

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. G. Ertl

Die Komorbidität von chronisch systolischer Herzinsuffizienz und chronisch
obstruktiver Atemwegserkrankung: Bedeutung und Konsequenzen unter besonderer
Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Aspekte

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Kilian Fröhlich

aus Würzburg

Würzburg, Juni 2011

Referentin: Prof. Dr. med. C. E. Angermann

Koreferent: Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Faller

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 13.02.2012

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1 Einleitung	- 1 -
1.1 Definition und Bedeutung der chronischen systolischen Herzinsuffizienz	- 1 -
1.1.1 Ätiologie der Herzinsuffizienz	- 1 -
1.1.2 Diagnostik und Einteilung der Herzinsuffizienz	- 2 -
1.1.3 Schweregradeinteilung und Therapie der Herzinsuffizienz	- 2 -
1.2 Definition und Bedeutung der COPD	- 5 -
1.2.1 Ätiologie der COPD	- 5 -
1.2.2 Diagnostik.....	- 6 -
1.2.3 Schweregradeinteilung und Therapie der COPD	- 7 -
1.3 Die Komorbidität von COPD und Herzinsuffizienz.....	- 8 -
1.3.1 Pulmonale Stauung als Ursache der Obstruktion	- 9 -
1.3.2 Therapeutische Konsequenzen	- 10 -
1.3.2.1 Betarezeptor-Blockade bei COPD.....	- 10 -
1.3.2.2 Stellenwert einer Betamimetika-Therapie	- 10 -
1.3.3 Prognostische Bedeutung	- 11 -

1.4	Genderaspekte.....	- 11 -
2	Zielsetzung	- 13 -
3	Methodik.....	- 14 -
3.1	Studiendesign.....	- 14 -
3.2	Untersuchungsmethoden.....	- 15 -
3.2.1	Anamnese und klinische Untersuchung	- 15 -
3.2.2	Echokardiographie.....	- 16 -
3.2.2.1	Quantifizierung der Herzfunktion.....	- 16 -
3.2.2.2	Durchführung.....	- 16 -
3.2.3	Lungenfunktion	- 17 -
3.2.3.1	Spirometrie	- 17 -
3.2.3.2	Bodyplethysmographie	- 17 -
3.2.3.3	Bronchospasmodolysetest.....	- 18 -
3.2.3.4	Durchführung und Interpretation.....	- 18 -
3.3	Statistik	- 19 -
4	Ergebnisse.....	- 20 -
4.1	Studienkollektiv	- 20 -
4.2	Prävalenz und Charakteristika der OVS bei Herzinsuffizienz.....	- 20 -

4.3	Charakteristika der anamnestischen COPD bei Herzinsuffizienz.....	- 23 -
4.4	Einfluß der Herzinsuffizienz auf die Lungenfunktionsparameter.....	- 25 -
4.5	Genderaspekte der OVS und komorbider Herzinsuffizienz	- 29 -
4.6	Genderaspekte bei anamnestischer COPD und komorbider Herzinsuffizienz	- 30 -
5	Diskussion	- 32 -
5.1	Prävalenz und Charakteristika der anamnestischen COPD sowie der OVS bei Herzinsuffizienz	- 32 -
5.2	COPD bei Herzinsuffizienz– prognostische und therapeutische Implikationen	- 34 -
5.3	OVS bei Herzinsuffizienz	- 35 -
5.4	Möglichkeit zur korrekten Diagnostik der COPD bei Herzinsuffizienz.....	- 37 -
5.5	Probleme bei der Unterscheidung von pulmonal und kardial bedingter Obstruktion	- 39 -
5.6	Genderaspekte der Atemwegobstruktion bei komorbider Herzinsuffizienz	- 40 -
5.7	Schlussfolgerungen	- 43 -
6	Zusammenfassung	- 44 -
	Referenzen.....	- 47 -

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis - 51 -

Danksagung A

Lebenslauf B

1 Einleitung

1.1 Definition und Bedeutung der chronischen systolischen Herzinsuffizienz

Bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion des Herzens und Vorhandensein von Symptomen wie verminderter körperlicher Belastbarkeit spricht man gemäß den Kriterien der World Health Organization (WHO) von Herzinsuffizienz. Schätzungsweise sind über 10 Millionen Menschen in Europa erkrankt [1]. Die Dunkelziffer liegt vermutlich noch höher, da vor allem bei Patienten in frühen Krankheitsstadien und mit gering ausgeprägter Symptomatik die Erkrankung oft unerkannt bleibt.

Die Prognose der systolischen Herzinsuffizienz ist sehr schlecht: Etwa die Hälfte der Patienten stirbt innerhalb von vier Jahren nach Diagnosestellung [2]. Sie stellt die vierthäufigste Todesursache in Europa dar. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, die aufgrund einer kardialen Dekompensation hospitalisiert wurden, liegt die Ein-Jahres-Mortalität sogar bei 30-50% [1]. Der klinische Verlauf ist ohne ausreichende Therapie demjenigen häufiger Krebsarten vergleichbar bzw. noch ungünstiger [3]. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz nimmt mit dem Alter zu, die Mehrheit der Patienten befindet sich in der sechsten bis achten Lebensdekade.

1.1.1 Ätiologie der Herzinsuffizienz

In etwa 50% aller Fälle ist die primäre Ursache der Herzinsuffizienz die koronare Herzerkrankung (KHK). Die KHK wiederum ist im hohen Maße mit anderen „klassischen“ Risikofaktoren wie beispielsweise der arteriellen Hypertonie, der Hyperlipidämie und dem Nikotinabusus assoziiert und führt über direkte sowie indirekte Mechanismen zu systolischen und diastolischen Kontraktionsstörungen des Myokards .

Der arterielle Hypertonus ist die zweithäufigste Ursache der Herzinsuffizienz und führt vor allem im frühen Stadium zu einer nichtischämischen diastolischen Herzinsuffizienz mit verminderter diastolischer Dehnbarkeit und Relaxation des linken Ventrikels [4]. In späteren Stadien ist jedoch auch beim Cor hypertonicum häufig eine systolische linksventrikuläre Funktionseinschränkung zu beobachten. Die diastolische Herzinsuffizienz ist häufiger bei Frauen anzutreffen und bei ihnen mit einer besseren Prognose verbunden als bei Männern [5].

1.1.2 Diagnostik und Einteilung der Herzinsuffizienz

Nach klinischen Kriterien (pulmonalvenöse vs. systemische Stauung) wird zwischen Rechts- und Linksherzinsuffizienz sowie Globalherzinsuffizienz unterschieden [6]. Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz ist die Durchführung von EKG, Röntgen-Thorax und fakultativ die Bestimmung der natriuretischer Peptide indiziert. Beiweisend für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz ist jedoch der direkte Nachweis einer kardialen Dysfunktion. Die transthorakale Echokardiographie ist hier die Methode der Wahl [7]. Hier kann auch zwischen einer systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz unterschieden werden.

Weitere Methoden zur Diagnostik, die bei Verfügbarkeit angeschlossen werden können, sind vor allem bei spezieller Indikation das Kardio-MRT, nuklearmedizinische Verfahren und die Herzkatheteruntersuchung.

1.1.3 Schweregradeinteilung und Therapie der Herzinsuffizienz

Die im klinischen Gebrauch zu findenden Begriffe der leichten, moderaten oder schweren Herzinsuffizienz sind deskriptiv; sie werden durch die Klassifikation in die Schweregrade I-IV der „New York Heart Association“ (NYHA) eingeteilt [1] (s. **Abbildung Nr.1**).

Daneben hat sich in neuerer Zeit die Klassifikation der „American Heart Association“ (AHA) und des „American College of Cardiology“ (ACC) etabliert, die neben den Schweregraden der Erkrankung auch die Vorläuferstadien der Herzinsuffizienz berücksichtigt und die Herzinsuffizienz als Erkrankungskontinuum beschreibt [7].

NYHA Stadium I =	Herzinsuffizienz <i>ohne</i> Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit Bei der gewohnten körperlichen Belastung kommt es nicht zu Beschwerden.
NYHA Stadium II =	Herzinsuffizienz mit <i>geringer</i> Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit Beschwerden, z.B. Müdigkeit, Luftnot, treten bei alltäglicher körperlicher Belastung auf.
NYHA Stadium III =	Herzinsuffizienz mit <i>deutlicher</i> Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit Beschwerden treten schon bei geringer körperlicher Belastung auf.
NYHA Stadium IV =	Herzinsuffizienz mit <i>schwerer</i> Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit Beschwerden bestehen schon in Ruhe und werden bei körperlicher Belastung verstärkt.

Abbildung Nr. 1: Einteilung der Schweregrade der Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation [2]

Große Bedeutung kommt der primären Prävention der Herzinsuffizienz zu. Patienten mit bekannten Risikofaktoren für die Entstehung der chronischen Herzinsuffizienz wie koronare Herzkrankheit (KHK), Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Rauchen oder Adipositas (Stadium A nach AHA/ACC) sollten vorbeugend Therapiemaßnahmen entsprechend der aktuellen nationalen Leitlinien angeboten werden [1]. Früherkennungsmaßnahmen sind bei Patienten mit erhöhtem Risiko (mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren, familiäre Disposition) indiziert [8].

Die leitlinienorientierte pharmakologische Therapie nach gesicherter Diagnose wird in **Abbildung 2** dargestellt: In Abhängigkeit der Krankheitsschwere und dargebotenen Symptome erfolgt eine Stufentherapie mit den jeweiligen Substanzklassen [1].

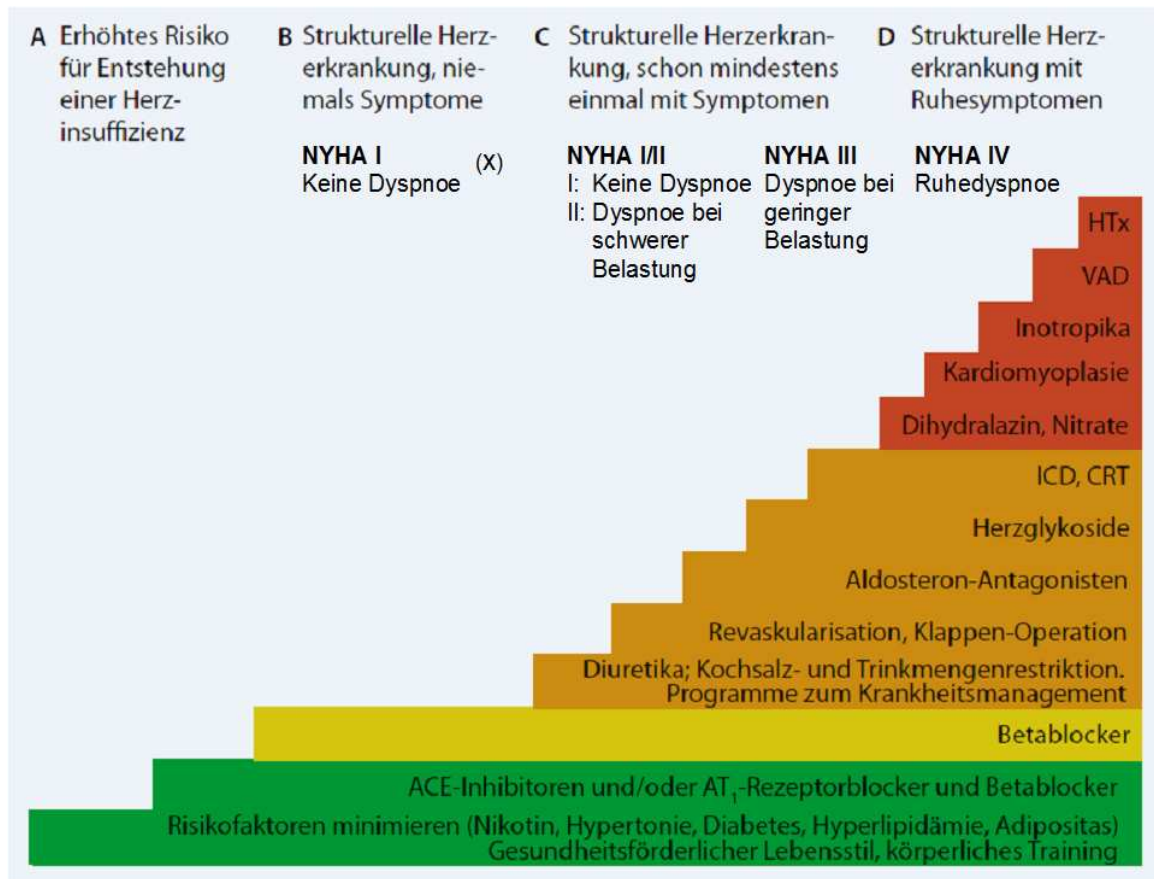


Abbildung Nr.2: Therapeutisches Stufenschema bei Herzinsuffizienz ([9], modifiziert nach Brenner et al.).

(x) Betablocker und Diuretika in Abhängigkeit von Komorbiditäten (z.B. Hypertonie, Z.n. Myokardinfarkt)

Abk.: ACE = Angiotensin Converting Enzyme, AT₁-Rezeptorblocker = Angiotensin-Rezeptor-Blocker,

NYHA = New York Heart Association

1.2 Definition und Bedeutung der COPD

Die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) ist eine irreversible obstruktive Ventilationsstörung, die mit einer progredienten Verschlechterung der Lungenfunktion und Zerstörung des Lungenparenchyms einhergeht. Nach der WHO-Definition liegt eine chronisch obstruktive Bronchitis vor, wenn Husten und Auswurf über wenigstens drei Monate in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Jahren bestehen. Ist die Obstruktion durch Bronchodilatoren bzw. Glukokortikoide nicht vollständig reversibel, spricht man von einer COPD.

