teschler, T. Welte, R. Wettengel, H. Worth. *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)*. 2007 [cited 2012 02.12.]; Available from: <http://www.atemwegsliga.de/copd.html>.
8. Konietzko N, F.H. and *Weißbuch Lunge 2000*. Stuttgart-New York: Thieme.
9. Geldmacher, H., et al., *[The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study]*. Dtsch Med Wochenschr, 2008. 133(50): p. 2609-14.
10. Vestbo, J., et al., *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. 9: p. 9.
11. Mannino, D.M. and A.S. Buist, *Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends*. Lancet, 2007. 370(9589): p. 765-73.
12. Chapman, K.R., et al., *Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J, 2006. 27(1): p. 188-207.
13. Nowak, D., et al., *[Cost-of-illness Study for the Treatment of COPD in Germany]*. Pneumologie, 2004. 58(12): p. 837-44.
14. Agusti, A. and P.J. Barnes, *Update in chronic obstructive pulmonary disease 2011*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. 185(11): p. 1171-6.
15. Rahaghi, F.F., et al., *The prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency among patients found to have airflow obstruction*. Copd, 2012. 9(4): p. 352-8.
16. Soler Artigas, M., et al., *Effect of five genetic variants associated with lung function on the risk of chronic obstructive lung disease, and their joint effects on lung function*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. 184(7): p. 786-95.
17. Decramer, M., W. Janssens, and M. Miravittles, *Chronic obstructive pulmonary disease*. Lancet, 2012. 379(9823): p. 1341-51.
18. Eisner, M.D., et al., *An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. 182(5): p. 693-718.
19. Svanes, C., et al., *Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax, 2010. 65(1): p. 14-20.
20. Disease, G.I.f.C.O.L., *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2010)*. 2010.
21. Germany, N.G.C. *COPD-Deeper*. [cited 2012 29.11.]; Available from: <http://www.copdeeper.de>.
22. Barnes, P.J. and T.T. Hansel, *Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease*. Lancet, 2004. 364(9438): p. 985-96.

23. Celli, B.R. and W. MacNee, *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper*. Eur Respir J, 2004. 23(6): p. 932-46.
24. Halpin, D.M., et al., *Exacerbation frequency and course of COPD*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2012. 7: p. 653-61.
25. Bozinovski, S., et al., *Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. 177(3): p. 269-78.
26. Vestbo, J., et al., *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. 187(4): p. 347-65.
27. Gruffydd-Jones, K., *GOLD guidelines 2011: what are the implications for primary care?* Prim Care Respir J, 2012. 21(4): p. 437-41.
28. *COPD Assessment Test (CAT)*. <http://www.catestonline.org>. 25.10.2014.
29. Glaab, T., et al., *Guideline-based survey of outpatient COPD management by pulmonary specialists in Germany*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2012. 7: p. 101-8.
30. Tseng, C.M., et al., *The effect of cold temperature on increased exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study*. PLoS One, 2013. 8(3): p. e57066.
31. Jenkins, C.R., et al., *Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study*. Eur Respir J, 2012. 39(1): p. 38-45.
32. Wedzicha, J.A. and T.A. Seemungal, *COPD exacerbations: defining their cause and prevention*. Lancet, 2007. 370(9589): p. 786-96.
33. Gordon, C.J., *Role of environmental stress in the physiological response to chemical toxicants*. Environ Res, 2003. 92(1): p. 1-7.
34. Holland, W.W., C.C. Spicer, and J.M. Wilson, *Influence of the weather on respiratory and heart disease*. Lancet, 1961. 2(7198): p. 338-41.
35. Liang, W.M., W.P. Liu, and H.W. Kuo, *Diurnal temperature range and emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan*. Int J Biometeorol, 2009. 53(1): p. 17-23.
36. Ballester, F., P. Michelozzi, and C. Iniguez, *Weather, climate, and public health*. J Epidemiol Community Health, 2003. 57(10): p. 759-60.
37. Ferrari, U., et al., *Influence of air pressure, humidity, solar radiation, temperature, and wind speed on ambulatory visits due to chronic obstructive pulmonary disease in Bavaria, Germany*. Int J Biometeorol, 2012. 56(1): p. 137-43.
38. Donaldson, G.C., J.J. Goldring, and J.A. Wedzicha, *Influence of season on exacerbation characteristics in patients with COPD*. Chest, 2012. 141(1): p. 94-100.
39. Chen, X., et al., *Research on meteorological conditions and their related diseases in Hefei, China*. Ann N Y Acad Sci, 2008. 1140: p. 86-90.
40. Donaldson, G.C., et al., *Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J, 1999. 13(4): p. 844-9.
41. Analitis, A., et al., *Effects of cold weather on mortality: results from 15 European cities within the PHEWE project*. Am J Epidemiol, 2008. 168(12): p. 1397-408.
42. Michelozzi, P., et al., *High temperature and hospitalizations for cardiovascular and respiratory causes in 12 European cities*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. 179(5): p. 383-9.
43. Koskela, H.O., A.K. Koskela, and H.O. Tukiainen, *Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms*. Chest, 1996. 110(3): p. 632-6.
44. Leitte, A.M., et al., *Respiratory health, effects of ambient air pollution and its modification by air humidity in Drobeta-Turnu Severin, Romania*. Sci Total Environ, 2009. 407(13): p. 4004-11.
45. Mireku, N., et al., *Changes in weather and the effects on pediatric asthma exacerbations*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2009. 103(3): p. 220-4.
46. Wanka, E.R., et al., *Weather and air pollutants have an impact on patients with respiratory diseases and breathing difficulties in Munich, Germany*. Int J Biometeorol, 2014. 58(2): p. 249-62.

47. Mann, M., et al., *The influence of spring and summer New England meteorologic conditions on the respiratory status of patients with chronic lung disease*. Chest, 1993. 103(5): p. 1369-74.
48. Bakerly, N.D., et al., *The effect of COPD health forecasting on hospitalisation and health care utilisation in patients with mild-to-moderate COPD*. Chron Respir Dis, 2011. 8(1): p. 5-9.
49. Cogo, A., R. Fischer, and R. Schoene, *Respiratory diseases and high altitude*. High Alt Med Biol, 2004. 5(4): p. 435-44.
50. Peacock, A.J. and P.L. Jones, *Gas exchange at extreme altitude: results from the British 40th Anniversary Everest Expedition*. Eur Respir J, 1997. 10(7): p. 1439-44.
51. Sutton, J.R., et al., *Operation Everest II: oxygen transport during exercise at extreme simulated altitude*. J Appl Physiol (1985), 1988. 64(4): p. 1309-21.
52. Cogo, A., *The lung at high altitude*. Multidiscip Respir Med, 2011. 6(1): p. 14-5.
53. Bartsch, P. and B. Saltin, *General introduction to altitude adaptation and mountain sickness*. Scand J Med Sci Sports, 2008. 18 Suppl 1: p. 1-10.
54. Schoene, R.B., *Illnesses at high altitude*. Chest, 2008. 134(2): p. 402-16.
55. Hackett, P.H. and R.C. Roach, *High-altitude illness*. N Engl J Med, 2001. 345(2): p. 107-14.
56. Matthys, H., et al., *[Cardiopulmonary loading of aircraft passengers with obstructive ventilatory disorders]*. Schweiz Med Wochenschr, 1974. 104(49): p. 1786-9.
57. Graham, W.G. and C.S. Houston, *Short-term adaptation to moderate altitude. Patients with chronic obstructive pulmonary disease*. JAMA, 1978. 240(14): p. 1491-4.
58. Kramer, M.R., et al., *Rehabilitation of hypoxemic patients with COPD at low altitude at the Dead Sea, the lowest place on earth*. Chest, 1998. 113(3): p. 571-5.
59. Betriebsgesellschaft Umweltforschungsstation Schneefernerhaus GmbH. Umweltforschungsstation Schneefernerhaus - Zentrum für Höhen-, Klima- und Umweltforschung 13.04.2011]; <http://www.schneefernerhaus.de/forschungsstation.html>.
60. Wanka, E.R., *Zusammenhang zwischen meteorologischen Parametern sowie Luftschadstoffen und Variabilität der Lungenfunktion bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)*, in Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin 2006, Ludwig-Maximilian-Universität München.
61. Bösch, D. and C.-P. Criée, *Lungenfunktionsprüfung: Durchführung - Interpretation - Befundung*. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. 2009, Berlin Heidelberg: Springer.
62. C.-P. Criée, D.B., D. Heise, P. Kardos, D. Köhler, W. Leupold, H. Magnussen, W. Marek, R. Merget, H. Mitfessel, M. Rolke, S. Sorichter, H. Worth und H. Wuthe, *Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie*, D. Atemwegsliga, Editor.
63. Fachgesellschaften, A.d.W.M., *Lungenfunktionsprüfung in der Arbeitsmedizin*. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM) Lungenfunktionsprüfung in der Arbeitsmedizin. Nr. 002/013.
64. Viasys Health Care GmbH, *Gebrauchsanweisung Astma Monitor AM2, Artikel Nr. 780947, Version 1.0*. Vol. 2. 2007, Höchberg: Jaeger.
65. Fauci, A.B., Eugene; Kasper, Dennis L.; Hauser, Stephen L.; Longo, Dan L.; Jameson, J. Larry und Loscalzo, Joseph (Hrsg.): , *Harrison's Manual of Medicine*. 2009: McGraw-Hill.
66. D'Amato, G., *Effects of climatic changes and urban air pollution on the rising trends of respiratory allergy and asthma*. Multidiscip Respir Med, 2011. 6(1): p. 28-37.
67. Gillissen, A., T. Glaab, and R. Buhl, *[Clinical value of forced expiratory volume in 1 s (FEV1) in chronic obstructive pulmonary disease]*. Med Klin, 2009. 104(2): p. 119-24.
68. Hondula, D.M., et al., *A respiratory alert model for the Shenandoah Valley, Virginia, USA*. Int J Biometeorol, 2013. 57(1): p. 91-105.
69. Leidy, N.K., et al., *Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD: reliability and validity of a daily diary*. Thorax, 2014. 69(5): p. 443-9.
70. Halpin, D.M., et al., *A randomised controlled trial of the effect of automated interactive calling combined with a health risk forecast on frequency and severity of exacerbations of*

COPD assessed clinically and using EXACT PRO. Prim Care Respir J, 2011. 20(3): p. 324-31, 2 p following 331.

10 ANHANG

10.1 FRAGEBÖGEN

10.1.1 GOLD, MODIFIED MEDICAL RESEARCH COUNCIL DYSPNOEA SCALE UND COPD ASSESSMENT TEST

Ursprüngliche Schweregradeinteilung nach GOLD basierend auf der Atemwegslimitation (basierend auf dem post-bronchodilatatorischen FEV 1): [26]

- GOLD 1: leicht: $FEV\ 1/FVC < 0,7$, $FEV\ 1 \geq 80\%$ Soll
- GOLD 2: mittel: $FEV\ 1/FVC < 0,7$, $50\% \text{ Soll} \leq FEV\ 1 < 80\% \text{ Soll}$
- GOLD 3: schwer: $FEV\ 1/FVC < 0,7$, $30\% \text{ Soll} \leq FEV\ 1 < 50\% \text{ Soll}$
- GOLD 4: sehr schwer: $FEV\ 1/FVC < 0,7$, $FEV\ 1 < 30\% \text{ Soll}$

Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale (mMRC): [vgl.[27]]

- Grad 0: Atemnot habe ich nur bei erschöpfender Belastung.
- Grad 1: Ich habe leichte Atemnot beim zügigen Laufen in der Ebene oder bei leichten Anstiegen.
- Grad 2: Aufgrund der Atemnot gehe ich in der Ebene langsamer, als Personen meines Alters, oder beim Gehen muss ich anhalten, um Luft zu holen.
- Grad 3: Nach ungefähr 100m oder wenigen Minuten Gehen in der Ebene, halte ich an, um Luft zu holen.
- Grad 4: Die Luftnot ist zu groß, dass ich das Haus verlassen könnte, oder ich habe Atemnot beim An/Ausziehen.