Die Prävalenz der COPD liegt in Deutschland bei 10-15% [10]. Weltweit ist sie momentan die vierthäufigste Todesursache mit steigender Tendenz bis zum Jahre 2020. Die weltweite Todesrate liegt bei 44 auf 10000 pro Jahr [11]. Sie ist eine im großen Rahmen unterdiagnostizierte Erkrankung - Ursachen hierfür liegen im schleichenden Verlauf mit über Jahre andauernden Progress, zudem wird sie sehr oft primär als kardiale Erkrankung fehldiagnostiziert [12].

Die COPD weist eine herausragende sozioökonomische Bedeutung mit jährlich etwa 25 Mio. Arbeitsunfähigkeitstagen in Deutschland auf, die jährlichen Gesamtkosten werden in Deutschland auf 5,47 Mrd. Euro geschätzt [10]. Lebensqualität und Prognose der betroffenen Patienten werden durch die Obstruktion nachhaltig negativ beeinflusst.

1.2.1 Ätiologie der COPD

Risikofaktoren stellen inhalative Noxen dar, allen voran mit bei ca. 90% der Betroffenen toxische Inhaltsstoffe des Zigarettenrauches [13]. Weitere Ursachen sind die Luftverschmutzung oder endogene Faktoren wie beispielsweise Antikörpermangelsyndrome

oder α 1-Proteaseninhibitor-mangel. Neben der Obstruktion kommt es durch Hyperinflation zu alveolärer Destruktion bis hin zum Emphysem, einer irreversiblen Erweiterung und Destruktion der Lufträume distal der terminalen Bronchioli, welche die Gasaustauschfläche einschränkt.

1.2.2 Diagnostik

Charakteristische Symptome, wie Husten, Atemnot und gesteigerte Sputumproduktion mit Auswurf sind oft erste Hinweise auf eine COPD. Häufig treten rezidivierende infektbedingte Exazerbationen auf [10, 14].

Die Diagnose der obstruktiven Funktionseinschränkung erfolgt durch den spirometrischen Nachweis einer Atemwegsobstruktion anhand des sogenannten Tiffeneau-Index, dem Quotienten aus expiratorischem Einsekundenvolumen (FEV1) und der forcierten Vitalkapazität FVC. Eine relevante Obstruktion wird bei einem Tiffeneau-Index von $FEV1/FVC < 70\%$ angenommen[14].

Im Gegensatz zum Asthma bronchiale ist die Obstruktion bei COPD nicht vollständig durch Bronchodilatoren oder inhalative Steroide reversibel. Diese Differenzierung hat klinische Relevanz, da nicht nur die Ursachen, sondern auch Behandlung und Prognose unterschiedlich sind. Daher wird die Reversibilitätstestung mit Bronchodilatoren meist im Rahmen einer Spirometrie durchgeführt. Ab einem Anstieg der FEV-1 von $> 15\%$ und mehr als 200ml ist von einer Reversibilität und damit von einem behandlungsbedürftigen Asthma; bei keiner oder nur teilweiser Reversibilität ($FEV-1 \leq 15\%$) von einer COPD auszugehen[10].

Emphysematöse Veränderungen, d.h. eine irreversible Erweiterung der Lufträume aufgrund Zerstörung der Alveolarwand, gehen meist mit Erhöhung des Residualvolumens (RLV) und der totalen Lungkapazität (TLC) einher. Der weiteren Abklärung dienen die

Ganzkörperplethysmographie und CO-Diffusionsmessung. Letztere lässt Aussagen über die Schwere eines möglichen Lungenemphysems zu [10].

1.2.3 Schweregradeinteilung und Therapie der COPD

Die Einteilung der Schweregrade erfolgt nach den Kriterien der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)-Kriterien [14] (s. **Abb. Nr. 3**).

I: Mild	II: Moderat	III: Schwer	IV: Sehr schwer
<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁/FVC < 70 % • FEV₁ ≥ 80 %^f 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁/FVC < 70 % • 50 %^f < FEV₁ < 80 %^f 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁/FVC < 70 % • 30 %^f < FEV₁ < 50 %^f 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁/FVC < 70 % • FEV₁ < 30 %^f oder FEV₁ < 50 %^f plus chronische Ateminsuffizienz
<ul style="list-style-type: none"> • Aktive Reduktion der Risikofaktoren; Grippeimpfung • Zusätzliche Behandlung mit einem kurzwirksamen Bronchodilatator 			
<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Behandlung mit einem oder mehreren lang wirksamen Bronchodilatator(en) (z.B. Foradil®) • Zusätzlich Rehabilitation 		<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Behandlung mit inhalativem Kortikosteroid bei wiederholten Exazerbationen (z.B. Miflonide®) 	
		<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlich Langzeit-Sauerstoff-Therapie bei chronischer Ateminsuffizienz • Chirurgische Behandlung erwägen 	

Abbildung Nr. 3: Schweregrade der COPD nach GOLD mit therapeutischem Stufenplan [10]

Besonders wichtig ist die Prävention zur Reduktion inhalativer Noxen, um eine Persistenz der systemischen Inflammation und eine Zunahme der Lungendestruktion zu vermindern [11], weshalb stadienunabhängig Nikotinkarenz empfohlen wird. Die medikamentöse Therapie orientiert sich am Schweregrad der Erkrankung in Form eines Stufenschemas (s. **Abb. Nr. 3**). Zur symptomatischen Therapie werden dabei Beta2-Rezeptor-Agonisten, Anticholinergika und Theophyllin zur Bronchodilatation eingesetzt. Inhalative und orale Glukokortikoide dienen der Inflammationshemmung.

1.3 Die Komorbidität von COPD und Herzinsuffizienz

COPD und Herzinsuffizienz haben viele Symptome, aber auch Risikofaktoren wie den Nikotinabusus gemeinsam. Dies stellt im klinischen Alltag eine diagnostische Schwierigkeit dar. So gelten beide als die zwei häufigsten Ursachen der Dyspnoe beim älteren Patienten [15]. Zudem sind aber auch andere Komorbiditäten z.B. Anämie, mangelnde Belastbarkeit und Kachexie mit beiden Krankheiten vergesellschaftet [16].

Häufig werden diese primär der COPD zugeschrieben, wodurch der Diagnosezeitpunkt der Herzinsuffizienz verzögert [17, 18], die Herzinsuffizienz also nicht oder erst relativ spät diagnostiziert wird [19].

Die Auswirkungen auf die Funktion der Lunge sind bei der COPD obstruktiver, bei der chronisch systolischen Herzinsuffizienz primär restriktiver Natur [6, 20]. Das Vorliegen beider Erkrankungen stellt eine schwerwiegende Beeinträchtigung für den Patienten dar [19].

Sowohl von COPD als auch Herzinsuffizienz nehmen Inzidenz, Prävalenz und Hospitalisationsrate mit höherem Lebensalter zu [11, 21] und stellen führende Ursachen für Mortalität und Morbidität dar [2, 22]. Vor allem bei Koinzidenz wird die Lebensqualität der betroffenen Patienten beträchtlich eingeschränkt [14, 23]. Das Durchschnittsalter von Patienten mit Koinzidenz von COPD und Herzinsuffizienz liegt in den bisher vorliegenden Studien zwischen 59-74 Jahren [24].

Mehrere Studien konnten zeigen, daß Patienten mit COPD in 20-30% eine vorher nicht bekannte eingeschränkte systolische Pumpfunktion oder sogar manifeste Herzinsuffizienz aufwiesen [15, 18, 24].

In den bisher veröffentlichten Studien lag die Prävalenz der COPD bei Herzinsuffizienz ebenfalls bei ca. 20-34% [25-27]. Für Deutschland ist somit schätzungsweise von zwei

Millionen Patienten auszugehen, bei denen die COPD sowie die chronisch systolische Herzinsuffizienz koinzidieren.

Die meisten bisherigen Studien waren jedoch retrospektiv; oft lagen nur geringe Patientenzahlen vor und die Diagnose einer COPD erfolgte hauptsächlich anhand der Krankengeschichte. Eine Objektivierung der Obstruktion per Lungenfunktionsmessung erfolgte in der Mehrzahl nicht.

1.3.1 Pulmonale Stauung als Ursache der Obstruktion

Die Obstruktion bei Herzinsuffizienz kann aber auch durch pulmonale Stauung und bronchiale Hyperreagibilität getriggert werden und vor allem nach akuter kardialer Dekompensation oder bei schwerer Herzinsuffizienz auftreten [28]. Daher stellt sie mitunter nur ein vorübergehendes Phänomen dar.

Hervorgehoben wird die kardiale Atemwegsobstruktion durch eine mechanische Kompression der Bronchien bei erhöhtem interstitiellen Druck, zum Beispiel aufgrund einer pulmonalen Stauung bis hin zum (Prä-)Lungenödem.

Bei pulmonaler Stauung nehmen, im Gegensatz zur COPD und dem fortgeschrittenen Asthma, die Lungenvolumina (RLV, ITGV und IC) eher ab- anstatt zu [28].

Unter Diurese kann sich die FEV1 bei Herzinsuffizienz um bis zu 35% bessern [29]. Daher sollte eine Lungenfunktionsmessung zum Zeitpunkt der kardialen Dekompensation vermieden und mindestens eine 3-4 wöchige Latenz zum Rekompensationszeitpunkt eingehalten werden, da sich aufgrund einer temporären bronchialen Hyperreagibilität die Lungenfunktion nur langsam normalisiert [30].

1.3.2 Therapeutische Konsequenzen

1.3.2.1 Betarezeptor-Blockade bei COPD

Trotz zahlreicher Studien, die die Einnahme von Betablockern bei der Herzinsuffizienz mit komorbider COPD befürworten, wird deren Gabe aufgrund der befürchteten bronchokonstriktorischen Wirkung weiterhin kritisch betrachtet und auf eine Verschreibung oftmals verzichtet [19, 31]. Ihr Nutzen ist jedoch unbestritten und ihre Anwendung wird in den Leitlinien empfohlen [32].

Betablocker reduzieren die Hospitalisierungsrate auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz und komorbider COPD [33]. Die berichteten nachteiligen Auswirkungen wurden außerdem hauptsächlich bei Verwendung nicht-selektiver Betablocker beobachtet [34]. Je nach kardialer Beschwerdesymptomatik ist daher die Gabe von vorzugsweise kardioselektiv wirksamen Betablockern anzuraten [35].

Bronchiale Hyperreagibilität, wie z.B. bei Asthma bronchiale, stellt weiterhin eine Kontraindikation aufgrund der Gefahr von Bronchospasmen dar [36].

1.3.2.2 Stellenwert einer Betamimetika-Therapie

Die Datenlage in Bezug auf die kardialen Risiken bei Gabe von Beta2-Sympathomimetika zur Therapie der COPD ist uneinheitlich. Einige Studien konnten aber eine erhöhte Mortalität mit vermehrtem Auftreten von Ischämien/Myokardinfarkt, Arrhythmien und Exazerbationen der Herzinsuffizienz bei Behandlung mit Betamimetika aufzeigen [37, 38].

Die nachteiligen Effekte könnten unter anderem daran liegen, daß Beta2-Adrenorezeptor-Agonisten nicht besonders selektiv wirksam sind und daher auch Beta1-Adrenorezeptoren aktiviert werden, die vor allem im Myokard vorhanden sind [39].

1.3.3 Prognostische Bedeutung

Die Koinzidenz von COPD und Herzinsuffizienz wirkt sich sowohl auf die Hospitalisierungsrate als auch auf die Mortalität negativ aus [40, 41].

Mehrere Studien konnten aufzeigen, daß die COPD unabhängig von anderen Prädiktoren sowohl bei der systolischen als auch bei der diastolischen Herzinsuffizienz mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [31, 43]. So lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei Herzinsuffizienzpatienten mit komorbider COPD im Schnitt 10% niedriger als bei Patienten ohne COPD (31% vs. 42%) [40].

1.4 Genderaspekte

Männer und Frauen zeigen bei kardialen Erkrankungen zum Teil erhebliche Unterschiede hinsichtlich des Risikoprofils und der Krankheitsausprägung.

Dies macht sich im Typus der Herzinsuffizienz bemerkbar: Bei Frauen ist ein nicht-ischämisches Geschehen, wie bspw. der arterielle Hypertonus, häufiger Ursache für eine Herzinsuffizienz als bei Männern [45, 46].

Bei beiden Geschlechtern ist der ischämische Insult durch Myokardinfarkt, hervorgerufen durch eine koronare Herzerkrankung (KHK), die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz. Durch den protektiven kardiovaskulären Effekt der Sexualhormone, insbesondere der Östrogene, tritt diese Form der Herzinsuffizienz bei Frauen erst vermehrt nach der Menopause auf [46].

Da bei nichtischämischer Genese häufiger noch eine erhaltene bzw. kompensierte LVEF zu finden ist, liegt der Altersdurchschnitt bei Frauen höher [47].

Zusätzliche Morbiditätsfaktoren wie Diabetes mellitus und Adipositas sind häufiger bei Frauen zu finden, zudem ist ihre Bedeutung bei den Geschlechtern unterschiedlich. So führen diese Risikofaktoren bei Frauen häufiger zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz als bei Männern[48]. Dennoch ist die Mortalität bei Frauen mit Herzinsuffizienz generell geringer ausgeprägt als bei Männern. Vor allem das Risiko für Hospitalisation und plötzlichem Tod aufgrund der Herzinsuffizienz ist bei Frauen niedriger [5].

Auch bezüglich der Prävalenz der COPD bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede. Männer rauchen häufiger [46] und leiden häufiger an einer COPD [27, 31], jedoch nimmt die COPD-Prävalenz auch bei Frauen aufgrund des ansteigenden Nikotinkonsums in den letzten Jahren stetig zu. Frauen scheinen für die Entwicklung einer COPD außerdem empfänglicher zu sein bzw. zeigen einen schnelleren und schwereren Progress [49]. Zudem wird die COPD vermutlich dadurch, daß sie aufgrund des selteneren Nikotinabusus bei Frauen im Vergleich zu Männern weniger häufig erwartet wird, auch seltener bei ihnen diagnostiziert (diagnostic gender bias) [49, 50]. Gegenwärtig sind keine Studien vorhanden, die explizit geschlechtsspezifische Unterschiede bei Herzinsuffizienz mit komorbider COPD untersuchten. Die vorliegende Doktorarbeit macht sich dies unter anderem zur Aufgabe.

2 Zielsetzung

Ziel der Arbeit ist die Charakterisierung von Patienten mit COPD innerhalb eines Kollektivs herzinsuffizienter Patienten. Dabei werden Schwerpunkte auf folgende Themen gelegt:

1. Vergleich des Anteils von Patienten mit anamnestischer COPD mit dem von Patienten mit spirometrisch diagnostizierter obstruktiver Ventilationsstörung (OVS) bei einer großen Kohorte von Personen mit systolischer Herzinsuffizienz.
2. Identifikation differentialdiagnostischer Schwierigkeiten der OVS bei Herzinsuffizienz.
3. Zusammenhang von anamnestischer COPD bzw. OVS mit Art und Häufigkeit der antiobstruktiven Therapie sowie der Herzinsuffizienztherapie.
4. Genderaspekte bei Patienten mit anamnestischer COPD sowie spirometrisch gesicherter Obstruktion.

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen einer Studie des Interdisziplinären Netzwerks Herzinsuffizienz (INH) durchgeführt. Diese randomisierte, offene, zweiarmige Multizenterstudie untersuchte den Nutzen eines Disease-Management-Programmes gegenüber des herkömmlichen Vorgehens bei rekompensierter, systolischer Herzinsuffizienz. Die Rekrutierung erfolgte in 8 Kliniken Bayerns und Baden-Württembergs während eines stationären Aufenthaltes wegen kardialer Dekompensation bei systolischer Herzinsuffizienz. Einschlusskriterien der INH-Studie waren Volljährigkeit sowie eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $< 40\%$ zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes. Ausschlusskriterien waren logistische oder gesundheitliche Gründe, die eine Teilnahme an einer telefonbasierten Intervention unmöglich machten.

Nach bestmöglicher Rekompensation wurden die Patienten 6 Monate nach Studieneinschluss ambulant nachuntersucht. Diese standardisierte Visite („Follow-Up“) umfasste eine ausführliche medizinische Anamnese, körperliche Untersuchung, Laborchemie, Elektrokardiogramm, Echokardiographie, Lungenfunktionsmessung und psychometrische Testung zur Erhebung der Lebensqualität sowie der Stimmungslage.

Patienten, die bei der Follow-Up-Untersuchung nicht erschienen oder keine spirometrische Messung erhielten wurden von der hier vorliegenden Substudie ausgeschlossen; ebenso Patienten, bei denen anamnestische Hinweise auf ein Asthma bronchiale vorlagen.

3.2 Untersuchungsmethoden

3.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Die primäre Ursache der Herzinsuffizienz und die Medikation wurde den vollständig akquirierten Unterlagen entnommen. Aktuelle und frühere Rauchgewohnheiten wurden ebenfalls anamnestisch erhoben. Bei Studieneintritt wurde bei allen Patienten prospektiv überprüft, ob eine COPD anamnestisch bzw. laut Arztbriefen bekannt war. Sie wurde dann angenommen, wenn sie unter den Diagnosen vorheriger medizinischer Berichte erwähnt wurde oder wenn die Patienten eine antiobstruktive Therapie erhielten. Die Lebensqualität wurde mittels Short Form 36 (SF-36) Fragebögen erhoben [51]. Zur Erfassung der Stimmungslage und der Klärung der Frage, ob eine Depression vorlag, wurde der Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) verwendet [52].

Die körperliche Untersuchung erfolgte standardisiert mit besonderer Berücksichtigung von Zeichen einer Flüssigkeitsretention. Klinische Zeichen hierfür waren Halsvenenstauung, periphere Ödeme, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Ruhedyspnoe oder pulmonale Rasselgeräusche.

Darüber hinaus wurden aus einer Routineblutentnahme ein Blutbild, Serumelektrolyte, Nierenretentionswerte, Leberenzyme und weitere Stoffwechselfparameter im Labor der jeweiligen Klinik am Tag der Blutentnahme bestimmt. Ein Teil der Serum- und Plasmaproben wurde nach Zentrifugation bei -80°C gelagert, um eine zentrale Messung des B-natriuretischen Peptids (BNP) und hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hs-CRP) durchzuführen. Zudem wurden Körpergröße, Gewicht und Blutdruck gemessen und ein 12-Kanal EKG geschrieben.

3.2.2 Echokardiographie

3.2.2.1 Quantifizierung der Herzfunktion

Zur Quantifizierung der Herzfunktion diente die echokardiographische Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Die LVEF ist der relative Anteil des pro Schlag ausgeworfenen Ventrikelvolumens (Schlagvolumen) am gesamten enddiastolischen Volumen (LVEDV) des linken Ventrikels. Das Schlagvolumen entspricht der Differenz zwischen enddiastolischem und endsystolischem Volumen (LVESV):

$$\text{LVEF} = [(\text{LVEDV} - \text{LVESV}) / \text{LVEDV}] \times 100\%$$

Die Bestimmung der LVEF in der Echokardiographie erfolgt üblicherweise nach der biplanen Scheibchensummationsmethode nach Simpson. Dabei wird rechnergestützt aus der enddiastolischen und endsystolischen Kontur der linksventrikulären Herzhöhle mittels eines Algorithmus das Volumen und prozentual hieraus die LVEF berechnet. Dafür ist die Darstellung des Herzens im apikalen 4- und 2-Kammer-Blick erforderlich.

3.2.2.2 Durchführung

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden von einer speziell geschulten technischen Assistentin am Vivid 7-Sektorscanner (GE Healthcare, Norton, Norwegen) standardisiert durchgeführt, digital dokumentiert und anschließend durch einen Kardiologen beurteilt. Die LVEF konnte in 87% nach der Simpson-Biplan-Regel im apikalen 4- und 2-Kammerblick errechnet werden [53]. Alternativ wurde das Endokard des linken Ventrikels in der Endsystole und –diastole ausgemessen und die Ejektionsfraktion anhand der monoplanen Flächen-Längen-Methode [54] bei 7% der Patienten ausgemessen. Bei den verbleibenden 6% der Patienten wurde die LVEF in der 2D-Darstellung visuell geschätzt.

3.2.3 Lungenfunktion

3.2.3.1 Spirometrie

Die Spirometrie ist die Basisuntersuchung der Atemmechanik, wobei sowohl Atemstromstärken als auch die Lungenvolumina gemessen werden. Aus der Ruheatmung wird maximal aus- und dann maximal eingeatmet. Die gemessene Volumendifferenz stellt die (inspiratorische) Vitalkapazität (VC) dar. Aus maximaler Inspirationslage soll anschließend so schnell wie möglich ausgeatmet werden: Das innerhalb der ersten Sekunde ausgeatmete Volumen stellt das forcierte expirierte Volumen (FEV1 oder Einsekundenkapazität) dar. Das während desselben Manövers maximal ausgeatmete Volumen entspricht der forcierten Vitalkapazität (FVC). Das Verhältnis von FEV1/FVC wird Tiffeneau-Index genannt und gilt bei $< 0,7$ nach den Leitlinien der Global Initiative of Obstructive Lung Disease (GOLD) als beweisend für eine pulmonale Obstruktion [14].

Bei Aufzeichnung des maximalen expiratorischen Flusses gegen das Volumen erhält man das Fluß-Volumen-Diagramm. Der maximale expiratorische Fluß entspricht dem peak expiratory flow (PEF) und der maximale expiratorische Fluß (MEF) bei 75%, 50% und 25% des Volumens, dem MEF75, MEF50 bzw. MEF25.

3.2.3.2 Bodyplethysmographie

Mithilfe der Bodyplethysmographie können weitere Volumina sowie der Atemwegswiderstand bestimmt werden. In einer gasdicht abgeschlossenen Kammer resultieren die Thoraxausdehnungen des Patienten in Druckschwankungen innerhalb der Kammer, die zusammen mit den am Mund gemessenen Druckänderungen die Berechnung des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) möglich machen (Boyle-Mariotte-Gesetz). Das ITGV entspricht dabei dem verbleibenden Lungenvolumen nach normaler Expiration, während das

Residualvolumen (RLV) dem Volumen nach maximaler Expiration entspricht. Die Summe beider Volumina ergibt die totale Lungenkapazität (TLC). Eine Erhöhung der bodyplethysmographischen Volumina (ITGV, RV und TLC) spricht für eine statische Überblähung, wie sie häufig bei COPD zu finden ist.

3.2.3.3 Bronchospasmodolysetest

Bei obstruktiven Atemwegserkrankungen wird die Reversibilität der Obstruktion durch ein inhalatives Beta2-Sympatomimetikum überprüft. Dazu vergleicht man die Resistance und forciert expirierten Volumina vor und nach der Inhalation eines kurzwirksamen Beta 2-Sympathomimetikums. Im Falle einer asthmatoïden Erkrankung wird Normalisierung von FEV1 und Tiffeneau-Index oder zumindest eine Zunahme der FEV1 um mindestens 200 ml bzw. 15% des Vorwertes erwartet [14].

3.2.3.4 Durchführung und Interpretation

Alle spirometrischen Messungen wurden durch 2 entsprechend geschulte medizinisch-technische Assistentinnen durchgeführt. Verwendet wurde der Bodyplethysmograph ‚Masterlab‘ der Firma Jaeger (Würzburg). Die Messungen wurden wiederholt (mind. 3 mal) und die Messung mit den jeweils höchsten FEV1- und FVC-Werten für die Analysen herangezogen [14]. Ein Bronchospasmodolysetest (Inhalation von 100 µg Fenoterol) wurde routinemäßig bei Vorliegen einer Obstruktion (erniedrigte FEV1 oder erhöhter Atemwegswiderstand) durchgeführt, um eine Reversibilität der Atemwegsobstruktion wie bei Asthma bronchiale auszuschließen.

Die Diagnose einer obstruktiven Ventilationsstörung (OVS) wurde bei einem Tiffeneau-Index von $<0,7$ (FEV1/FVC) gestellt. Eine COPD wurde bei zusätzlich erhöhtem ITGV, RV oder TLC ($>110\%$ des Normwertes) angenommen.

3.3 Statistik

Sämtliche Berechnungen wurden unter Verwendung des Statistikprogrammes SPSS Version 17.0. (SPSS Inc, Chicago, Illinois) durchgeführt. Die deskriptive Statistik umfasste die Verwendung von Lage- (Mittelwert, Median, Interquartilenabstand, Minimum, Maximum) und Streuungsmaßen (Standardabweichung, Varianz). Gruppenvergleiche wurden für nominale und ordinale Parameter mittels exaktem Test nach Fischer bzw. Chi-Quadrat Test und für metrische Parameter mittels Mann-Whitney- U-Test durchgeführt, der prädiktive Wert einzelner Lungenfunktionsparameter wurde per multivariater logistischer Regression getestet. Ein signifikanter Gruppenunterschied wurde bei einem (zweiseitigen) P-Wert von $<0,05$ angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Studienkollektiv

Zwischen März 2004 und Dezember 2008 wurden insgesamt 1032 Patienten mit einer chronisch systolischen Herzinsuffizienz (mittlere LVEF 31+/-8%) in die randomisierte INH-Studie eingeschlossen.

In den ersten 6 Monaten nach Entlassung starben 105 dieser Patienten. Weitere 244 Patienten konnten wegen schlechten Gesundheitszustandes oder mangelnder Compliance nicht 6 Monate nach Entlassung ambulant nachuntersucht werden. Bei 51 Patienten war ferner eine spirometrische Untersuchung aufgrund physischer und psychischer Einschränkungen nicht möglich bzw. nicht verwertbar. Die nachfolgenden Analysen beziehen sich deswegen auf die verbleibenden 632 Patienten, die bei der ambulanten Untersuchung 6 Monate nach Entlassung eine Lungenfunktionsprüfung erhielten.

Im Durchschnitt waren Patienten, die von der Analyse aufgrund fehlender Lungenfunktionstestung ausgeschlossen werden mußten (N=400) älter, hatten einen niedrigeren BMI, eine schlechtere Lebensqualität und eine höhere NYHA-Klasse (Daten nicht präsentiert).