COPD Assessment Test: [28]

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

10.1.2 FRAGEN DES WÖCHENTLICHEN TELEFONATS

Fragen des (wöchentlichen) Telefonanrufs

Patienten ID : _____

Datum: _____

- 1) Sind Sie diese Woche beim Arzt gewesen? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, wann & welcher Arzt? _____

Wenn Pneumo-/Pulmonologe, Internist oder Hausarzt, weshalb? Was wurde gemacht? Lungenfunktion durchgeführt? Rezept ausgestellt?

- 2) Rettungswagen/Notarzt gerufen? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, wann & weshalb? _____

- 3) Krankenhaus-Einweisung? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, wann, wo & weshalb? _____

- 4) Sind Neuerkrankungen aufgetreten? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, wann & welche? _____

Exazerbation bzw. Anzeichen für Infekte:

Atemnot	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	seit _____
Fieber	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	seit _____
Auswurf	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	seit _____
Färbung	<input type="checkbox"/> gelb-/grünlich	<input type="checkbox"/> weißlich	sonst _____
Husten	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	seit _____
Halsschmerzen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	seit _____

- 5) Haben Sie in der letzten Woche weitere/andere/zusätzliche Medikamente eingenommen? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, wann, welche bzw. weshalb? Antibiotika?

- 6) Leiden Sie unter zusätzlichen Krankheitssymptomen, welche nicht mit der COPD im Zusammenhang stehen? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, seit wann & welche?

- 7) Andere auffällige Sachen? Viel bewegt, oft außer Haus gewesen,...?

Aktuelle Symptome

(Test zur COPD-Erkrankungskontrolle)

1. Wann hatten Sie in der letzten Woche Atemnot? (MMRC Dyspnoe-Skala)

Atemnot beim An/Ausziehen, kann nicht aus dem Haus	kann nur 100 m oder wenige Minuten in der Ebene gehen	muss beim Gehen anhalten, um Luft zu holen	leichte Atemnot beim Laufen in der Ebene	nur bei erschöpfender Belastung
1	2	3	4	5

2. Wie oft haben Sie in der letzten Woche Ihr Notfallspray verwendet?

mindestens 3 mal/Tag	1-2 mal/Tag	2-3 mal/Woche	höchstens 1 mal/Woche	gar nicht
1	2	3	4	5

3. Wie oft hat Sie die COPD in der letzten Woche davon abgehalten, so viel in der Arbeit oder zu Hause zu tun, wie Sie wollten?

ständig	meistens	manchmal	selten	nie
1	2	3	4	5

4. Haben Sie in der letzten Woche andere körperliche Beschwerden bemerkt oder neu entwickelt?

mehr Beinödeme & neue Müdigkeit, Einschlafneigung	neue Tagesmüdigkeit, morgendliche Kopfschmerzen	neue / mehr Beinödeme / Gewichtszunahme	bekannte Beinödeme, unverändert	nein
1	2	3	4	5

5. Wie stufen Sie Ihre COPD-Erkrankung in der letzten Woche ein?

gar nicht therapiert	schlecht therapiert	mäßig gut therapiert	gut therapiert	beschwerdefrei
1	2	3	4	5

10.1.3 FRAGEN SPIROMETER



Gesundheitswetter Bayern

FRAGEN UND ANTWORTMÖGLICHKEITEN DES SPIROMETERS

Am Morgen und Abend werden Ihnen vom Spirometer die folgenden Fragen gestellt, bevor Sie Ihre Lungenfunktionsmessung durchführen können:

1. Wie ist Ihr allgemeines Befinden im Vergleich zu gestern?
 - Schlechter
 - Unverändert
 - Besser
2. Wie stufen Sie Ihre Atemnot auf einer Skala von 0 bis 5 ein?
 - 0 = keine Atemnot
 - 1 =
 - 2 =
 - 3 =
 - 4 =
 - 5 = stärkste Atemnot
3. Wie ist Ihre Atemnot im Vergleich zu gestern?
 - Schlechter
 - Unverändert
 - Besser

Am Abend werden Ihnen zusätzlich die folgenden Fragen gestellt:

4. Zeigen sich bei Ihnen Anzeichen für einen Infekt (Fieber, Auswurf, Husten, Halsschmerzen) oder eine Exazerbation?
 - Nein
 - Ja -> Bitte tragen Sie diese Anzeichen mit dem Datum von heute in Ihr Tagebuch ein!
5. Haben Sie heute zusätzliche Medikamente eingenommen?
 - Nein
 - Ja -> Bitte tragen Sie die zusätzlich eingenommenen Medikamente mit dem Datum von heute in Ihr Tagebuch ein!
6. Konnten Sie heute Ihren täglichen Gewohnheiten nachgehen?
 - Ja
 - Nein
7. Wie lange haben Sie sich heute insgesamt außerhalb von geschlossenen Räumen aufgehalten?
 - gar nicht
 - 1-2 Stunden
 - 3-4 Stunden
 - 5-6 Stunden
 - mehr als 6 Stunden

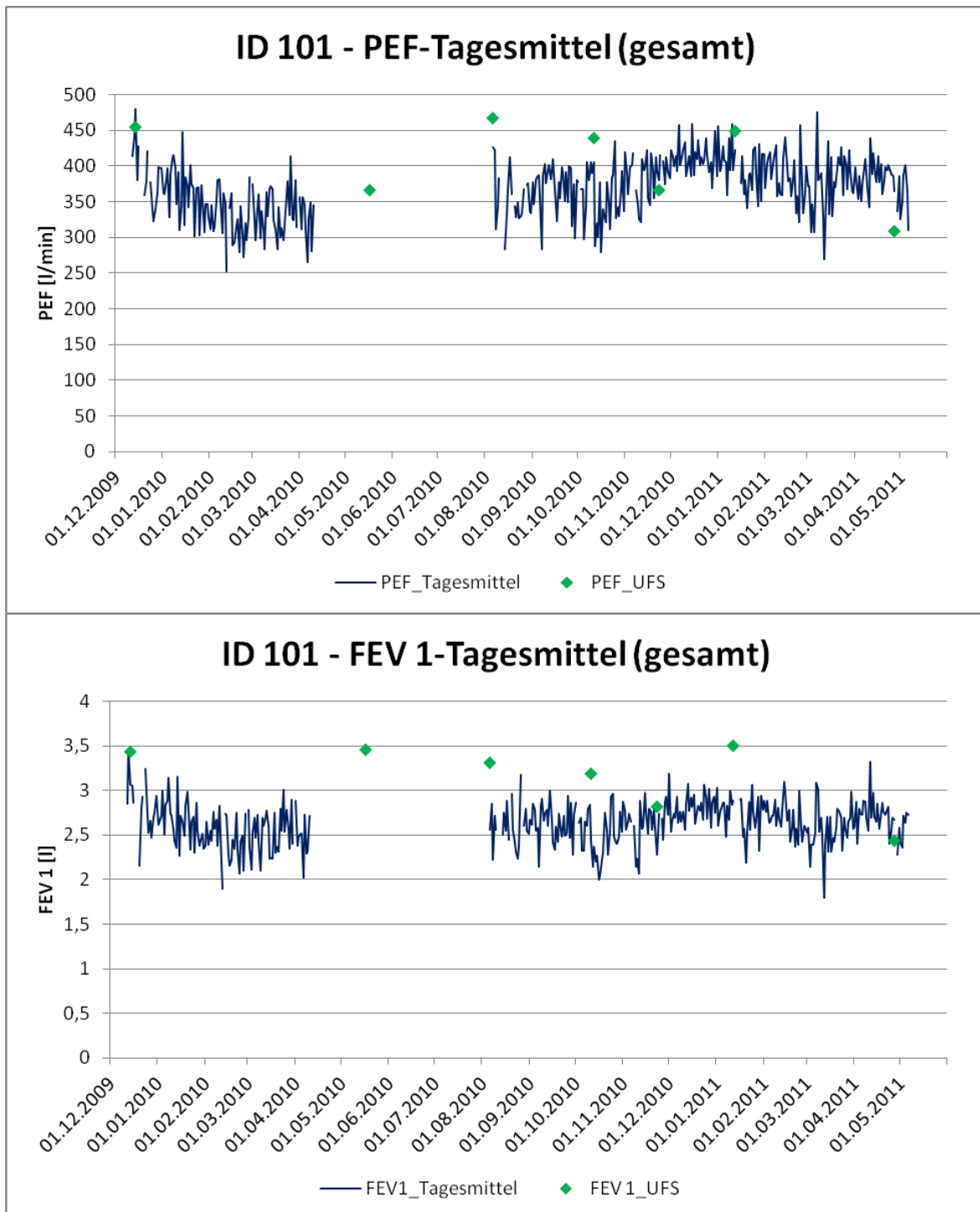
10.1.4 GESAMTE ÜBERSICHT ÜBER EINGENOMMENE MEDIKAMENTE

Schweregrad	IV - sehr schwer	III - schwer	II - mittel	I - leicht	gesamt
Salbutamol	0	0	1	1	2
Formoterol	0	2	1	0	3
Tiotropiumbromid	0	7	1	0	8
Theophyllin	0	3	1	0	4
Fenoterol+Ipratropium	0	0	1	0	1
Budesonid	0	1	0	0	1
Beclometason	0	0	1	1	2
Budesonid+Formoterol	0	3	1	0	4
Fluticason+Salmeterol	0	2	2	0	4
Prednison	0	1	1	0	2
Salbutamol	0	4	0	0	4
Prednisolon	0	1	0	0	1
Fenoterol+Ipratropium	0	1	0	0	1
Acetylcystein	0	1	0	0	1
Cineol	0	1	0	0	1
Ambroxol	0	0	1	0	1
Kochsalzlösung	0	1	0	0	1
Acetylsalicylsäure	0	2	1	0	3
Marcumar	0	1	0	0	1
Bisoprolol	0	0	1	0	1
Ramipril	0	1	0	0	1
Lisinopril	0	0	1	0	1
Verapamil	0	1	0	0	1
Amlodipin	0	1	0	0	1
Olmesartan	0	1	0	0	1
Valsartan	0	1	0	0	1
Torasemid	0	1	1	0	2
Spirololacton	0	1	0	0	1
Irbesartan+Hydrochlorothiazid	0	1	1	0	2
Valsartan+Hydrochlorothiazid	0	1	0	0	1
Ramipril+Hydrochlorthiazid	0	1	0	0	1
Atorvastatin	0	1	0	0	1
Simvastatin	0	0	2	0	2
Allopurinol	0	2	0	0	2
Ibuprofen	0	1	0	0	1
Diclofenac	0	1	0	0	1
Tilidin	0	0	1	0	1
Levothyroxin	0	1	0	0	1
Levothyroxin + Kaliumjodid	0	1	1	0	2
Mirtazapin	0	1	0	0	1
Citalopram	0	0	1	0	1
Pramipexol	0	0	1	0	1
Finasterid	0	0	1	0	1