4.2 Prävalenz und Charakteristika der OVS bei Herzinsuffizienz

Eine spirometrisch nachweisbare obstruktive Ventilationsstörung (OVS) mit einem Tiffeneau-Quotienten (FEV1/FVC) von $<0,7$ fand sich bei 98 Patienten (16% des Kollektives). Weitere Charakteristika des Studienkollektives (6 Monate nach Entlassung) sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

	Gesamt	OVS	OVS	P	COPD	COPD	P
	N = 632	nein	ja		nein	ja	
		N = 534	N = 98		N = 481	N = 151	
Klinische Charakteristika							
Alter [Jahre]	65±12	65±12	65±12	0,99	64±13	68±10	<0,01
Männer [%]	76	75	78	0,70	75	78	0,45
NYHA-Klasse [Klasse]	2,0±0,7	2,0±0,7	2,1±0,7	0,04	1,9±0,7	2,2±0,7	<0,01
Body mass index [kg/m ²]	28±5	28±5	27±5	0,01	28±5	28±5	0,94
LVEF [%]	42±11	42±11	42±12	0,88	42±11	43±12	0,32
Herzfrequenz [bpm]	68±14	67±14	70±14	0,04	67±13	71±16	<0,01
Systolischer Blutdruck [mmHg]	123±21	123±21	121±24	0,28	123±21	125±22	0,60
Stauungszeichen [%]	27	26	34	0,11	25	34	0,02
Hauptursache der Herzinsuffizienz							
Ischämisch [%]	48	47	51	0,51	48	45	0,51
Dilatativ [%]	23	24	21	0,70	24	23	0,91
Hypertensiv [%]	14	14	13	0,88	13	17	0,35
Obstruktion und COPD							
Anamnestiche COPD [%]	24	19	49	<0,01	0	100	<0,01
OVS [%]	16	0	100	<0,01	10	32	<0,01
Nichtraucher [%]	46	47	40	0,02	50	35	<0,01
- ehemaliger Raucher [%]	42	42	39		41	44	
- aktuelle Raucher [%]	12	11	21		9	21	
Laboruntersuchung							
Hämoglobin [g/dl]	13,8±1,6	13,8±1,6	13,6±1,6	0,61	13,8±1,6	13,8±1,6	0,40
Leukozyten [*1000/mm ³]	7,7±2,6	7,6±2,6	8,3±2,8	0,01	7,6±2,5	8,2±2,9	0,02
BNP [pg/ml]	289±440	285±436	315±465	0,88	288±459	293±371	0,07
Hochsensitives CRP [mg/l]	6,3±10,9	6,1±11,1	7,1±9,8	0,02	6,1±11,3	6,7±9,7	0,05
Medikamente							
ACE-Hemmer/ ARB [%]	94	95	88	0,02	95	93	0,43
Betablocker [%]	91	92	87	0,08	92	89	0,32
Aldosteronantagonist [%]	54	55	51	0,44	55	52	0,57
Schleifendiuretika [%]	77	76	83	0,24	75	85	0,01
Andere Diuretika [%]	2	2	4	0,10	2	2	1,00
Antiarrhythmika [%]	7	7	5	0,66	7	7	0,85
Lebensqualität							
SF-36 Physische Funktion	57±29	59±28	49±30	<0,01	61±28	47±29	<0,01
SF-36 Allgem. Gesundheit	49±19	51±19	44±19	<0,01	51±19	43±19	<0,01
SF-36 Psych. Wohlbefinden	67±21	67±22	68±21	0,85	69±20	62±24	<0,01
PHQ-9	6,5±5,2	6,2±5,1	7,1±5,8	0,22	5,9±4,9	8,0±5,9	<0,01

Tabelle 1: Charakteristika der Patienten des Studienkollektives

Abk: ACE-Hemmer = Angiotensin-Conversions-Hemmer, ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker, BNP = B-Typ –

Natriuretisches Peptid, CRP = C- reaktives Protein, SF 36 = Short Form 36 , PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9

Bei Patienten mit vs. ohne OVS waren hinsichtlich Alter, Geschlecht, LVEF, Blutdruck und psychischem Befinden vergleichbar, während körperliche Symptome wie NYHA-Klasse (**Abb. 4**) und die physische Funktion der Lebensqualität bei Patienten mit OVS stärker beeinträchtigt waren (**Tabelle 1**).

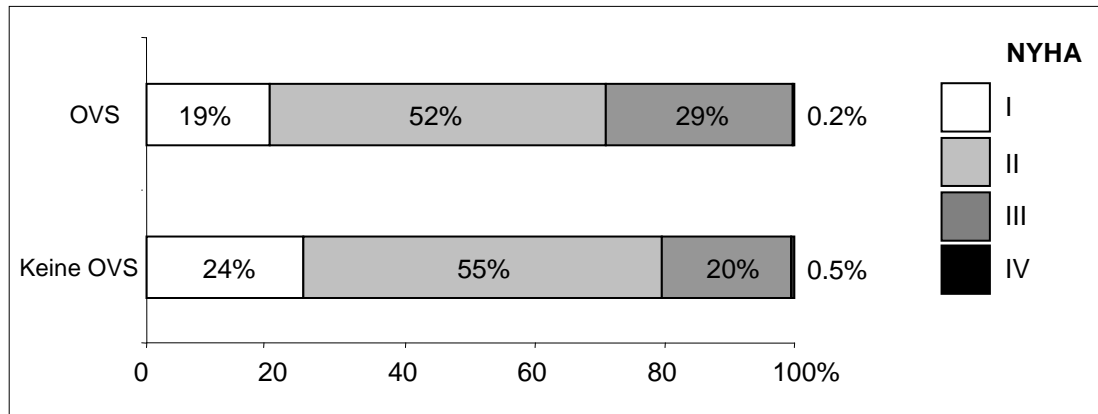


Abbildung 4: NYHA-Klasseneinteilung bei Patienten mit und ohne OVS.

Bezüglich klinischer Stauungszeichen und BNP konnte bei Patienten mit und ohne OVS kein Unterschied festgestellt werden (**Tabelle 1**). Insgesamt 40% der Patienten mit OVS hatten noch nie geraucht und in über 50% keine Anamnese für COPD oder Asthma.

Jedoch hatten Patienten mit OVS durchschnittlich höhere Inflammationsparameter (Leukozytenzahl und hs-CRP-Plasmakonzentration), einen niedrigeren Body-Mass-Index, weniger häufig ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker sowie einem höheren Anteil an Klappenvitien (hier 4 vs. 1%, $P=0,02$).

Des Weiteren zeichneten sich Patienten mit OVS durch eine höhere Ruheherzfrequenz aus, wobei bezüglich der Betablockereinnahme auch ein Trend zur niedrigeren Einnahme bei OVS vorlag ($P=0,08$).

4.3 Charakteristika der anamnestischen COPD bei Herzinsuffizienz

Eine anamnestische „COPD“ wurde bei 151 Personen (24%) eruiert. Die Charakteristika von Patienten mit und ohne anamnestischer COPD werden in **Tabelle 1** aufgeführt.

Patienten mit anamnestischer „COPD“ waren im Mittel älter und hatten eine höhere NYHA-Klasse. Klinische Stauungszeichen sowie die Therapie mit Schleifendiuretika waren signifikant häufiger bei Patienten mit anamnestischer COPD. In Bezug auf andere Herzinsuffizienz-Medikamente wie ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Betablocker, Antiarrhythmika, Thiaziddiuretika) wurde kein Unterschied gesehen.

Im Gegensatz zur spirometrisch nachgewiesenen obstruktiven Ventilationsstörung (OVS) waren Patienten mit anamnestischer COPD sowohl physisch als auch psychisch deutlicher in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (**Tabelle 1**).

Bei 68% (103/151) der Patienten mit anamnestischer COPD war eine pulmonale Obstruktion spirometrisch nicht nachweisbar (**Abb. 5**).

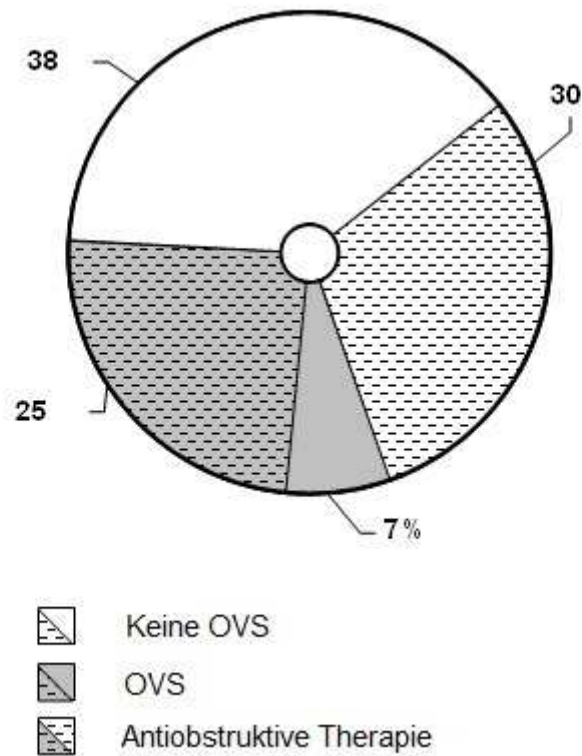


Abbildung 5: Antiobstruktive Therapie und Prävalenz der OVS bei Patienten mit anamnestischer COPD

Der positiv prädiktive Wert (PPW) der anamnestischen COPD zur Vorhersage der spirometrisch bestätigten OVS betrug 0,32 gegenüber einem negativ prädiktiven Wert (NPW) von 0,89. Die Sensitivität lag bei 0,49, während die Spezifität 0,81 betrug (**siehe Tabelle 2**).

Knapp 50% der Patienten mit nicht verifizierbarer anamnestischer COPD wurden mit Antiobstruktiva behandelt; bei 55% aller antiobstruktiv behandelten Patienten wurde mit Lungenfunktionstestung eine COPD ausgeschlossen (**Abb. 5**).

Die in der antiobstruktiven Therapie am häufigsten benutzten Medikamente waren inhalative Beta2-Sympathomimetika, Parasympatholytika und Steroide (**siehe Tabelle 3**).

Zwischen Patienten mit und ohne OVS bestand kein Unterschied bezüglich der Häufigkeit der verwendeten Substanzklasse zur Therapie der Obstruktion (**Tabelle 3**).

	OVS Ja	OVS Nein	Gesamt (N)	
Anamn. COPD ja	48	103	151	PPW= 0,32
Anamn. COPD nein	50	431	481	NPW= 0,89
Gesamt (n)	98	534		
	Sensitivität = 0,49		Spezifität = 0,81	

Tabelle 2: Präsenz der OVS in Abhängigkeit der anamnestisch vorbekannten COPD

PPW = Positiv prädiktiver Wert, NPW = Negativ prädiktiver Wert

	Gesamt N=83	Keine OVS N=46	OVS N=37	P
Beta-2-Sympathomimetika [%]	71	67	76	0,47
Parasympathomimetika [%]	54	48	62	0,27
Inhalative Steroide [%]	59	54	65	0,38
Orale Steroide [%]	6	7	5	1,00
Theophyllin [%]	13	11	16	0,53

Tabelle 3: Antiobstruktive Therapie bei Patienten mit und ohne OVS

4.4 Einfluß der Herzinsuffizienz auf die Lungenfunktionsparameter

In einer Subgruppe von insgesamt 278 Patienten war bereits während der Indexhospitalisierung wegen kardialer Dekompensation vor Entlassung eine Lungenfunktionsmessung durchgeführt werden.

Die Prävalenz der OVS zu diesem Zeitpunkt, d.h. nach bestmöglicher Rekompensation, betrug 19% (52/278). In der Folgeuntersuchung nach 6 Monaten war die OVS jedoch nur noch bei weniger als der Hälfte der „ursprünglichen OVS-Patienten“ (46% bzw. 24/52) nachweisbar, während sie in 4% neu diagnostiziert wurde.

Da die Definition der COPD nach GOLD nur dem Quotienten aus FEV1 und FVC entspricht, und beide Parameter sowie der Quotient bei pulmonaler Stauung reduziert sind,

kann bei entsprechender Dekompensation eine transiente Obstruktion nachweisbar sein. Eine COPD führt durch Lungenüberblähung zu einer charakteristischen Erhöhung der Lungenvolumina, welche bei einer chronischen oder akuten Lungenstauung bei Herzinsuffizienz eher vermindert sind.

Lungenfunktionsparameter	OVS		P
	Nicht persistent N = 24	Persistent N = 28	
FVC [%]	85 [62;94]	73 [59;90]	0,87
FEV-1 [%]	60 [52;79]	64 [44;75]	0,44
Tiffeneau-Quotient (FEV-1/FVC) [%]	67 [61;68]	64 [58;66]	0,08
MEF 50% [%]	33 [21;54]	28 [17;38]	0,14
TLC [%]	84 [75;90]	105 [89;113]	<0,01
ITGV [%]	108 [90;114]	137 [118;178]	<0,01
RLV [%]	92 [79;106]	121 [109;155]	<0,01

Tabelle 4: Vergleich der während der Hospitalisation erhobener Lungenfunktionsparameter von Patienten mit und ohne persistenter OVS 6 Monate nach Entlassung (Werte vor Reversibilitätstest, Median [25te; 75te Perzentile] in %, Abkürzungen siehe Verzeichnis S. 51)

Tabelle 4 zeigt, daß bei Patienten, bei denen die OVS 6 Monate nach Hospitalisation noch persistierte, die Bodyplethysmographie während der Hospitalisation höhere Prozentzahlen von TLC, ITGV und RLV aufwies, während sich andere Parameter nicht unterschieden. Um den prädiktiven Wert der Lungenfunktionsparameter zur Persistenz der OVS zu bestimmen, wurden sie in einer multivariaten logistischen Regression getestet (siehe **Tabelle 5**).

Hier zeigte sich, daß nur die bodyplethysmographischen Parameter RLV, ITGV und TLC, die bei Erhöhung ein Indiz für die Lungenüberblähung sind, die Persistenz der OVS 6 Monate nach Entlassung vorhersagen.

Lungenfunktionsparameter	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall	P
FVC*, pro 1%	0,99	(0,94-1,05)	0,72
FEV1*, pro 1%	0,98	(0,94-1,03)	0,39
FEV1/FVC, pro 1%	0,98	(0,90-1,06)	0,54
MEF 50%*, pro 1%	0,95	(0,89-1,01)	0,13
TLC* pro 10%	1,87	(1,09-3,22)	0,02
ITGV*, pro 10%	1,75	(1,10-2,79)	0,02
RLV*, pro 10%	1,40	(1,04-1,89)	0,03

Tabelle 5: Baseline-Lungenfunktionsparameter zur Prädiktion der OVS-Persistenz sechs Monate nach Entlassung

(*Werte beziehen sich auf den prozentualen Anteil des Istwertes vom Sollwert. Abkürzungen siehe Verzeichnis S. 51)

In **Abbildung 6** wurde der Anteil der Patienten mit OVS nach Hyperinflationsgrad (% des Residualvolumens [RLV] und % des intrathorakalen Gasvolumens [ITGV]) dargestellt.

Die Messungen beziehen sich auf insgesamt 95 Patienten mit OVS, da bei 3 Patienten die Bodyplethysmographie aufgrund einer Klaustrophobie oder körperlicher Erschöpfung nicht durchgeführt werden konnte.

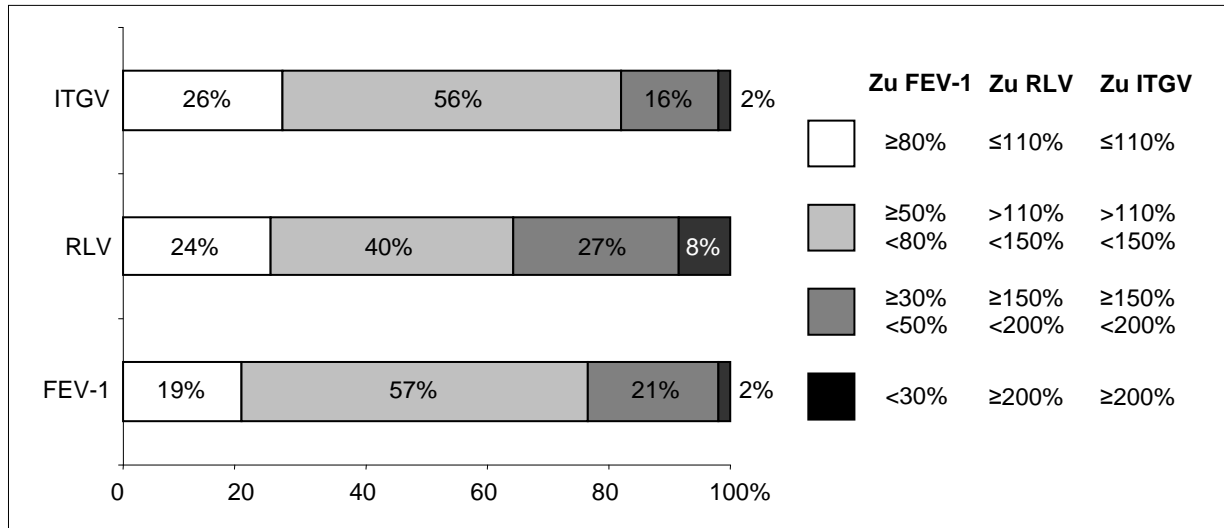


Abbildung 6: Obstruktion und Hyperinflation bei Patienten mit OVS (N=98) anhand des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV), Residualvolumens (RLV) und der forcierten Einsekundenkapazität (FEV-1).
(Rechts neben dem Balkendiagramm farbliche Unterteilung in Schwere der Obstruktion bzw. Hyperinflation)

Bei Hyperinflation wurde eine COPD als Ursache der Obstruktion vermutet. Daher wurde bei Patienten mit erhöhtem RLV (>110% des Normwertes) eine signifikante Überblähung als Kriterium einer „echten“ COPD angenommen. Eine Überblähung wiesen nur 70 von 98 Patienten mit OVS auf (71%). Unterschiede in den Patientencharakteristika (alle Variablen aus **Tabelle 3**) zwischen Patienten mit OVS plus Hyperinflation (RLV >110% (N = 70) und ohne Hyperinflation (OVS mit $RV \leq 110\%$, N = 25) lagen nicht vor.

Die Prävalenz einer „gesicherten“ COPD in der 6 Monats- Nachuntersuchung lag nach diesen Kriterien im Gesamtkollektiv bei 11% (70/632) liegen. Bei den verbleibenden 5% (28/632) war die Ursache der Obstruktion nicht sicher zuzuordnen; ein Fehlen der Überblähung schließt hier eine COPD nicht sicher aus.

4.5 Genderaspekte der komorbiden OVS bei Herzinsuffizienz

Hinsichtlich der Häufigkeit einer OVS gab es zwischen den Geschlechtern keinen Unterschied (24% Männer vs. 22% Frauen; $P = 0,37$), siehe **Tabelle 6**.

Jedoch waren Frauen ohne OVS älter, hatten eine höhere LVEF und eine höhere NYHA-Klasse als Männer ohne OVS. Dieser Effekt war bei OVD nicht nachweisbar.

	Männer (M) N= 478			Frauen (F) N= 154)			P	P
	OVS Ja N= 76	OVS Nein N= 402	P	OVS Ja N= 22	OVS Nein N= 132	P	OVS Ja M vs F	OVS nein M vs F
Klinische Charakteristika								
Alter [Jahre]	65±12,3	65±11,7	0,93	69±10,7	67±13,9	0,63	0,14	0,04
NYHA	2,1±0,7	1,9±0,7	0,03	2,2±0,8	2,1±0,7	0,63	0,57	<0,01
LVEF[%]	41±6,9	41±8,3	0,98	43±7,3	44±8,8	0,70	0,34	<0,01
Herzfrequenz [bpm]	69±15,0	67±14,6	0,08	70±10,5	66±11,9	0,28	0,84	0,62
Stauungszeichen [%]	28,9	24,1	0,39	50,0	29,5	0,06	0,07	0,22
Leukozyten [*1000/mm ³]	7,9	7,0	0,08	9,1	7,4	0,01	0,03	0,18
Obstruktion und COPD								
- Nichtraucher [%]	30,7	38,4	0,03	72,7	73,5	0,57	<0,01	<0,01
- Ehemaliger Raucher [%]	46,7	50,0		13,6	18,9			
- Aktueller Raucher [%]	22,7	11,6		13,2	7,6			
Medikamente								
ACE-Hemmer /ARBs [%]	89,2	95,9	0,04	85,7	92,3	0,39	0,70	0,11
Betablocker [%]	90,7	92,5	0,64	72,7	91,7	0,02	0,07	0,71
Schleifendiuretika [%]	80,0	74,4	0,38	90,9	82,6	0,53	0,34	0,06
Lebensqualität								
SF-36 Physische Funktion	50±30,1	62±27,3	0,01	45±30,9	49±29,4	0,52	0,46	< 0,01
SF-36 Allg.Gesundheit	43±18,9	51±19,3	0,01	43±17,7	48±19,4	0,16	0,70	0,18
SF-36 Psych. Wohlbefinden	68±21,8	69±20,9	0,58	69±16,6	61±22,4	0,13	0,86	<0,01
PHQ-9	7±5,9	6±4,8	0,10	7±5,5	8±5,7	0,76	0,69	<0,01

Tabelle 6: Klinische Charakteristika in Abhängigkeit von Geschlecht und OVS

Abk: ACE-Hemmer = Angiotensin-Konversionshemmer, ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker, BNP = B-Typ –

Natriuretisches Peptid. CRP = C- reaktives Protein. SF 36 = Short Form 36 . PHO-9 = Patient Health Questionnaire-9

Frauen waren unabhängig vom Vorliegen einer OVS oder COPD in der Anamnese (siehe **Tabelle 7**) häufiger Nichtraucher als Männer. Dieser Unterschied war bei Frauen nicht festzustellen. Hier lag der Nichtraucheranteil sowohl bei Frauen mit als auch ohne OVD bei ca. 70% (siehe **Tabelle 6**).

Frauen mit OVS hatten aber im Gegensatz zu Männern häufiger positive Stauungszeichen. Zudem wurden Betablocker Frauen, nicht jedoch Männern mit komorbider OVS und Herzinsuffizienz weniger häufig verabreicht.

Frauen ohne OVS waren in der physischen Funktion und allgemeinen Gesundheit stärker beeinträchtigt als Männer ohne OVS. Die Beeinträchtigung bei komorbider OVS war hingegen bei beiden Geschlechtern gleich stark ausgeprägt.

4.6 Genderaspekte bei anamnestischer COPD und komorbider Herzinsuffizienz

Die Geschlechtsverteilung war bei Patienten mit und ohne anamnestischer COPD vergleichbar (Männer 24,7% vs. 21,4% Frauen, $P=0,24$), siehe **Tabelle 7**.

Jedoch waren Frauen jeweils älter und einer im Durchschnitt höheren NYHA-Klasse zugehörig. Darüber hinaus zeigte sich bei Frauen ein Trend zu höherer LVEF.

Nichtraucher mit anamnestischer COPD waren häufiger weiblichen Geschlechtes. Ebenso war die Anzahl der aktuellen und ehemaligen Raucher bei Frauen geringer.

Bei Vorliegen einer anamnestischen COPD wiesen Frauen auch signifikant häufiger Zeichen einer klinischen Stauung auf als Frauen ohne COPD bzw. Männer mit COPD. Hierzu passend wurden sie auch häufiger mit Schleifendiuretika behandelt.

Die anamnestische COPD war bei Frauen nicht jedoch bei Männern mit höheren Leukozytenwerten assoziiert. Männer nicht jedoch Frauen hatten bei gleichzeitig vorliegender COPD eine erhöhte Ruheherzfrequenz.

Frauen mit COPD waren in ihrer physischen Funktion, jedoch nicht in ihrem psychischen Wohlbefinden, stärker als Männer beeinträchtigt.

	Männer (M)			Frauen (F)			P	P
	N= 478			N= 154				
	COPD Ja N= 118	COPD Nein N= 360	P	COPD Ja N= 33	COPD Nein N= 121	P		
Klinische Charakteristika								
Alter [Jahre]	68±8,9	64±12,3	0,01	70±11,4	66±13,9	0,19	0,10	0,04
NYHA	2,2±0,6	1,9±0,6	<0,01	2,4±0,7	2,1±0,7	<0,01	0,02	0,01
LVEF[%]	42±11,5	41±11	0,28	44±10,8	44±12,3	0,84	0,13	<0,01
Herzfrequenz [bpm]	71±16,4	66±13,9	<0,01	67±12,7	67±11,6	0,87	0,19	0,16
Stauungszeichen [%]	30,5	23,1	0,11	48,5	28,1	0,04	0,06	0,27
Leukozyten [*1000/mm ³]	7,5	7,0	0,41	9,1	7,4	<0,01	0,01	0,50
Obstruktion und COPD								
Nichtraucher [%]	26,5	40,7	<0,01	66,7	75,2	0,29	<0,01	<0,01
Ehemaliger Raucher [%]	51,3	48,9		18,2	18,2			
Aktuelle Raucher [%]	22,2	10,4		15,2	6,6			
Medikamente								
ACE-Hemmer /ARBs [%]	93,0	95,5	0,33	90,9	91,5	1,00	0,35	0,11
Betablocker [%]	92,8	90,6	0,43	90,1	84,8	0,37	0,71	0,34
Schleifendiuretika [%]	81,2	73,3	0,11	97,0	80,2	0,02	0,03	0,15
Lebensqualität								
SF-36 Physische Funktion	50±29,0	63,6±26,9	<0,01	34,9±27,6	51,9±29,1	0,01	0,02	<0,01
SF-36 Allg. Gesundheit	43±18,3	52,2±19,3	<0,01	42,6±21,6	48,5±18,4	0,06	0,57	0,10
SF-36 Psych. Wohlbefinden	63±23,5	71±19,9	0,01	56±23,8	63±21,1	0,13	0,12	0,04
PHQ-9	8±5,7	5±4,6	<0,01	9,9±6,2	7,3±5,5	0,04	0,07	<0,01

Tabelle 7: Klinische Charakteristika in Abhängigkeit von Geschlecht und anamnestischer COPD

Abk: ACE-Hemmer = Angiotensin-Konversionshemmer, ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker, BNP = B-Typ –

Natriuretisches Peptid, CRP = C- reaktives Protein, SF 36 = Short Form 36 , PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9

5 Diskussion

5.1 Prävalenz und Charakteristika der anamnestischen COPD sowie der OVS bei Herzinsuffizienz

Die vorliegende Studie konnte zeigen, daß die Prävalenz der COPD bei Herzinsuffizienz in der Literatur aber auch im klinischen Alltag überschätzt wird. Bei 68% der Patienten mit einer anamnestischen COPD und bei 55% der Patienten mit antiobstruktiver Therapie wurde die Diagnose einer COPD in der Spirometrie nicht bestätigt. Während die anamnestische COPD in unserem Kollektiv 24% betrug, lag die Prävalenz der spirometrisch verifizierten Obstruktion nur bei 16%. Diese Zahlen entsprechen der COPD-Prävalenz der Altersgruppe zwischen 65. und 75. Jahren, in der auch unsere Studienpopulation zuzuordnen ist [12]. In der Literatur schwankt die Prävalenz der COPD bei Herzinsuffizienz von 20-30% [18, 27, 29, 55, 56]. Ursächlich für diese Streuung könnte einerseits eine tatsächliche Zunahme der Prävalenz aufgrund der alternden Gesellschaft bzw. eine stärkere Aufmerksamkeit durch die behandelnde Ärzte sein, andererseits sind aber auch Fehldiagnosen zu vermuten, da bei einem Großteil dieser Arbeiten auf anamnestische Daten zur Diagnosestellung zurückgegriffen wurde [29], d.h. eine Verifizierung durch eine Lungenfunktionsprüfung nicht stattfand.