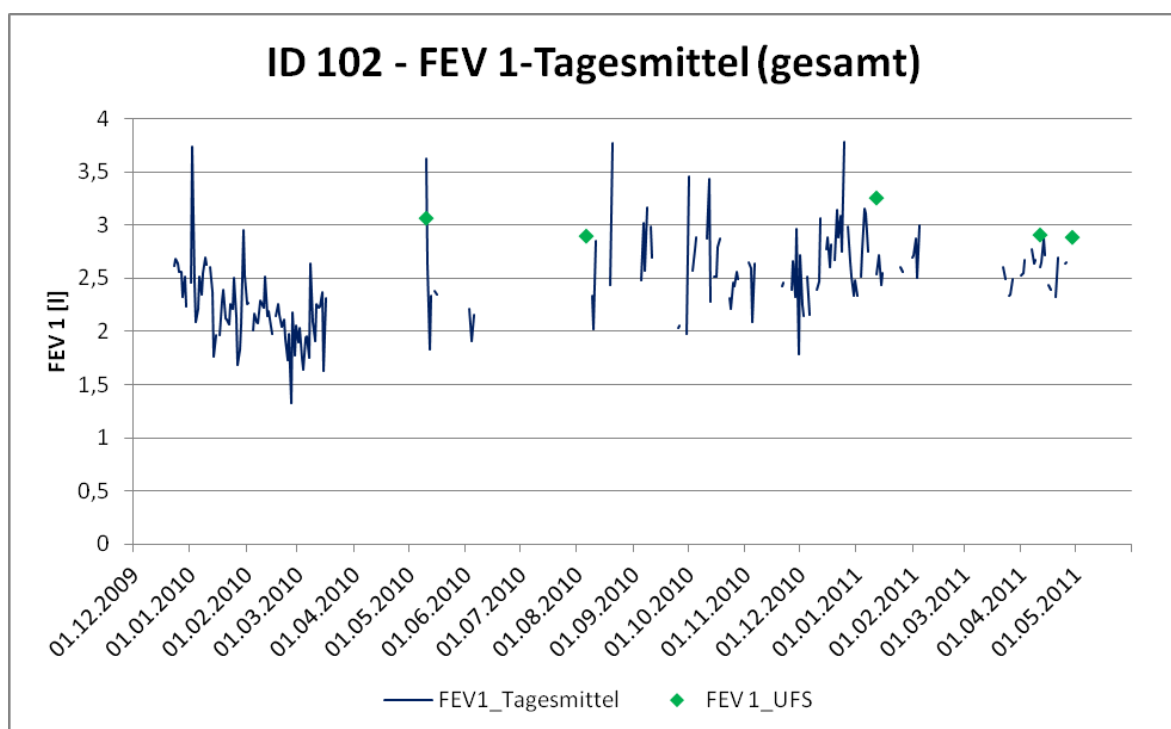
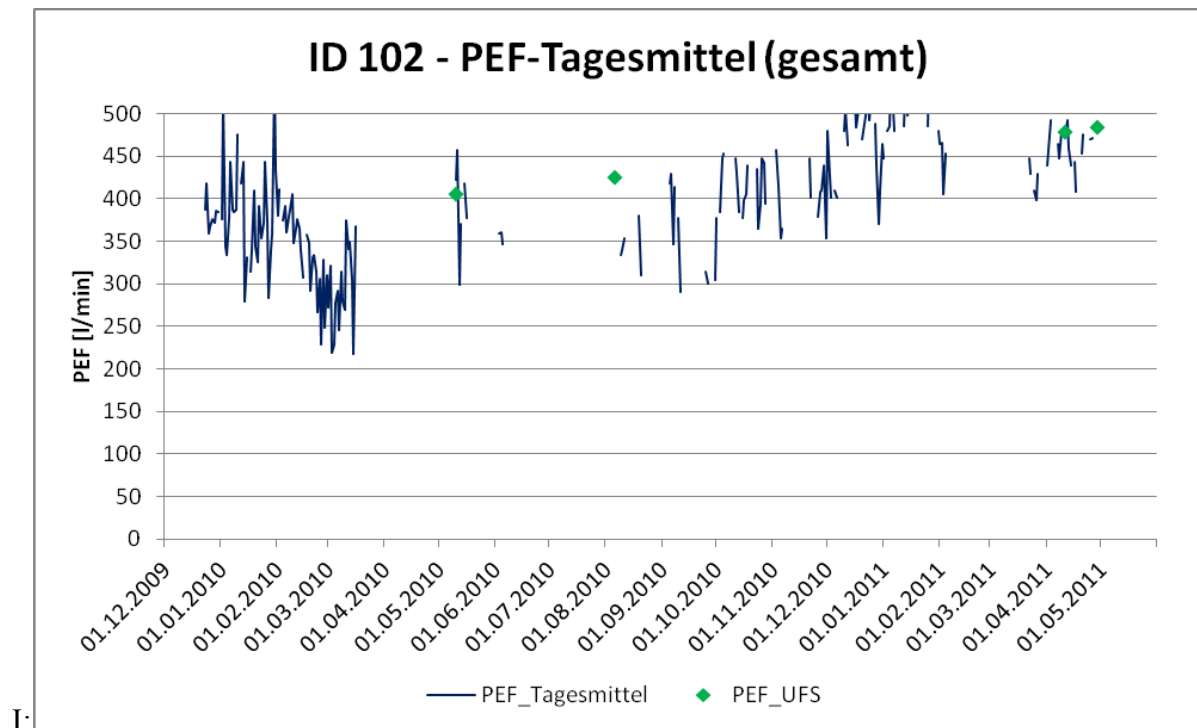
Gulimumap	0	1	0	0	1
Magnesium	0	2	0	0	2
Solasin	0	1	0	0	1

10.2 JAHRESKURVENVERLÄUFE ALLER PATIENTEN

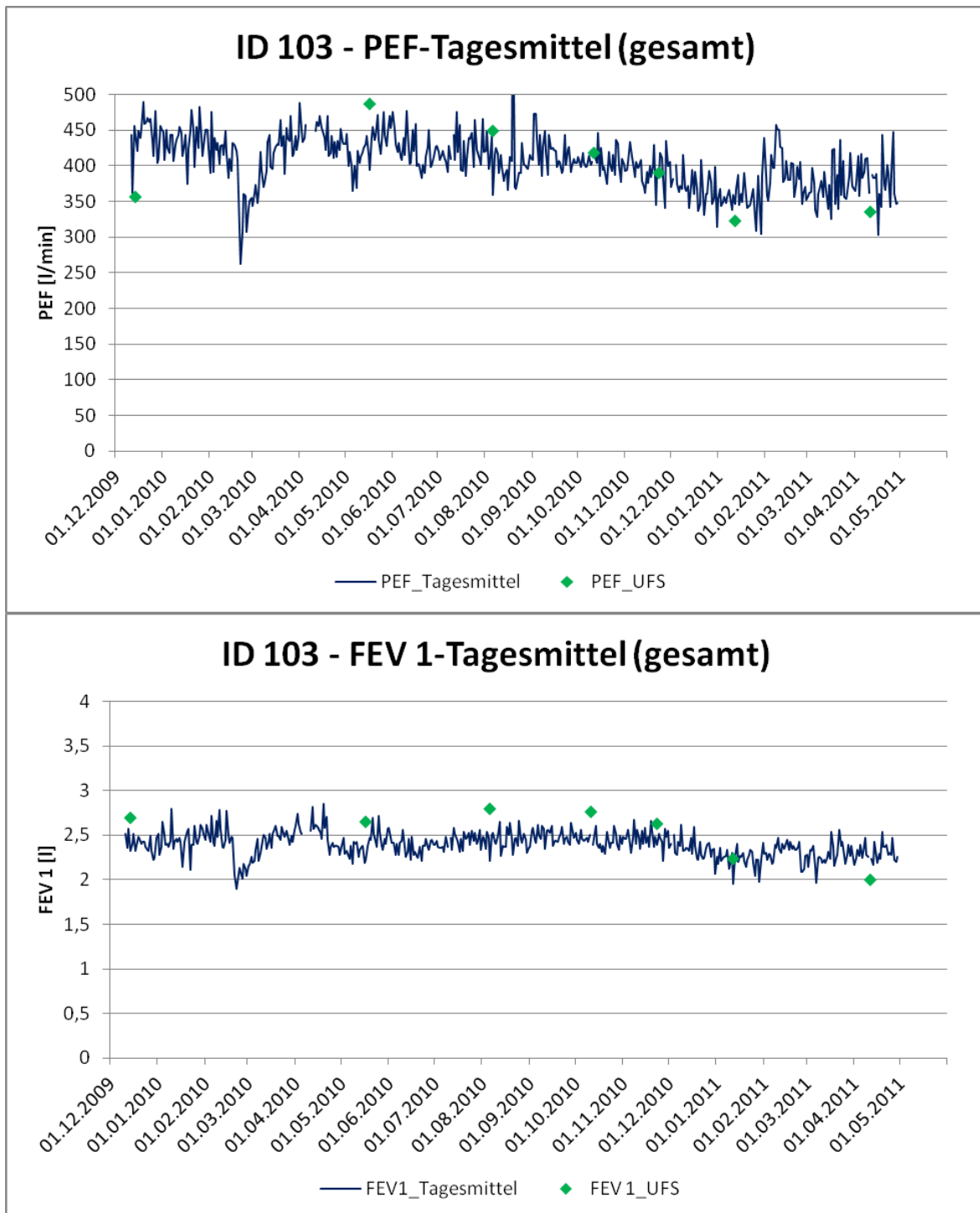
ID 101, m, 51 Jahre, GOLD I:



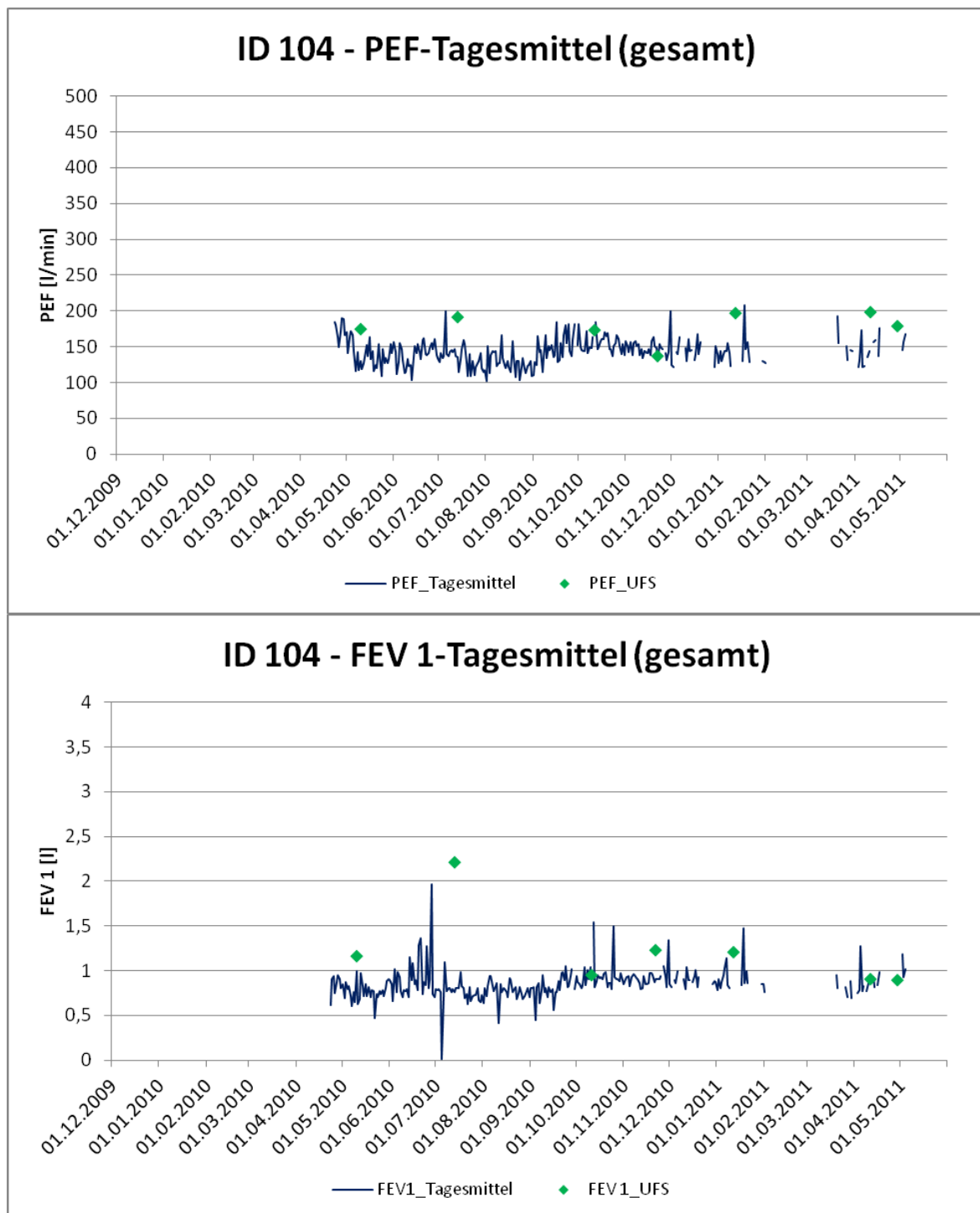
ID 102, m, 54 Jahre, GOLD



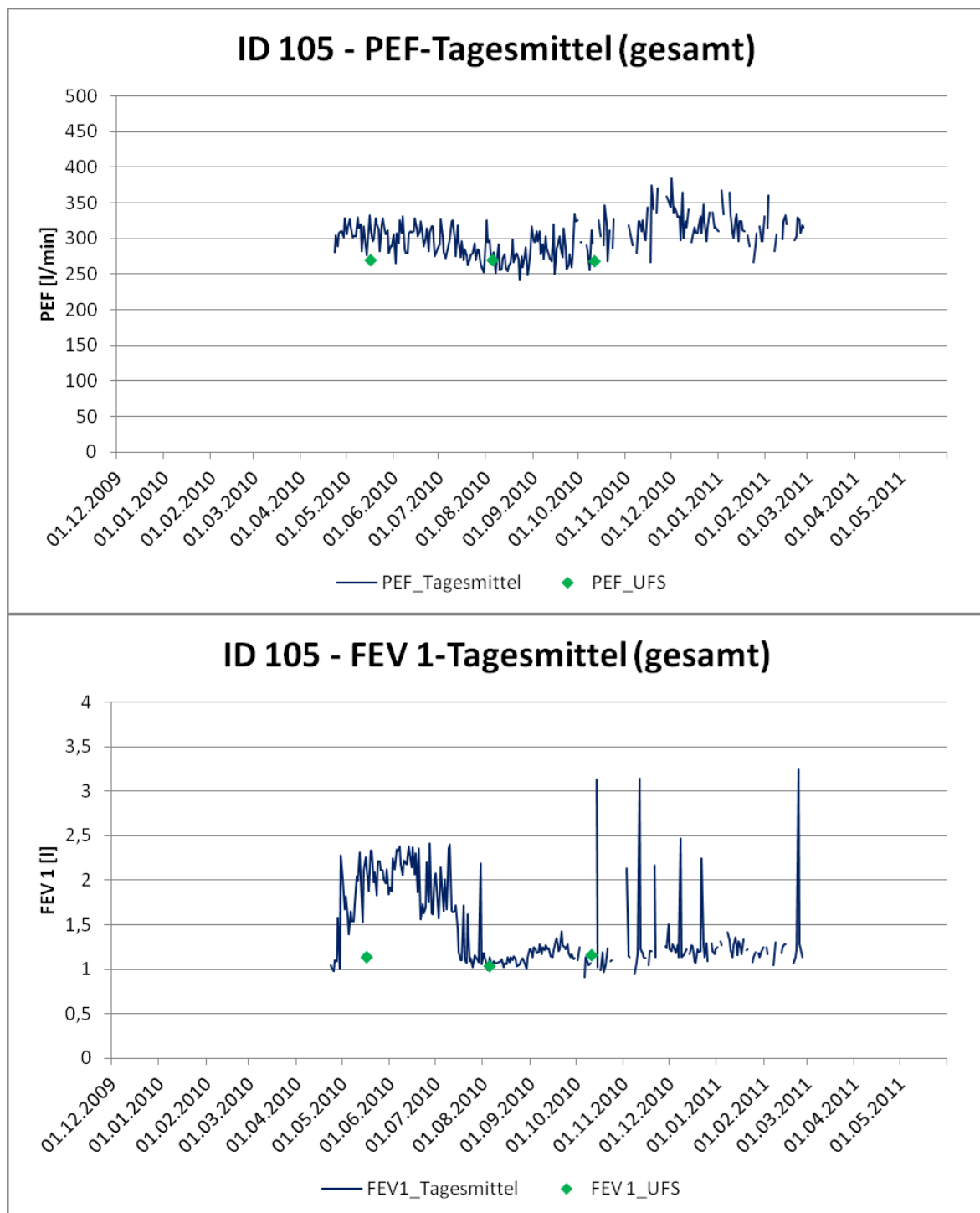
ID 103, m, 62 Jahre, GOLD II:



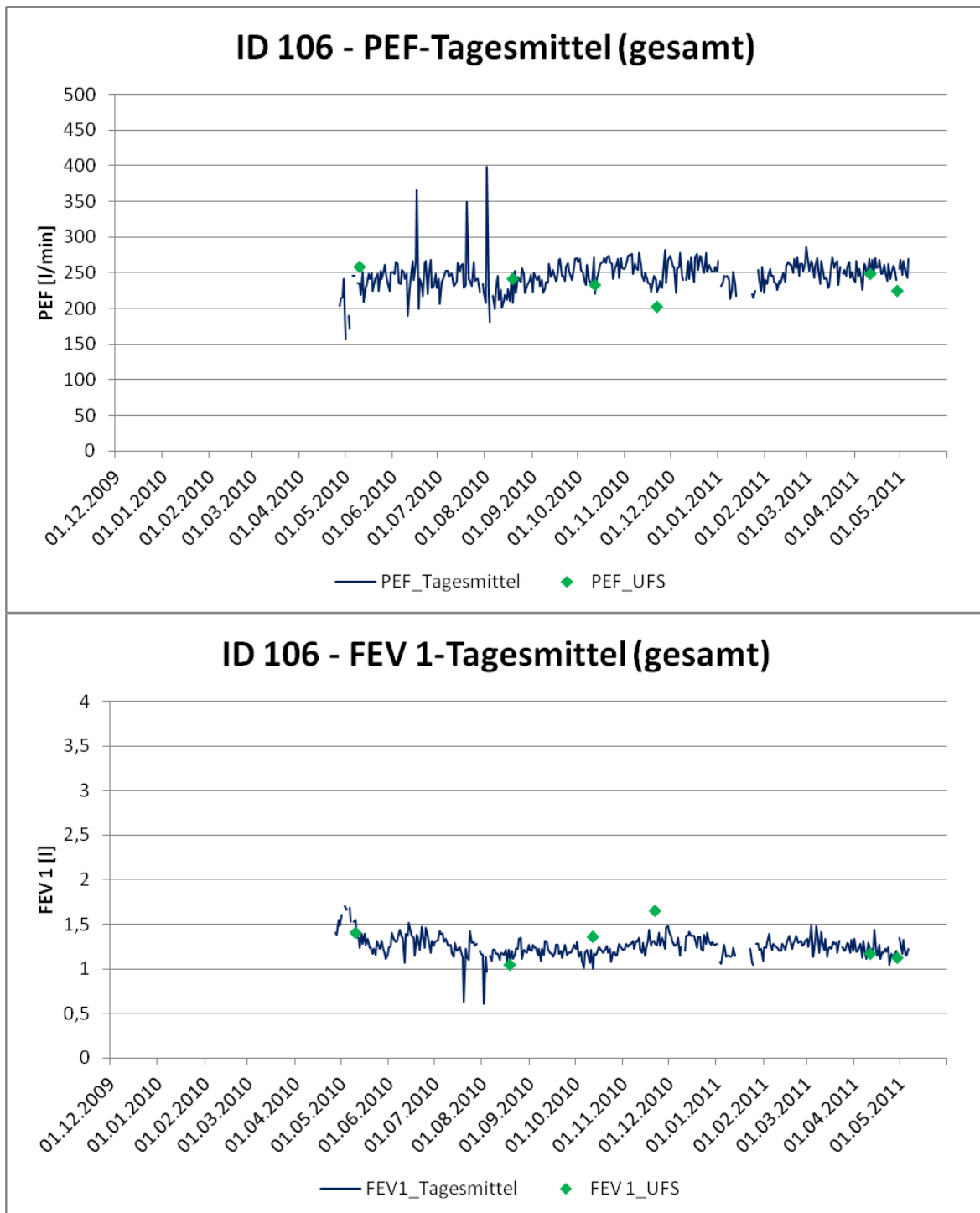
ID 104, w, 63 Jahre, GOLD III:



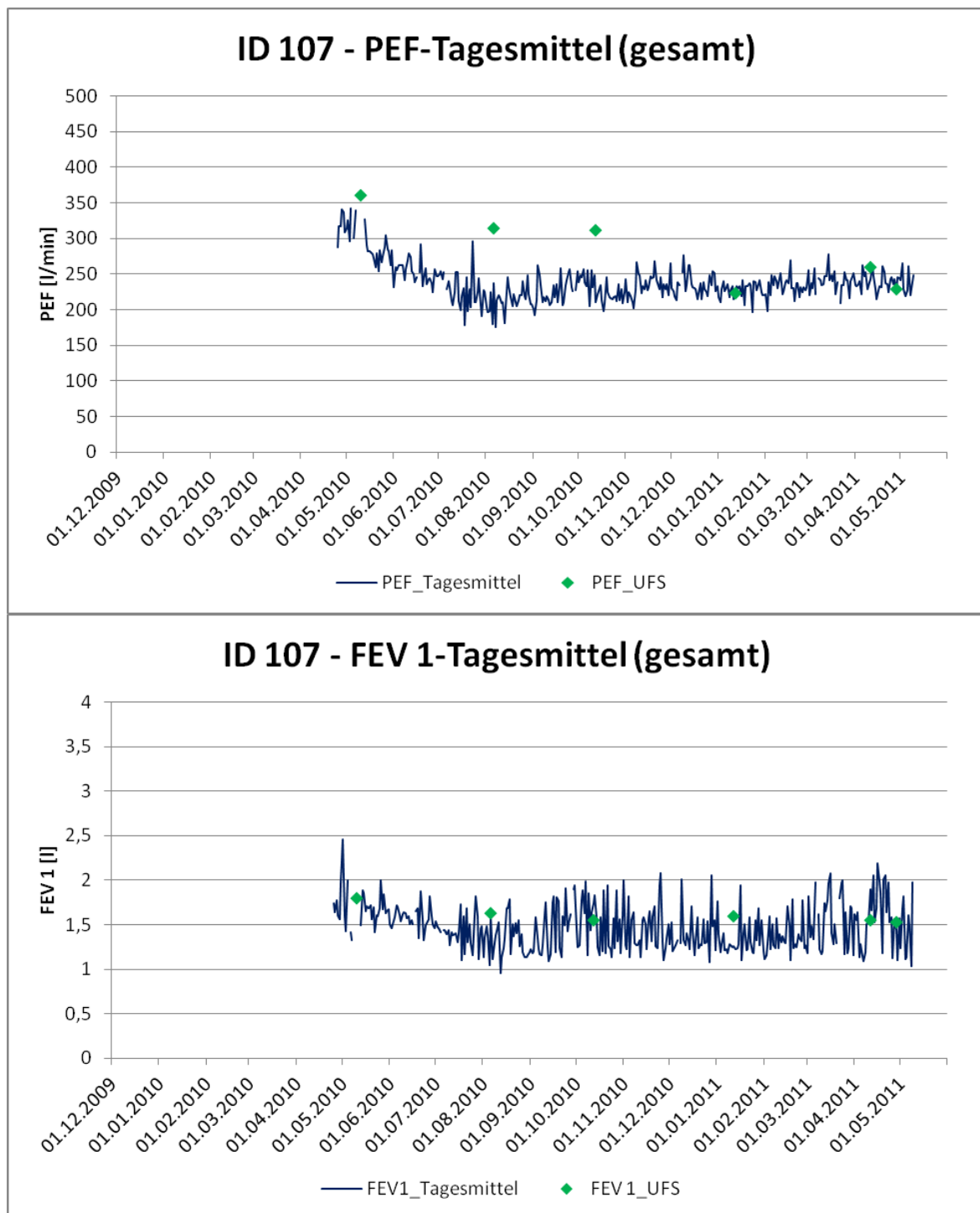
ID 105, m, 62 Jahre, GOLD III:



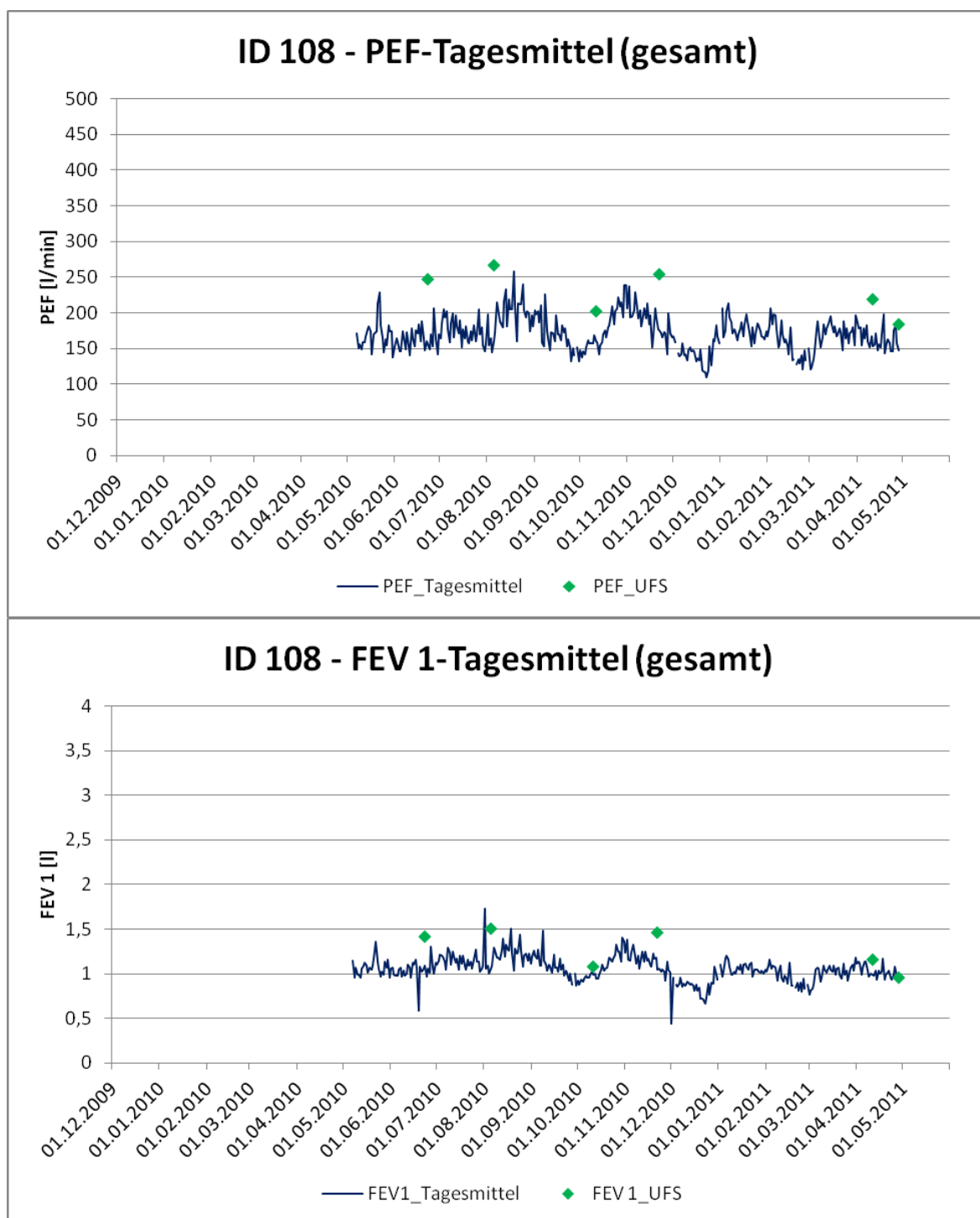
ID 106, m, 70 Jahre, GOLD III:



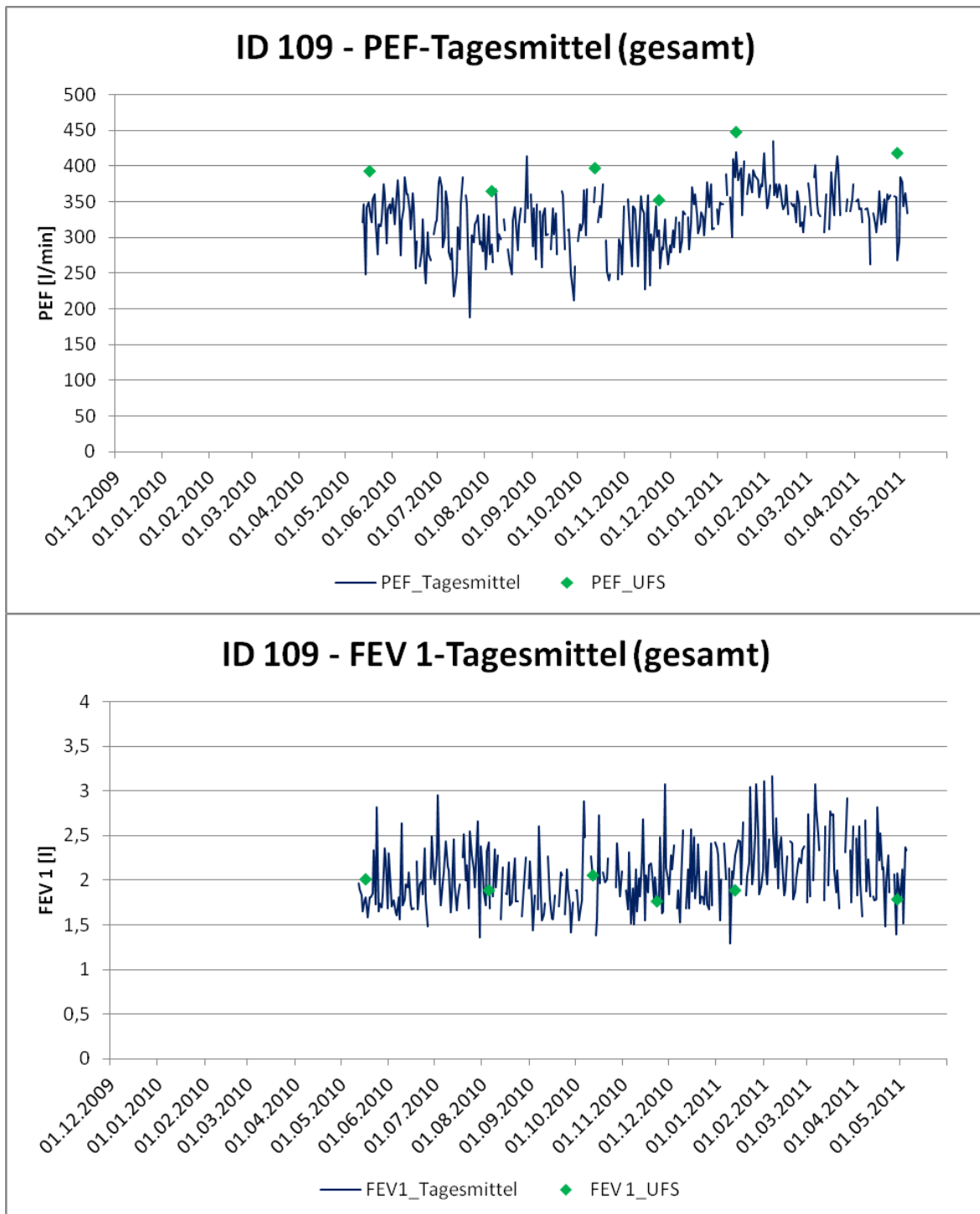
ID 107, m, 83 Jahre, GOLD III:

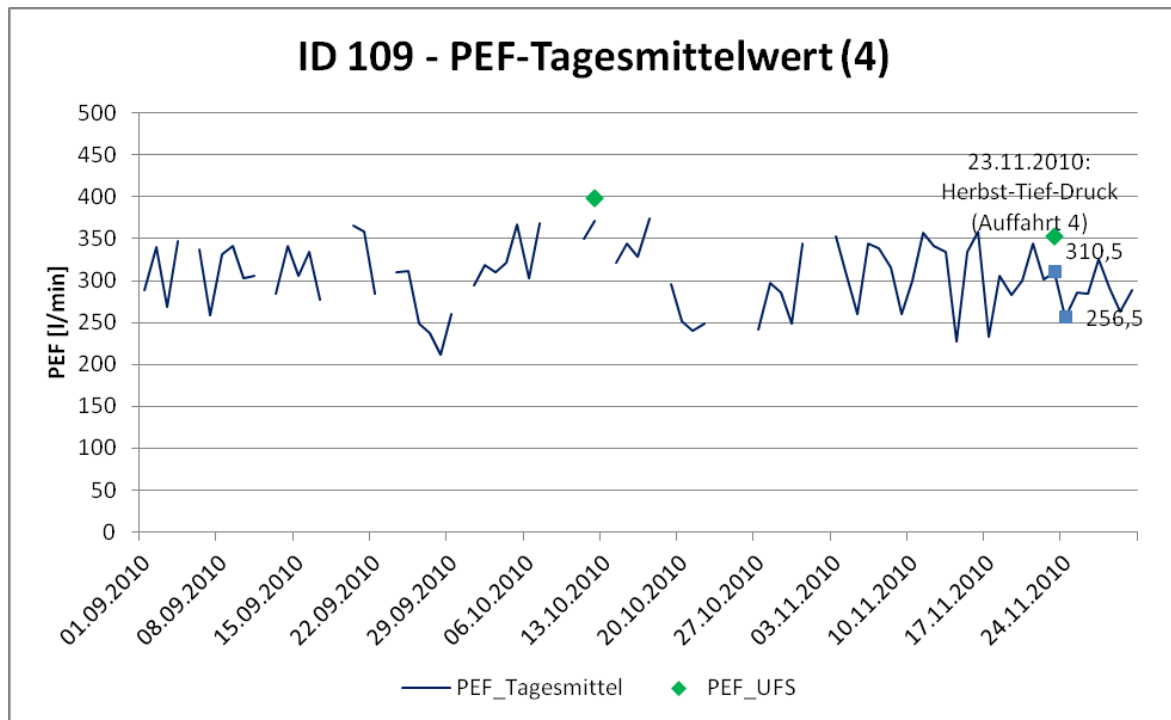


ID 108, w, 74 Jahre, GOLD III:

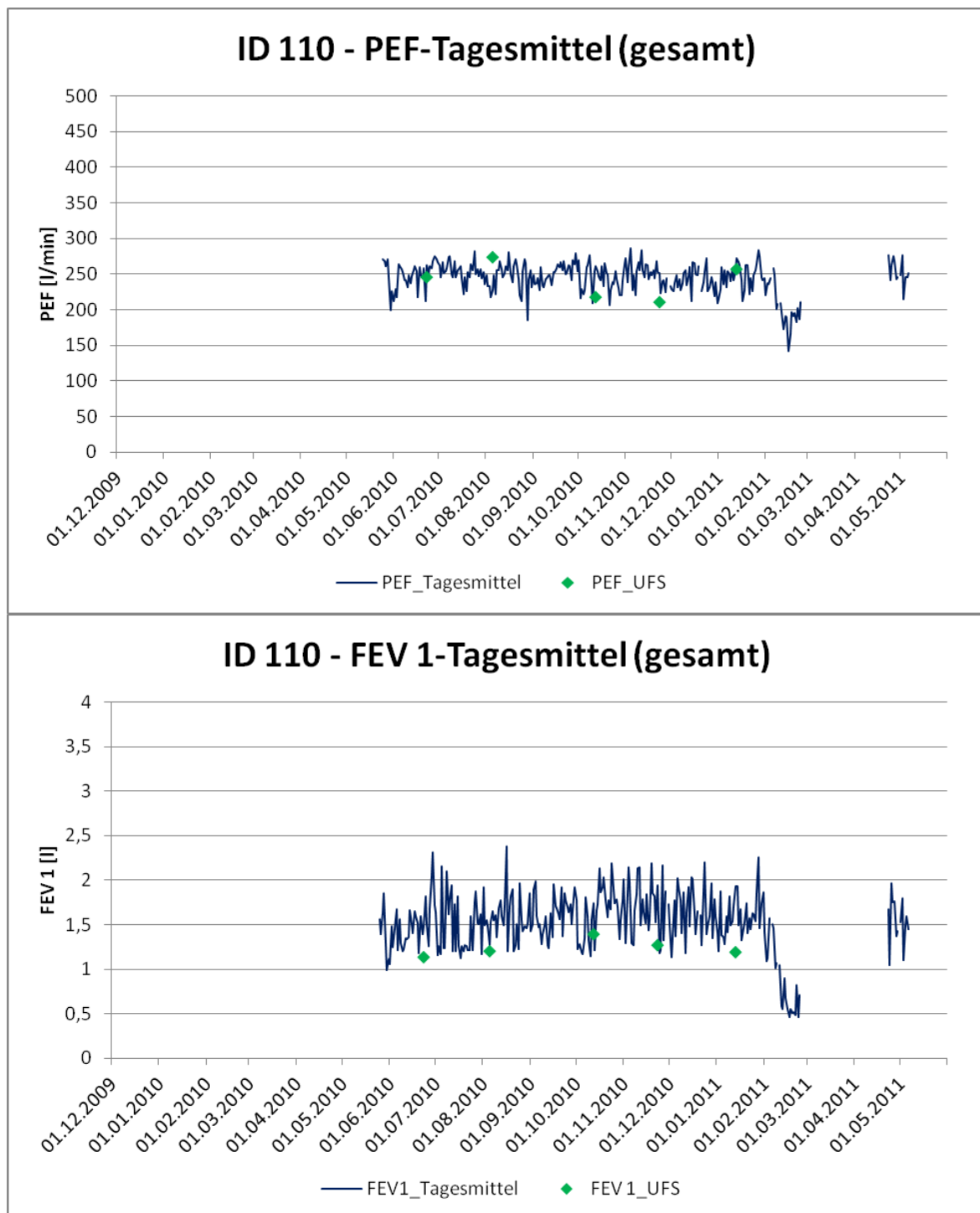


ID 109, m, 70 Jahre, GOLD III:

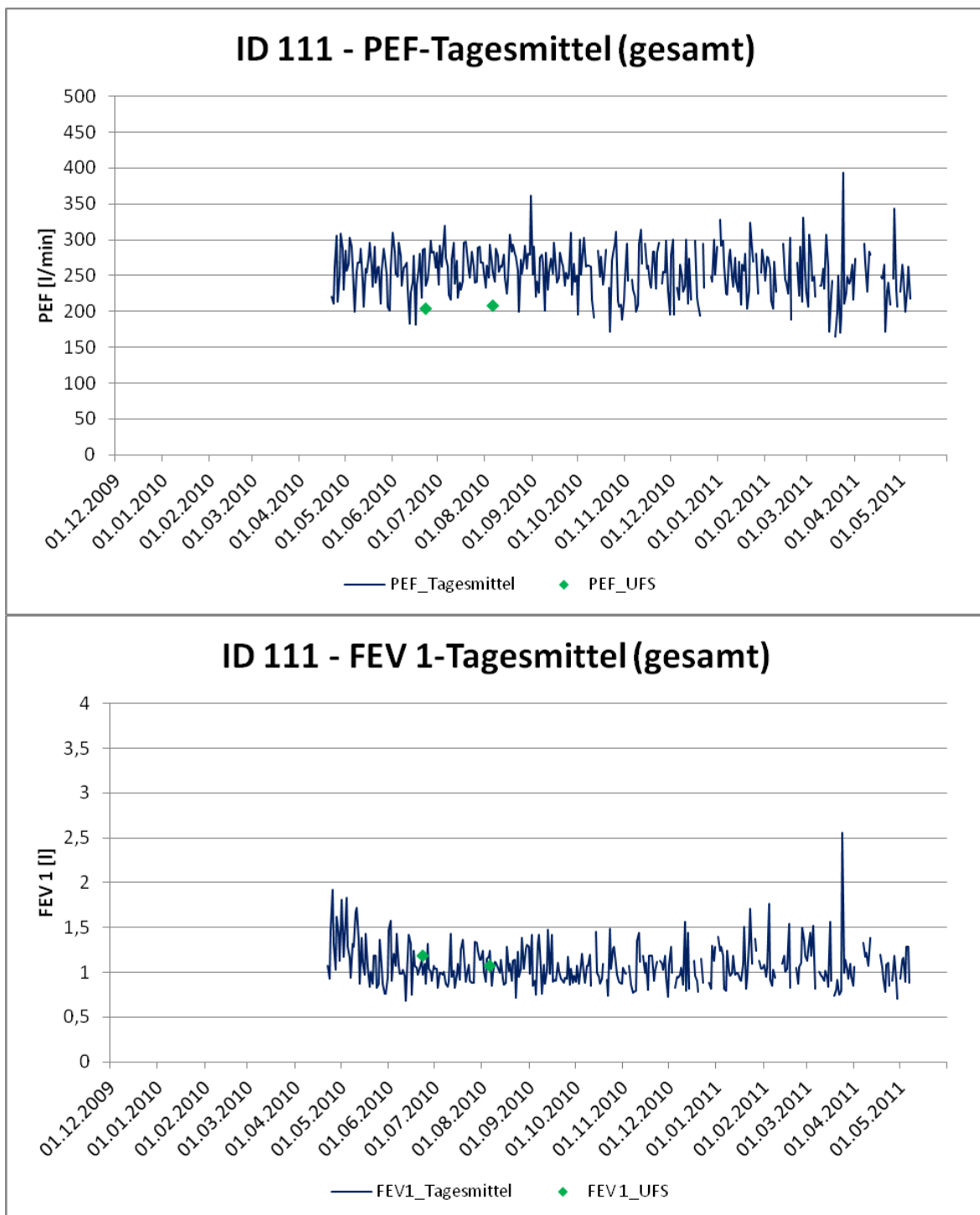




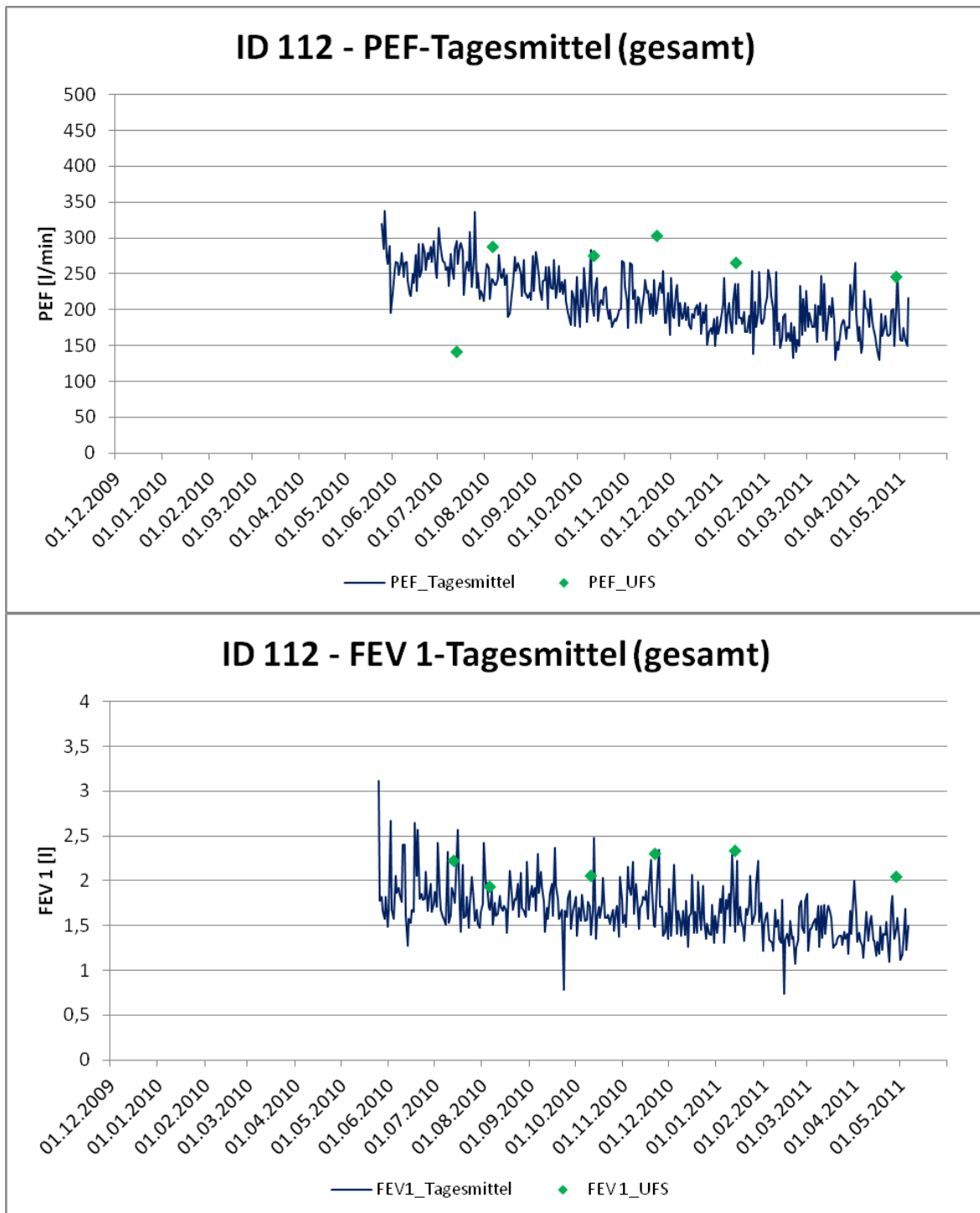
ID 110, m, 74 Jahre, GOLD III:



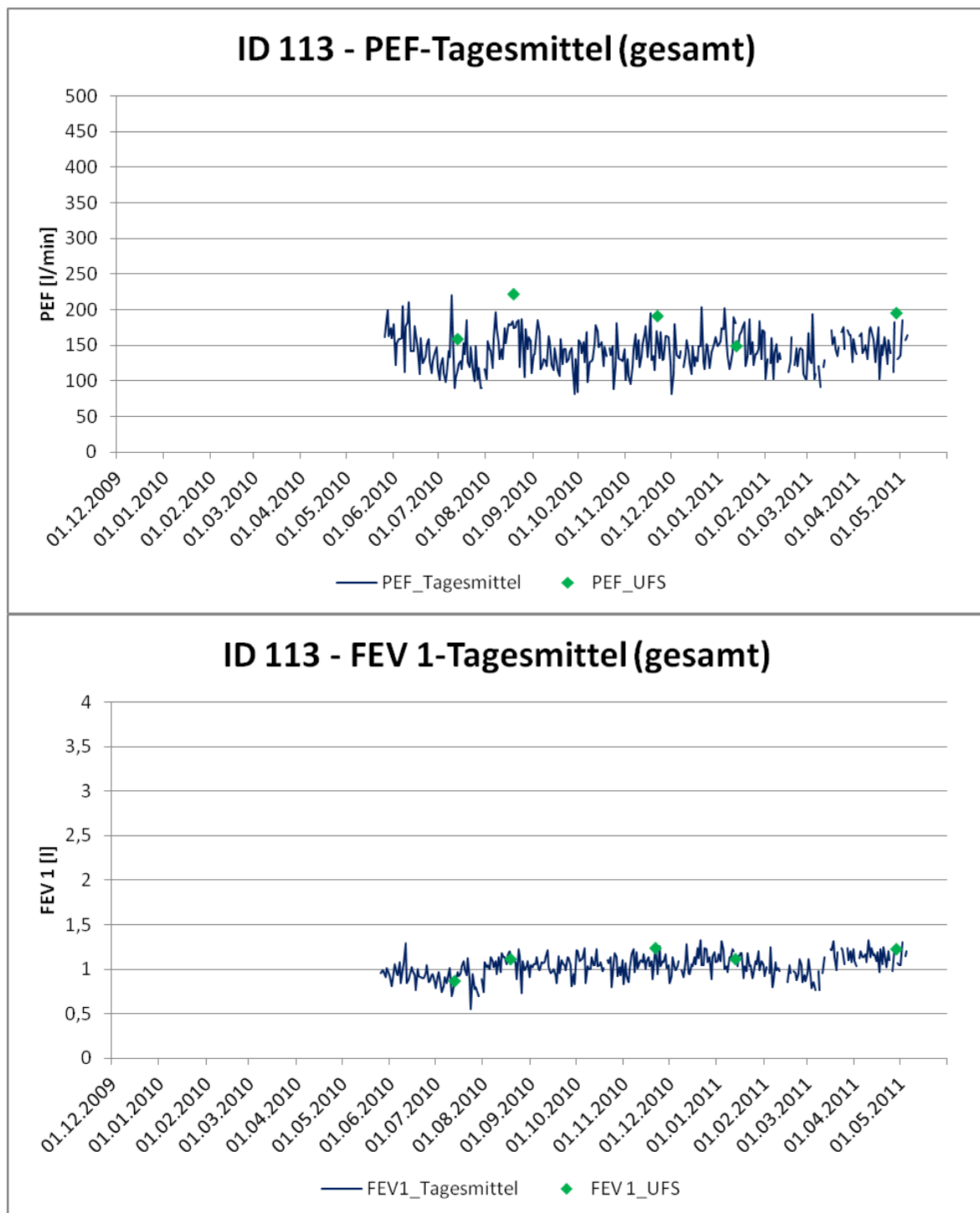
ID 111, m, 60 Jahre, GOLD III:



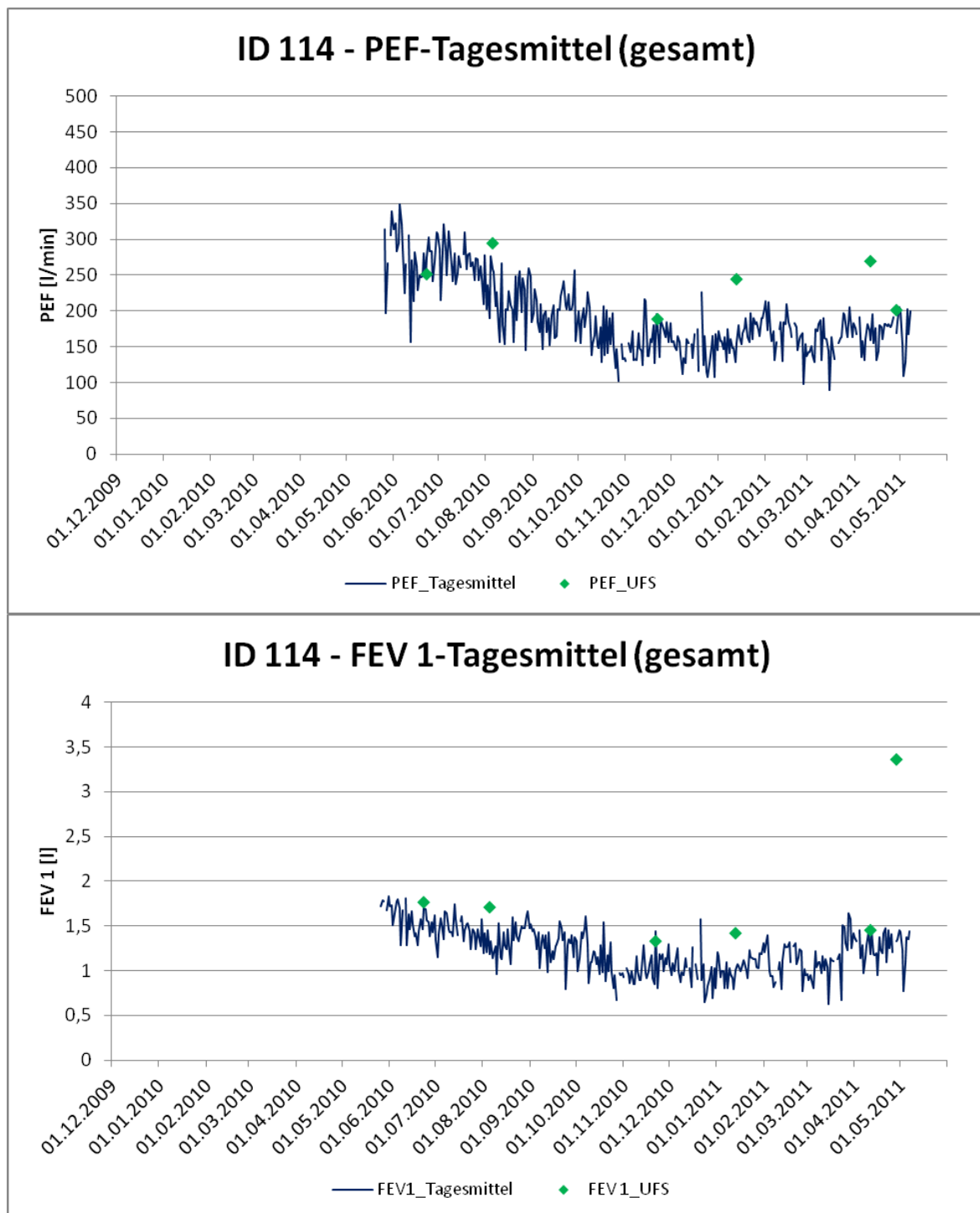
ID 112, m, 70 Jahre, GOLD II:

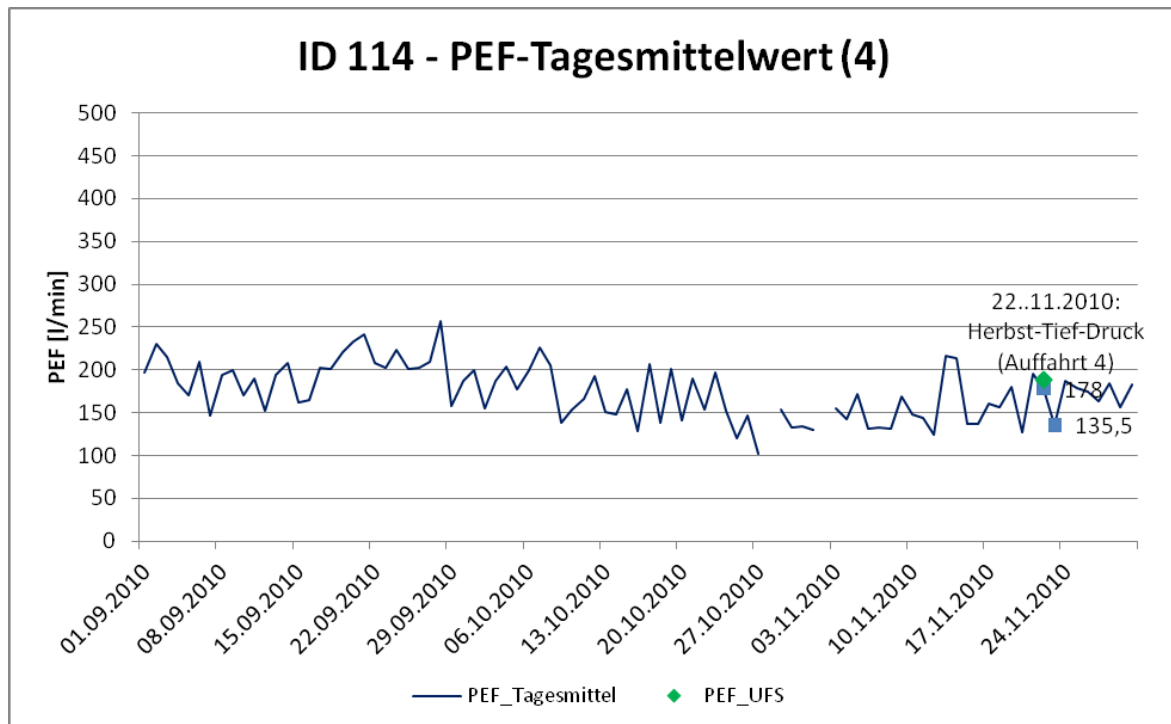


ID 113, w, 75 Jahre, GOLD II:

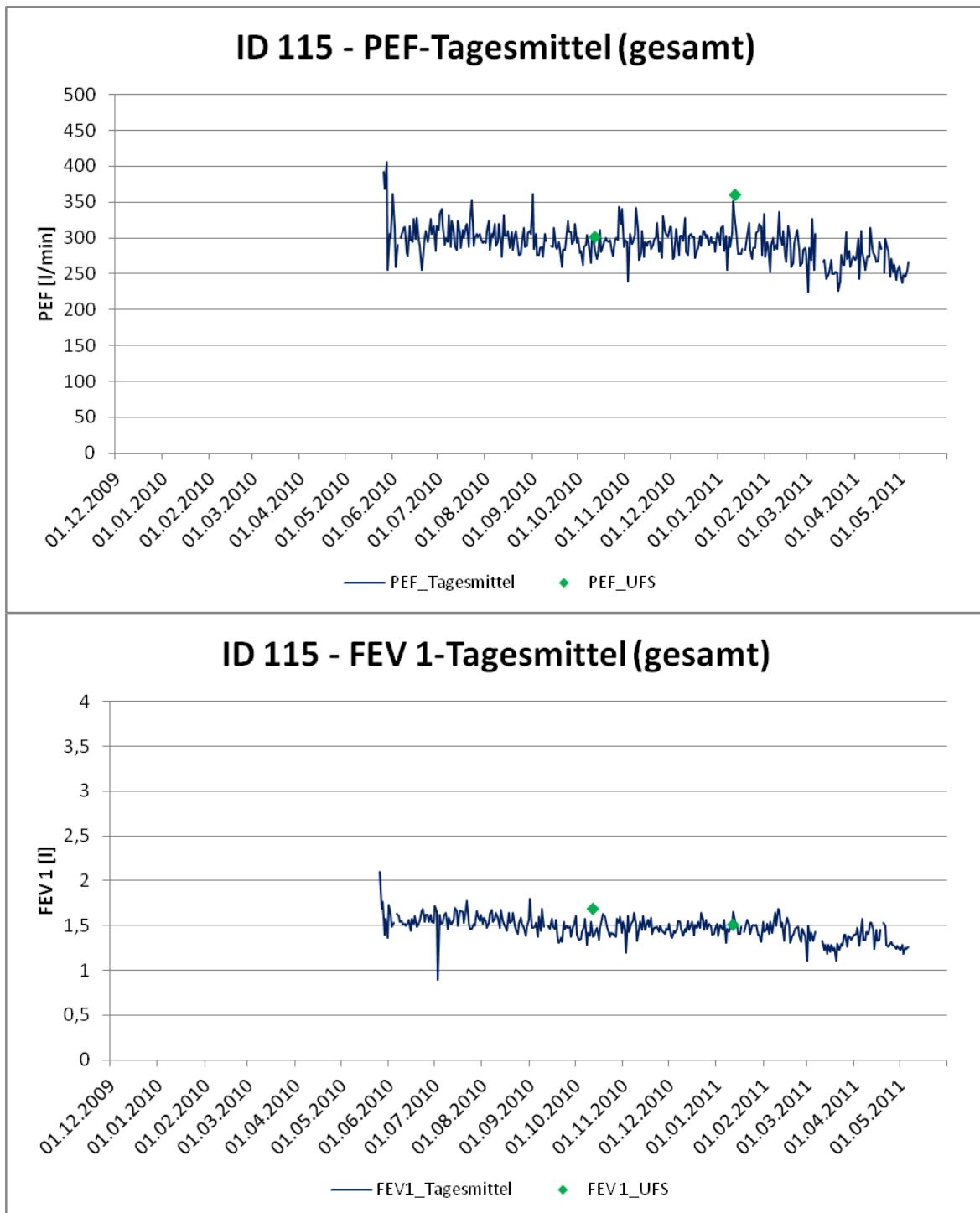


ID 114, w, 74 Jahre, GOLD II:

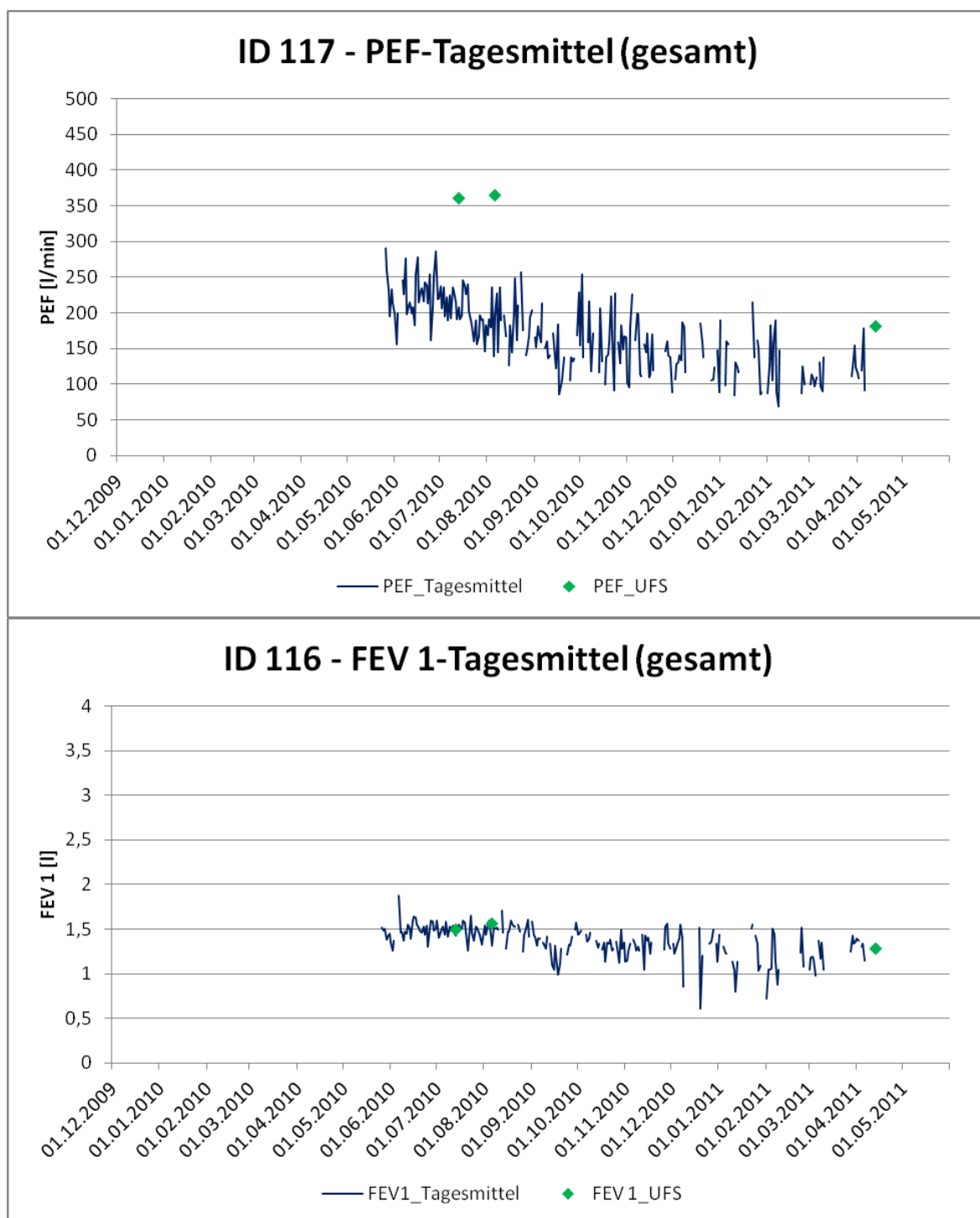




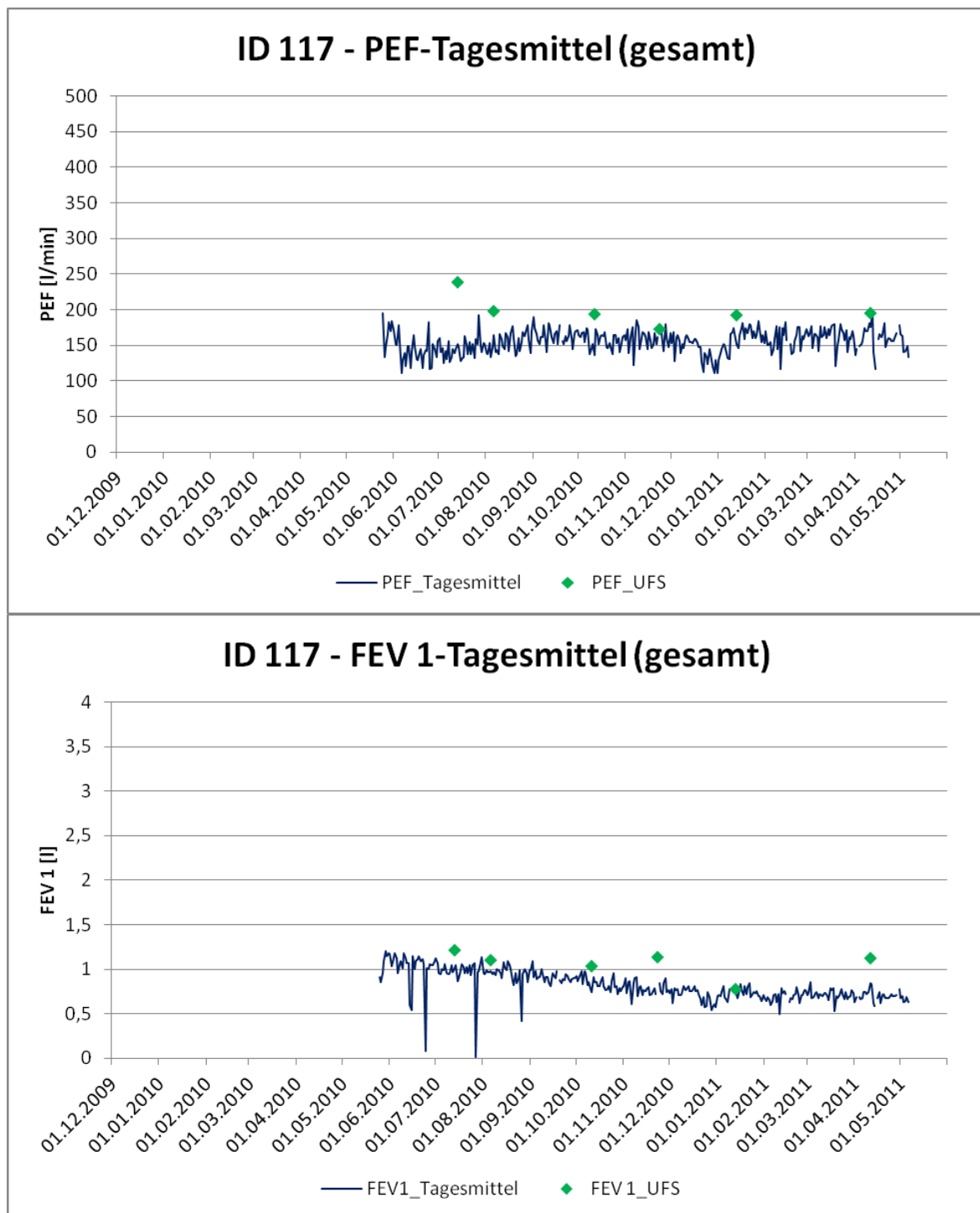
ID 115, m, 79 Jahre, GOLD II:



ID 116, w, 69 Jahre, GOLD II:



ID 117, w, 69 Jahre, GOLD II:



11 DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt Herrn PD Dr. med. Rainald Fischer für die Überlassung des Themas und die Unterstützung während der Arbeit. Vielen Dank für die unkomplizierte Zusammenarbeit!

Außerdem gilt großer Dank meinen Betreuerinnen, v. a. Dr. rer. nat. Eva Wanka und Dr. med. Uta Ferrari, die jederzeit – auch nach Ende der Studie – erreichbar waren und sehr gute Anleitung zum Gelingen der Arbeit gaben. Sie hatten stets ein offenes Ohr und unterstützten bei Problemen während der Datenerfassung aber auch später bei der Datenauswertung und Verfassung der Arbeit halfen sie bei der Lösung vieler Probleme.

Ein herzliches Vergelt's Gott geht an alle Probanden, die mit viel Engagement in der Datengenerierung wohl den größten Teil zum guten Gelingen der Studie beigetragen haben.

Vielen Dank der gesamten Besatzung des Schneefernerhauses. Wir fühlten uns dank Euch stets wohl auf 2650m Höhe.

Für die Hilfestellung bei der statistischen Aufarbeitung der Daten bedanke ich mich bei Marietta Rottenkolber.

Nicht zuletzt bedanke ich mich herzlichst bei meiner Familie. Meine Eltern Petra und Franz-Josef, mein Bruder Daniel und mein Freund Sebastian haben mich die ganze Zeit über unterstützt, mir Rückhalt gegeben und mich immer wieder zum Weitermachen ermuntert. Danke für Euer entgegengebrachtes Vertrauen.

Vielen Dank, Mama und Papa, dass Ihr mir meine Ausbildung und das Studium ermöglicht habt und ich so unbeschwerte Jugend- und Studienjahre erleben konnte.

12 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Einhäupl, Franziska

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Auswirkungen meteorologischer Stellgrößen und Einfluss eines kurzfristigen
Höhenaufenthalts auf die Lungenfunktion chronisch obstruktiver Patienten**

Selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Vilseck, 28.06.2015

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin Franziska Einhäupl