Unsere Ergebnisse legen nahe, daß viele anamnestische COPD-Diagnosen als falsch-positiv eingeordnet werden müssen. Bisher existierten nur 2 Veröffentlichungen, in denen eine Verifizierung der COPD-Diagnose mittels Spirometrie vorgenommen wurde [55, 56].

Bei diesen Arbeiten lag die Prävalenz der OVS bei 35,0 bzw. 39,2%, also vermutlich höher als in unserer Untersuchung. Auch bei diesen Studien wurde die Diagnose der anamnestischen COPD bei nur ca. einem Drittel der Patienten spirometrisch bestätigt [55].

Der Unterschied bezüglich der COPD-Prävalenzen zwischen diesen beiden Studien und der aktuellen Arbeit dürfte am ehesten mit dem Kompensationszustand der Patienten zum Zeitpunkt der Lungenfunktion zusammenhängen. Bei der Studie von Iversen et al. [55], die auf einer prospektiven Untersuchung von 532 Patienten basierte, erfolgte die Lungenfunktion nämlich bereits zwei bis drei Tage nach stationärer Aufnahme aufgrund einer akuten kardialen Dekompensation. Hier ist aufgrund noch vorhandener pulmonaler Stauung von einer hohen Zahl von Patienten mit stauungsbedingter OVS auszugehen, die zu einer Überschätzung der COPD-Prävalenz führte [28].

Die OVS bei kardialer Dekompensation geht üblicherweise mit einer restriktiven Komponente einher und ist unter diuretischer Therapie rückläufig [30]. Jedoch tritt eine komplette „Normalisierung“ der Lungenfunktionsparameter oft erst Wochen nach akuter kardialer Dekompensation ein, für eine korrekte Diagnose ist also der Untersuchungszeitpunkt dementsprechend zu wählen [30].

Patienten mit anamnestischer COPD waren mit einem Alterdurchschnitt von 68 Jahren älter als die restliche Studienpopulation (65 Jahre, $P < 0,01$). Die komorbide COPD bei Herzinsuffizienz ist eng mit dem Alter assoziiert. So nimmt nach Literaturangaben die Prävalenz bis zum 75. Lebensjahr hin zu um anschließend wieder abzusinken [29]. Es ist dabei nicht eindeutig geklärt, ob sich ein negativer Einfluß der COPD auf das Überleben Ursache dieser Beobachtung ist oder ob mit höherem Alter die Komorbidität häufiger unerkannt bleibt.

Erwartungsgemäß lag sowohl bei Patienten mit OVS als auch anamnestischer COPD ein höherer Anteil von aktuellen und ehemaligen Rauchern vor.

Jedoch hatten auch 40% der Personen mit spirometrischer ermittelter Obstruktion noch nie geraucht; bei Iversen et al. lag die Anzahl dieser Nichtraucher bei 20,4% [55]. Allgemein liegt der Anteil von Patienten ohne Nikotinabusus bei alleiniger COPD bei ca. 23% [12]. Bei diesen Patienten ist entweder eine andere Genese der COPD (z.B. inhalative Noxe, genetische Disposition) oder alternativ das Fehlen einer „echten“ COPD, z.B. bei Herzinsuffizienz mit pulmonaler Stauung, zu vermuten.

Auch die Behandlung mit Schleifendiuretika sowie das Vorliegen klinischer Stauungszeichen war bei Patienten mit anamnestischer COPD häufiger, was beides auf eine Neigung zu pulmonaler Kongestion analog auch in unserer Studie hindeuten könnte. Dies könnte den hohen Anteil (68%) der letztlich falsch-positiven COPD-Diagnosen bei der anamnestischen COPD erklären und zeigt die fehlende Verlässlichkeit solcher anamnestischer Angaben.

5.2 COPD bei Herzinsuffizienz– prognostische und therapeutische Implikationen

Der Großteil der bisherigen Studien, welche die Prävalenz der komorbiden COPD bei der Herzinsuffizienz untersuchten, wurde ohne apparative Validierung durchgeführt. In diesen Studien war die anamnestische COPD mit erhöhter Mortalität und Hospitalisation verbunden [29].

Da die „anamnestische COPD“ in unserer Studie mit einem fortgeschrittenen Herzinsuffizienzstadium einherging, könnten die in der Literatur beschriebenen prognostischen Auswirkungen bereits anhand des Schweregrades der Herzinsuffizienz durchaus erklärt werden. Therapeutisch relevant ist die Beobachtung, daß 30% unserer Patienten mit anamnestischer COPD (46/151, **Abbildung 6**) eine antiobstruktive Therapie ohne Indikation erhielten. Mehrere Studien haben gezeigt, daß Beta-2-Sympatomimetika das

Mortalitätsrisiko und die Anzahl an Dekompensationen bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion erhöhen[38, 57, 58].

Nicht zuletzt deswegen ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei Vorliegen einer anamnestischen COPD besondere Sorgfalt geboten. Die apparative Validierung der Diagnose „COPD“ sollte bei Zweifel an der Diagnose, aber grundsätzlich vor Therapiebeginn mit Antiobstruktiva erfolgen.

Ebenso kritisch sollte die Überprüfung von Indikation und Kontraindikation einer Betablockertherapie bei Herzinsuffizienz mit komorbider COPD erfolgen und die Betablockerverträglichkeit zumindest versuchsweise getestet werden [36]. Entsprechend den aktuellen Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz stellt die COPD nur eine relative Kontraindikation zur Therapie mit Betablockern dar [1]. Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der geschlechtsspezifischen Subgruppenanalyse der Patienten mit anamnestisch COPD zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Behandlungshäufigkeit mit einem Betablocker.

5.3 OVS bei Herzinsuffizienz

Die spirometrisch diagnostizierte OVS (Prävalenz in unserem Kollektiv bei 16%) ist ein häufiges Phänomen bei Patienten mit Herzinsuffizienz. In unserem Kollektiv war sie zudem überraschenderweise mit einer selteneren Behandlung mit ACE-Hemmern/ARB bei Männern verbunden, was einer leitliniengerechten Therapie nicht entspricht [1, 59]. Frauen mit OVS wurden weniger häufig mit einem Betablocker behandelt als Frauen ohne Obstruktion (Frauen mit vs. ohne OVS 73 vs. 92%, $P=0.02$). Im Vergleich von Männern und Frauen zeigte sich ein Trend zu seltenerer Behandlung von Frauen (Männer vs. Frauen mit OVS 91 vs. 73%, $P=0.07$), obwohl der Einsatz von kardioselektiven Betablockern auch bei Koinzidenz von obstruktiven Atemwegserkrankungen und Herzinsuffizienz empfohlen wird [17, 35, 60]. Die

OVS war generell mit erhöhter Leukozytenzahl und Herzfrequenz verbunden, was zu der Beobachtung paßt, daß die Inflammation mit der Schwere der Herzinsuffizienz zunimmt.

Aufgrund der höheren Herzfrequenz kann auf eine zusätzliche Aktivierung des Sympathikusystems bei OVS rückgeschlossen werden. Eine höhere Leukozytenzahl und höheres hs-CRP-Level könnten auch mit einer Reaktion des Immunsystems auf die OVS bzw. COPD zusammenhängen [61].

Unsere Untersuchungen belegen, dass nicht jede OVS zwangsläufig auch eine COPD ist. Wenn man davon ausgeht, dass eine COPD meist mit einer Hyperinflation einhergeht, war in unserem Kollektiv bei fast 26% der Patienten mit OVS eine COPD nicht sicher durch Nachweis einer Überblähung zu bestätigen. Der Nachweis einer Überblähung in der Bodyplethysmographie war nur bei 11% aller Patienten des Kollektivs positiv. Eine COPD ist zwar nicht zwangsläufig mit einer Überblähung vergesellschaftet, oft ist die Obstruktion jedoch mit einer Zunahme der Lungenvolumina assoziiert [13]. Da die Herzinsuffizienz eher eine Abnahme der Lungenvolumina zur Folge hat, könnte eine etwaige Hyperinflation die Verdachtsdiagnose COPD bei spirometrisch nachgewiesener Obstruktion bestärken, obgleich ein Fehlen der Hyperinflation die COPD wie oben aufgeführt nicht ausschließt.

Der Anteil der Nichtraucher war erwartungsgemäß bei Patienten ohne OVS größer als bei OVS-Patienten (Nichtraucheranteil: OVS nein 47% vs. OVS ja 40% $P=0,02$), so dass die Diagnose COPD bei dem großen Teil der OVS-Patienten, aber nicht bei allen als Ursache der Obstruktion anzusehen ist. Überraschenderweise war dieser Effekt in der Subgruppenanalyse bei Frauen nicht zu sehen. Hier war der Anteil der Nichtraucher unabhängig vom Obstruktionsstatus in der Spirometrie gleich hoch (**Tabelle 6**, Frauen: OVS ja vs. nein 72,7 vs. 73,5%, $P=0,57$).

Nach unseren Daten ist wahrscheinlich, dass die OVS bei Herzinsuffizienz bei vielen Patienten nur ein transientes Phänomen darstellt, dass durch akute oder chronische Stauung und eventuell die damit verbundene bronchiale Hyperreagibilität hervorgerufen wird [28]. Passend hierzu zeigte sich ein deutlicher Trend hin zu vermehrten Stauungszeichen in der klinischen Untersuchung bei Frauen mit OVS (Tabelle 6, Frauen: OVS ja vs. nein 50 vs. 29,5%, $P= 0,06$). Interstitielle Flüssigkeitsansammlungen könnten eine Atemwegsobstruktion auch durch mechanische Kompression hervorrufen, die nur teilweise durch Bronchodilatoren reversibel ist. Überaktivierung des Sympathikus oder Verwendung unselektiver Betablocker könnten die Reversibilität der stauungsbedingten Atemwegsobstruktion bei Herzinsuffizienz weiter reduzieren [19]. Daher schließt eine Obstruktion nach spirometrischer Reversibilitätstestung eine kardial bedingte Stauung nicht grundsätzlich aus.

5.4 Möglichkeit zur korrekten Diagnostik der COPD bei Herzinsuffizienz

Die COPD-spezifische Eigenschaft des „Airtrapping“ und der nachfolgenden Hyperinflation spiegelt sich in den plethysmographischen Lungenvolumina wieder. Eine COPD führt durch Destruktion des Lungenparenchyms zur Emphysembildung mit Lungenüberblähung[14].

Dies führt neben einer Abnahme der inspiratorischen Kapazität (IC) zu einer charakteristischen Erhöhung der Lungenvolumina (RLV, ITGV und TLC), die bei einer chronischen oder akuten Lungenstauung bei Herzinsuffizienz eigentlich reduziert werden[28].

In einer Subgruppe von 278 Patienten konnten wir zeigen, daß erhöhte Lungenvolumina wie RLV, ITGV und TLC als Zeichen der Lungenüberblähung die Persistenz der OVS nach 6 Monaten vorhersagen konnten (**Tabelle 4 und 5**). Vor diesem Hintergrund ist bei Zeichen

einer Hyperinflation die COPD als die wahrscheinlichste Ursache der Obstruktion auch bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz anzunehmen [28]. Allerdings kann bei frühen Stadien der COPD die Überblähung nur gering oder noch nicht ausgeprägt sein [64], so daß dadurch die Sensitivität dieser Messgrößen bei der COPD-Erkennung eingeschränkt wird.

Eine Erhöhung des RLV (bspw. >10% des Normwertes) kann umgekehrt die Diagnose „COPD“ bei Patienten mit Herzinsuffizienz und OVS wahrscheinlicher bzw. sicherer machen. Aus diesem Grund sollte eine Bodyplethysmographie routinemäßig bei herzinsuffizienten Patienten mit Atemwegsobstruktion durchgeführt werden.

Aus Studien zur Behandlung der COPD wissen wir, daß antiobstruktive Substanzen weniger den Tiffeneau-Index verbessern, sondern eher die Lungenvolumina und die Resistance günstig beeinflussen [65-67].

Die Reversibilitätstestung der Obstruktion anhand des Tiffeneau-Wertes wird zur Abgrenzung einer COPD von asthmatischen Beschwerden regelmäßig durchgeführt. Die höchste Spezifität wird ihr vor Beginn einer antiobstruktiven Therapie nachgesagt [14]. Zur Unterscheidung der stauungsbedingten OVS von der COPD scheint es bei der Herzinsuffizienz jedoch nach unseren Befunden sinnvoll zu sein, neben der Reversibilitätstestung auch die bodyplethysmographisch bestimmten Volumina vor Beginn einer antiobstruktiven Therapie zu betrachten. Zur definitiven Klärung der diagnostischen Wertigkeit der Bodyplethysmographie bei Herzinsuffizienz sind jedoch weitere Studien notwendig.

Ca. 30% unserer Patienten mit OVS und *ohne* Überblähung waren antiobstruktiv therapiert. Aufgrund des positiven Effektes dieser Therapie könnten diese Patienten auch letztlich doch an einer COPD mit (medikamentös gebesserter bzw. normalisierter)

Hyperinflation gelitten haben (Daten nicht dargestellt). Grundsätzlich sollte daher die Interpretation der spirometrischen bzw. bodyplethysmographischen Ergebnisse immer in Zusammenschau mit Verlaufsuntersuchungen und therapeutischen Maßnahmen erfolgen.

5.5 Probleme bei der Unterscheidung von pulmonal und kardial bedingter Obstruktion

COPD ohne statische Hyperinflation wird in der Literatur mit ca. 13% angegeben [68]. Ebenso ist die dynamische Hyperinflation, die nur bei körperlicher Anstrengung in Erscheinung tritt, häufig bei der COPD anzutreffen.

Als Konsequenz sollte die Wiederholung der Messung des RLV nach Belastung zumindest bei denjenigen Patienten mit OVS erwogen werden, die in Ruhe keine Überblähung aufweisen.

Auch da die Symptomatik der Herzinsuffizienz bzw. der COPD auch teilweise von der Tagesform abhängig ist, empfehlen sich wiederholte Messungen der Lungenfunktion im Verlauf.

Diese sollten bei Patienten mit Herzinsuffizienz immer im euvolämischen Zustand unter Gewichtskontrolle durchgeführt werden, um so möglicherweise eine kardiale Stauung zu erkennen. Unter Diurese kann sich FEV1 bei Herzinsuffizienz um bis zu 35% bessern [29].

Ein großer Nachteil der bodyplethysmographischen Analyse ist ihre begrenzte Verfügbarkeit. Die teure Ausstattung und die Notwendigkeit von Fachpersonal zur Durchführung der Untersuchung verhindern die flächendeckende Anwendung bei Herzinsuffizienzpatienten. Dies spricht dafür, solche Patienten im Zweifel solche Patienten lieber an ein spezialisiertes Zentrum anzubinden.

Zusammenfassend bietet die Kombination von spirometrischen und plethysmographischen Daten die Möglichkeit einer besseren Unterscheidung der echten COPD von stauungsbedingter Obstruktion bei Herzinsuffizienz und sollte im Hinblick auf die therapeutische Konsequenzen bei entsprechendem Verdacht durchgeführt werden. Bei nicht eindeutigen Befunden sind zudem serielle Untersuchungen empfehlenswert.

5.6 Genderaspekte der Atemwegsobstruktion bei komorbider Herzinsuffizienz

Die vorliegenden Ergebnisse weisen auf geschlechtsspezifische Unterschiede bei komorbider OVS bei Herzinsuffizienzpatienten hin.

Frauen mit Herzinsuffizienz sind häufig auch unabhängig von einer begleitenden COPD älter als männliche Herzinsuffizienzpatienten [69]. Dies ist nicht zuletzt auf die spätere Manifestation der Grunderkrankung und eine in manchen Untersuchungen günstigere Prognose bei Frauen mit Herzinsuffizienz zurückzuführen [5].

Der in der Literatur beschriebene Umstand, eine COPD sei bei männlichen Herzinsuffizienzpatienten häufiger zu finden [29], zeigte sich in unserem Kollektiv sowohl im Bezug auf eine anamnestische COPD als auch spirometrisch bestätigte OVS nicht. Die Prävalenz der anamnestischen COPD bzw. der OVS lag bei beiden Geschlechtern zwischen 21 und 25%.

Männer waren jedoch erwartungsgemäß häufiger ehemalige oder auch noch aktuelle Raucher [56], während weibliche Nichtraucher häufiger als männliche eine anamnestische COPD oder eine OVS aufwiesen. Diese Beobachtungen sprechen für mit der unterschiedlichen Sozialisation zusammenhängende Genderaspekte der OVS.

Der Nichtraucheranteil unter COPD Patienten ist bei Frauen auch in der Normalpopulation, also in Nicht-Herzinsuffizienzkollektiven höher, da bei Frauen stärker als bei Männern neben inhalativen Noxen andere Ursachen, z.B. eine autoimmunologische Lungenschädigung, bei der Entwicklung einer Obstruktion eine Rolle spielen [13]. Auch gibt es Hinweise darauf, daß weibliche Patienten deutlich schneller und schwerer an einer COPD erkranken [70]. Hierfür werden in erster Linie eine höhere Empfindlichkeit für inhalative Noxen sowie anatomisch kleinere Lumina der Atemwege verantwortlich gemacht [45, 71, 72], also genderabhängige Faktoren.

Bei Herzinsuffizienz konnten wir in der vorliegenden Arbeit zeigen, dass bei Frauen mit spirometrisch nachweisbarer Obstruktion oder anamnestischer COPD häufiger Zeichen einer klinischen Stauung vorlagen als bei Männer – ein Hinweis darauf, dass evtl. bei Frauen häufiger als bei Männern keine „echte“ COPD vorliegen könnte, sondern die kardiale Stauung als Atemwegsobstruktion verkannt wird. Dafür spricht auch die häufigere Einnahme von Schleifendiuretika bei weiblichen Patienten mit anamnestischer COPD (80 vs. 96 $P=0,02$), bei OVS ist diese nicht signifikant (91 vs. 80, $P = 0,20$). Frauen erkranken häufiger als Männer an einer diastolischen kardialen Funktionsstörung, die besonders häufig mit einer pulmonalen Stauung sogar bei erhaltener Pumpfunktion assoziiert ist.

Weiter war die Leukozytenzahl bei weiblichen Patienten deutlich höher als bei männlichen Patienten mit Obstruktion. Die Tatsache, dass es sich bei der COPD um eine Krankheit mit systemischer Inflammation handelt, könnte bei Frauen stärker ausgeprägt zu sein als bei Männern [61, 70], die genauen Mechanismen sind dabei allerdings noch unklar.

Bei der medikamentösen Therapie zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede, teilweise zu Ungunsten des weiblichen Geschlechtes. Dieser Effekt wurde auch von anderen

Arbeitsgruppen bereits beschrieben; so konnten mehrere Studien zeigen, dass Frauen mit Herzinsuffizienz weniger häufig ACE-Hemmer, Aldosteronantagonisten und Betablocker erhalten [73].

Auch in unserem Kollektiv wurden Frauen, nicht jedoch Männer mit OVS weniger häufig mit einem Betablocker behandelt. Zudem nahmen Frauen mit anamnestischer COPD häufiger Schleifendiuretika ein als Männer, bzw. Frauen ohne COPD.

Ein weiter geschlechtsspezifischer Unterschied bezüglich der Charakteristika unserer Patienten war in der relativ stärkeren Beeinträchtigung der physischen Lebensqualität bei Frauen zu sehen. Dieses Phänomen ist bei alleiniger Herzinsuffizienz oder COPD bereits zu beobachten [71], die komorbide COPD bei Herzinsuffizienz scheint jedoch die Lebensqualität zusätzlich weiter zu beeinträchtigen.

Frauen wiesen im Durchschnitt einen höheren PHQ-Summenscore für Depression auf (PHQ-9, keine OVS, Männer vs. Frauen 5,71 vs. 7,87; $P < 0,01$) [74]. Eine unterschiedliche Pathogenesen sowie genderabhängige Verarbeitungs- und Kompensationsmechanismen im Umgang mit der Erkrankung bieten Erklärungsansätze [75]. Empfohlene Interventionen im Falle einer Depression bei komorbider Herzinsuffizienz und COPD sind kardiologische und pulmonologische Rehabilitationsmaßnahmen [76], welche stärker auf geschlechtsspezifische Bedürfnisse hin abgestimmt werden sollten. Diese haben das Ziel, durch eine Reduktion der körperlichen Beschwerden positive Effekte auf die Stimmungslage zu erzielen.

5.7 Schlussfolgerungen

Unsere Ergebnisse legen nahe, daß die COPD-Prävalenz bei der Herzinsuffizienz in der Literatur, aber auch im klinischen Alltag oft erheblich überschätzt wird - mit der Konsequenz, dass Patienten auch häufig ohne wirkliche Indikation mit Bronchodilatoren behandelt werden. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß die Diagnose meist auf anamnestischen Daten oder der klinisch-körperlichen Untersuchung und nicht auf einer spirometrischen Testung basiert. Eine anamnestische COPD korreliert, wie unsere Befunde zeigen, nur in sehr geringem Maße mit einer dauerhaften OVS im Sinne einer COPD.

Die spirometrisch nachgewiesene Obstruktion bei Herzinsuffizienz beweist nicht das Vorliegen einer COPD. In vielen Fällen ist die Obstruktion auf ein transientes, durch Lungenstauung bedingtes Phänomen zurückzuführen. Bodyplethysmographische Parameter wie das Residualvolumen oder die totale Lungenkapazität stellen nützliche diagnostische Hilfsmittel dar, eine echte COPD von einer stauungsbedingten OVS abzugrenzen. Gegebenenfalls müssen im Zweifelsfall Serienuntersuchungen die Konstanz der Befunde testen.

Frauen und Männer mit komorbider COPD bzw. OVS bei Herzinsuffizienz unterscheiden sich in Präsentation, Medikamentenverschreibung und körperlichen sowie seelischen Auswirkungen voneinander. Die Kenntnis dieser Unterschiede ist wichtig, um den unterschiedlichen Bedürfnissen in der Behandlung Rechnung zu tragen und Behandlungsfehler zu vermeiden bzw. zu korrigieren.

6 Zusammenfassung

Die Prävalenz der chronisch obstruktiven pulmonalen Erkrankung (COPD) bei der systolischen Herzinsuffizienz (HF) wird in der Literatur mit bis zu 20-30% angegeben. Die meisten Publikationen leiteten die Diagnose einer COPD aus anamnestischen Angaben ab, die tatsächliche Prävalenz der spirometrisch bestätigten COPD bei komorbider Herzinsuffizienz war bislang unklar. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Anteile der Patienten mit anamnestischer COPD sowie mit spirometrisch verifizierter Obstruktiver Ventilationsstörung (OVS) bei einer großen Kohorte von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz zu ermitteln, Charakteristika beider Patientengruppen miteinander zu vergleichen und geschlechtsspezifische Unterschiede aufzudecken.

Im Rahmen einer retrospektiven Substudie der INH (Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz) - Studie wurden Lungenfunktionsanalysen, echokardiographische und anamnestische Befunde von insgesamt 632 Patienten ausgewertet. Die Patienten stellten sich hierzu 6 Monate nach stationärer Behandlung, die aufgrund einer kardialen Dekompensation erfolgt war, in der Herzinsuffizienzambulanz der Universitätsklinik vor.

Die Prävalenz der anamnestischen COPD lag in unserem Kollektiv bei 24%. Spirometrisch liess sich eine Obstruktion aber nur bei 16% aller Patienten (98/632) bestätigen. Der positiv prädiktive Wert der anamnestischen COPD zur Vorhersage der spirometrisch bestätigen Atemwegsobstruktion lag mit 0,32 noch unterhalb der zufälligen Ratewahrscheinlichkeit von 0,5. Damit war die anamnestische COPD in 68% der Fälle nicht zutreffend diagnostiziert. Eine COPD konnte zudem bei mehr als der Hälfte aller Patienten mit anamnestischer COPD (83/151, entsprechend 55%), spirometrisch ausgeschlossen werden.

Bei Patientinnen mit anamnestischer COPD war eine häufigere Einnahme von Schleifendiuretika bei vermehrtem Auftreten klinischer Stauungszeichen zu verzeichnen. Ferner erhielten Frauen (72 vs. 89%, $P < 0,01$), nicht jedoch Männer mit OVS weniger häufig einen Betablocker, was sowohl als Ursache als auch als Konsequenz einer häufigeren (subklinischen) kardialen Dekompensation angesehen werden könnte. Weitere Hinweise darauf, dass v.a. bei Frauen oft keine „echte“, auf Nikotinabusus zurückzuführende COPD vorlag, finden sich bei der Betrachtung des Nichtraucheranteils bei der geschlechtsvergleichenden Analyse Frauen vs. Männer (66,7 vs. 26,5; $P < 0,01$) bzw. bei der Subgruppenanalyse Frauen mit vs. ohne OVS (72,7 vs. 73,5; $P = 0,57$).

Die Komorbidität von OVS und Herzinsuffizienz hatte hingegen bei Männern besonders auf die physische Komponente der Lebensqualität negative Auswirkungen (SF 36 Physische Funktion Männer mit vs. ohne OVS 50 vs. 62, $P < 0,01$).

In einer Subgruppenanalyse von 278 Patienten, die aufgrund einer kardialen Dekompensation stationär behandelt wurden, und von denen bei 52 den während des Aufenthaltes spirometrisch eine OVS festgestellt wurde, war die Obstruktion 6 Monate nach Entlassung bei der Hälfte der Patienten nicht mehr nachweisbar. In der multivariaten logistischen Regression waren nur bodyplethysmographischen Parameter wie das Residualvolumen (RLV), das Intrathorakale Gasvolumen (ITGV) und die Totale Lungenkapazität (TLC), nicht jedoch die spirometrischen Messparameter FEV₁, FVC und FEV₁/FVC prädiktiv für die Persistenz der OVS 6 Monate nach Entlassung.

Unsere Daten belegen, dass bei Herzinsuffizienz die anamnestische COPD nur unzureichend mit der spirometrisch nachgewiesenen Obstruktion korreliert. Die COPD bei Herzinsuffizienz wird häufig überschätzt und somit ohne Indikation mit inhalativen Antiobstruktiva therapiert. Auch kommen Betablocker entgegen den Empfehlungen der

Leitlinien bei Vorhandensein einer obstruktiven Ventilationsstörung sowie einer Herzinsuffizienz bei Frauen seltener zum Einsatz. Oft ist eine kardiale Stauung und nicht die COPD Ursache einer nachweisbaren Obstruktion. Zur korrekten Diagnose bei OVS und vermuteter kardialer Stauung sind Parameter der Bodyplethysmographie wie das RLV oder ITGV, die bei Erhöhung einen verlässlichen Hinweis auf eine zugrunde liegende COPD liefern, hilfreich.

Nach diesen Daten erscheint bei Herzinsuffizienzpatienten mit Verdacht auf eine obstruktive Lungenerkrankung nach bestmöglicher Rekompensation und vor Beginn einer medikamentösen anti-obstruktiven Therapie die Durchführung einer Lungenfunktionsuntersuchung mit Spirometrie und Bodyplethysmographie grundsätzlich indiziert.

Referenzen

1. Dickstein, K., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. Eur Heart J, 2008. **29**(19): p. 2388-442.
2. de Giuli, F., et al., *Incidence and outcome of persons with a clinical diagnosis of heart failure in a general practice population of 696,884 in the United Kingdom*. Eur J Heart Fail, 2005. **7**(3): p. 295-302.
3. Stewart, S., et al., *More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure*. Eur J Heart Fail, 2001. **3**(3): p. 315-22.
4. Kannel, W.B., et al., *An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study*. Am J Epidemiol, 1979. **110**(3): p. 281-90.
5. O'Meara, E., et al., *Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program*. Circulation, 2007. **115**(24): p. 3111-20.
6. Puri, S., et al., *Increased alveolar/capillary membrane resistance to gas transfer in patients with chronic heart failure*. Br Heart J, 1994. **72**(2): p. 140-4.
7. Hunt, S.A., et al., *2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation*. Circulation, 2009. **119**(14): p. e391-479.
8. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der and W.M.F. (AWMF). *Nationale Versorgungsleitlinie chronische Herzinsuffizienz*. 2009.
9. Deutsches Ärzteblatt 95, H., 11. Dezember 1998.
10. Vogelmeier, C., et al., *[Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]*. Pneumologie, 2007. **61**(5): p. e1-40.
11. Pauwels, R.A. and K.F. Rabe, *Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Lancet, 2004. **364**(9434): p. 613-20.
12. Pena, V.S., et al., *Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study*. Chest, 2000. **118**(4): p. 981-9.
13. Curtis, J.L., *The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research*. Proc Am Thorac Soc., 2007. **4**(7): p. 512-521.
14. Rabe, K.F., et al., *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(6): p. 532-55.
15. Morrison, L.K., et al., *Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(2): p. 202-9.
16. John, M., et al., *Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases*. Int J Cardiol, 2006. **111**(3): p. 365-70.

17. Le Jemtel, T.H., M. Padeletti, and S. Jelic, *Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(2): p. 171-80.
18. Rutten, F.H., et al., *Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Heart J, 2005. **26**(18): p. 1887-94.
19. Sirak, T.E., S. Jelic, and T.H. Le Jemtel, *Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(3): p. 497-502.
20. Wasserman, K., et al., *Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure*. Circulation, 1997. **96**(7): p. 2221-7.
21. Ansari, M. and B.M. Massie, *Heart failure: how big is the problem? Who are the patients? What does the future hold?* Am Heart J, 2003. **146**(1): p. 1-4.
22. Shahar, E., et al., *Hospitalized heart failure: rates and long-term mortality*. J Card Fail, 2004. **10**(5): p. 374-9.
23. Faller, H., et al., *Is health-related quality of life an independent predictor of survival in patients with chronic heart failure?* J Psychosom Res, 2007. **63**(5): p. 533-8.
24. Rutten, F.H., et al., *Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination?* Eur J Heart Fail, 2006. **8**(7): p. 706-11.
25. Senni, M., et al., *Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991*. Circulation, 1998. **98**(21): p. 2282-9.
26. Havranek, E.P., et al., *Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project*. Am Heart J, 2002. **143**(3): p. 412-7.
27. Macchia, A., et al., *The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized for chronic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2007. **9**(9): p. 942-8.
28. Lizak, M.K., et al., *The influence of chronic heart failure on pulmonary function tests in patients undergoing orthotopic heart transplantation*. Transplant Proc, 2009. **41**(8): p. 3194-7.
29. Hawkins, N.M., et al., *Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology*. Eur J Heart Fail, 2009. **11**(2): p. 130-9.
30. Light, R.W. and R.B. George, *Serial pulmonary function in patients with acute heart failure*. Arch Intern Med, 1983. **143**(3): p. 429-33.
31. Rusinaru, D., et al., *Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure*. Am J Cardiol, 2008. **101**(3): p. 353-8.
32. Dransfield, M.T., et al., *Beta-blocker use and the risk of death in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD*. Thorax, 2007.
33. Brooks, T.W., et al., *Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers*. Pharmacotherapy, 2007. **27**(5): p. 684-90.
34. Gheorghade, M., W.S. Colucci, and K. Swedberg, *Beta-blockers in chronic heart failure*. Circulation, 2003. **107**(12): p. 1570-5.
35. Salpeter, S., T. Ormiston, and E. Salpeter, *Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(4): p. CD003566.
36. Kotlyar, E., et al., *Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma*. J Heart Lung Transplant, 2002. **21**(12): p. 1290-5.
37. Salpeter, S.R., T.M. Ormiston, and E.E. Salpeter, *Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis*. Chest, 2004. **125**(6): p. 2309-21.

38. Au, D.H., et al., *Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction.* Chest, 2003. **123**(6): p. 1964-9.
39. Cazzola, M., et al., *Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia.* Chest, 1998. **114**(2): p. 411-5.
40. Braunstein, J.B., et al., *Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure.* J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(7): p. 1226-33.
41. Huiart, L., P. Ernst, and S. Suissa, *Cardiovascular morbidity and mortality in COPD.* Chest, 2005. **128**(4): p. 2640-6.
42. Kjoller, E., et al., *Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction.* Eur J Heart Fail, 2004. **6**(1): p. 71-7.
43. Tribouilloy, C., et al., *Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study.* Eur Heart J, 2008. **29**(3): p. 339-47.
44. Curkendall, S.M., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes.* Eur J Epidemiol, 2006. **21**(11): p. 803-13.
45. Krumholz, H.M., M. Larson, and D. Levy, *Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension.* Am J Cardiol, 1993. **72**(3): p. 310-3.
46. Ghali, J.K., et al., *Gender differences in advanced heart failure: insights from the BEST study.* J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(12): p. 2128-34.
47. Stromberg, A. and J. Martensson, *Gender differences in patients with heart failure.* Eur J Cardiovasc Nurs, 2003. **2**(1): p. 7-18.
48. Kannel, W.B., K. Ho, and T. Thom, *Changing epidemiological features of cardiac failure.* Br Heart J, 1994. **72**(2 Suppl): p. S3-9.
49. Varkey, A.B., *Chronic obstructive pulmonary disease in women: exploring gender differences.* Curr Opin Pulm Med, 2004. **10**(2): p. 98-103.
50. Chapman, K.R., D.P. Tashkin, and D.J. Pye, *Gender bias in the diagnosis of COPD.* Chest, 2001. **119**(6): p. 1691-5.
51. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.* Med Care, 1992. **30**(6): p. 473-83.
52. Kroenke, K., R.L. Spitzer, and J.B. Williams, *The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure.* J Gen Intern Med, 2001. **16**(9): p. 606-13.
53. Schiller, N.B., et al., *Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms.* J Am Soc Echocardiogr, 1989. **2**(5): p. 358-67.
54. Folland, E.D., et al., *Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques.* Circulation, 1979. **60**(4): p. 760-6.
55. Iversen, K.K., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure.* J Intern Med, 2008. **264**(4): p. 361-9.
56. Mascarenhas, J., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications.* Am Heart J, 2008. **155**(3): p. 521-5.
57. Hirono, O., et al., *Left ventricular diastolic dysfunction in patients with bronchial asthma with long-term oral beta2-adrenoceptor agonists.* Am Heart J, 2001. **142**(6): p. E11.

58. Salpeter, S.R., *Cardiovascular safety of beta(2)-adrenoceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review*. *Drugs Aging*, 2004. **21**(6): p. 405-14.
59. Jessup, M., et al., *2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation*. *Circulation*, 2009. **119**(14): p. 1977-2016.
60. Padeletti, M., S. Jelic, and T.H. LeJemtel, *Coexistent chronic obstructive pulmonary disease and heart failure in the elderly*. *Int J Cardiol*, 2008. **125**(2): p. 209-15.
61. Walter, R.E., et al., *Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study*. *Chest*, 2008. **133**(1): p. 19-25.
62. 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.
63. Buist, A.S., et al., *International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study*. *Lancet*, 2007. **370**(9589): p. 741-50.
64. Agusti, A., *COPD as a systemic disease*. *COPD*, 2008. **5**(2): p. 133-8.
65. O'Donnell, D.E., et al., *Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD*. *Eur Respir J*, 2004. **23**(6): p. 832-40.
66. Dellaca, R.L., et al., *Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique*. *Eur Respir J*, 2004. **23**(2): p. 232-40.
67. Walker, P.P. and P.M. Calverley, *The volumetric response to bronchodilators in stable chronic obstructive pulmonary disease*. *Copd*, 2008. **5**(3): p. 147-52.
68. Dykstra, B.J., et al., *Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease*. *Chest*, 1999. **115**(1): p. 68-74.
69. Jaarsma, T., *Are women different than men? Aspects of heart failure in special populations: elderly women*. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2002. **1**(1): p. 29-31.
70. Han, M.K., *Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. **176**(12): p. 1179-1184.
71. Martinez, F.J., *Sex differences in severe pulmonary emphysema*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. **176**(3): p. 243-52.
72. Silverman, E.K., *Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **162**(6): p. 2152-8.
73. Cleland, J.G.F., *The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis*. *Eur Heart J*, 2004. **24**: p. 442-463.
74. Luttik, M.L., *Quality of life and depressive symptoms in heart failure patients and their partners: the impact of role and gender*. *J Card Fail*, 2009. **15**(7): p. 580-5.
75. Faller, H., *Depression and survival in chronic heart failure: does gender play a role?* *Eur Heart J Fail*, 2007. **9**(10): p. 1018-1023.
76. Yohannes, A.M., *Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles*. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009. **12**: p. 1209-21

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
BNP	B-type Natriuretisches Peptid
COPD	Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
(F)VC	(Forcierte) Vitalkapazität
GOLD	“Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease”
hs-CRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
IC	Inspiratorische Kapazität
INH	Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MEF	Maximaler expiratorischer Fluß
NPW	Negativer prädiktiver Wert
OVS	Obstruktive Ventilationsstörung
PEF	Expiratorischer Spitzenfluß
PHQ	“Patient Health Questionnaire”
PPW	Positiver prädiktiver Wert
RLV	Residualvolumen
TLC	Totale Lungenkapazität

Danksagung

Ich bedanke mich an erster Stelle bei Frau Prof. Dr. Christiane E. Angermann für die Bereitstellung des Themas und die engagierte Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Gülmisal Güder, die mir jederzeit mit Rat und Tat geduldig zur Seite stand und einen großen Beitrag zur Fertigstellung der Arbeit geleistet hat. Vielen Dank auch an Frau Dr. Susanne Brenner für die hilfreichen Anmerkungen beim Schreiben der Arbeit.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Götz Gelbrich vom Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig (KKSL) für die biometrische Betreuung der Studie sowie beim Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), durch dessen Förderung des Kompetenznetzwerks Herzinsuffizienz diese Arbeit erst ermöglicht wurde.

Dank gebührt auch allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Herzinsuffizienz-Ambulanz Würzburg, insbesondere Frau Monika Hanke, für die freundliche Atmosphäre und das hilfreiche Entgegenkommen während der Datensammlung.