

**Einfluss des Nikotinkonsums und einer
Langzeitsauerstofftherapie auf die neurovaskuläre
Kopplung**

**EINE SIMULTANE TRANSKRANIELLE DOPPLER- UND ELEKTROENZEPHALOGRAMM-
STUDIE AN PATIENTEN MIT CHRONISCH OBSTRUKTIVER LUNGENERKRANKUNG**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

**vorgelegt von
Schmid, Melanie Maria
aus Passau**

**Gießen
2016**

**Aus der Klinik für Neurologie des
Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. M. Kaps**

Gutachter: Prof. Dr. med Bernhard Rosengarten

Gutachter: Prof Dr. med Marc Schlamann

Tag der Disputation: 19.10.2016

FÜR MEINE FAMILIE

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
2 Patienten, Material und Methodik.....	11
2.1 Antrag an die Ethikkommission.....	11
2.2 Patientenkollektiv	11
2.3 Klinische Datenerhebung.....	11
2.4 Laborchemische Datenerhebung	12
2.4.1 Klinische Chemie	12
2.4.2 Blutgasanalyse	12
2.4.3 Stickstoffmonoxid	13
2.5 Pneumologische Datenerhebung	13
2.5.1 Lungenfunktionstests	13
2.5.2 6-Minuten-Gehtest	14
2.6 Untersuchungsmethoden	14
2.6.1 Transkranielle Dopplersonographie	14
2.6.2 Elektroenzephalographie	18
2.6.3 Visuelle Stimulation	20
2.7 Untersuchungsablauf.....	21
2.8 Datenanalyse.....	21
2.8.1 Vaskuläre Datenanalyse	21
2.8.2 Neuronale Datenanalyse.....	23
2.8.3 Angewandte Statistik.....	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Demographische, funktionelle und laboranalytische Daten.....	25
3.2 Neurophysiologische Daten.....	30
4 Diskussion.....	33
4.1 Zugrunde liegende Überlegungen	33
4.2 Klinische, funktionelle und laboranalytische Ergebnisse	38

4.3 Neurophysiologische Ergebnisse	41
4.3.1 Neurofunktionelle Ergebnisse	41
4.3.2 Neurovaskuläre Ergebnisse	43
4.4 Angewandte Methoden	46
4.5 Abschließende Beurteilung und Ausblick.....	49
5 Zusammenfassung	53
6 Summary.....	55
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Literaturverzeichnis	X
Erklärung zur Dissertation	XXVIII
Danksagung.....	XXIX

1 Einleitung

Im Rahmen der *Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland* (DEGS) des Robert Koch-Instituts wurde in den Jahren 2008 bis 2011 unter anderem das Rauchverhalten der deutschen Bevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahren untersucht. Demnach lag der Nikotinkonsum in dieser Bevölkerungsgruppe bei insgesamt 29,7%, wobei Frauen zu einem geringeren Prozentsatz Tabak konsumierten als Männer (Gößwald, Lange et al. 2012). Vergleicht man die Ergebnisse mit früheren Erhebungen, lässt sich in einem Zeitraum von 2003 bis 2011 zwar ein signifikanter Rückgang der Raucherquote feststellen (Lampert, Lippe et al. 2013), dennoch lag Deutschland, berücksichtigt man eine Studie der *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD), mit einem Rückgang der Raucherquote um 10% im Zeitraum von 2002 bis 2012 noch unter dem ermittelten europäischen Durchschnittswert (OECD 2014). Dies scheint umso bedenklicher vor dem Hintergrund, dass jährlich etwa sechs Millionen Menschen weltweit an den Folgen aktiven oder passiven Nikotinkonsums sterben (WHO 2014) und der Konsum von Zigaretten in den Industrienationen den größten vermeidbaren Risikofaktor für Krankheiten und vorzeitigen Tod darstellt (Neubauer, Welte et al. 2006). So zählen zu den häufigsten tabakassoziierten Krankheiten kardiovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege sowie Malignome (IARC Working Group 2004).

Eine überwiegend durch das Rauchen hervorgerufene Erkrankung ist die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD). Bei der COPD handelt es sich definitionsgemäß um eine vermeid- und behandelbare Erkrankung, welche im Wesentlichen charakterisiert ist durch eine nicht vollständig reversible Obstruktion der Atemwege. Diese Atemwegobstruktion ist in der Regel progredient und geht einher mit einer abnormen inflammatorischen Reaktion des Lungenparenchyms, ausgelöst durch exogene Noxen, welche vor allem im Rahmen des Zigarettenkonsums entstehen (Celli and MacNee 2004, Vogelmeier, Buhl et al. 2007). Die COPD stellt weltweit eine der führenden Ursachen von Krankheit und Sterblichkeit dar, dennoch gibt es zum Teil große Unterschiede bezüglich Prävalenz, Morbidität und Mortalität zwischen verschiedenen Ländern und Bevölkerungsgruppen (Vestbo, Hurd et al. 2013). In einer Studie zur weltweiten Erfassung der Prävalenz der COPD wurde im Rahmen des internationalen Projekts *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD) ein Anteil von 13,2% an COPD Erkrankter in einer für Gesamtdeutschland repräsentativen Stichprobe ermittelt (Geldmacher, Biller et al. 2008). Weltweit belegt die COPD derzeit den vierten Rang der häufigsten Todesursachen, wird aktuellen

Schätzungen zufolge im Jahr 2020 an dritter Stelle der Todesursachenstatistik nach kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen stehen und gleichzeitig durch eine Verringerung der Lebensqualität und -erwartung den fünften Rang gemessen am *disabilityadjusted life years* (DALY)-Index einnehmen (Murray and Lopez 1997, Lopez and Murray 1998). Überwiegend lässt sich ein direkter Zusammenhang feststellen zwischen dem Rauchverhalten und der Prävalenz der COPD, aber gerade in den Entwicklungsländern scheinen exogene Faktoren, wie bei der Verbrennung von Biomasse entstehende Gase und Noxen, eine wesentliche Rolle bei der Krankheitsentstehung zu spielen (Salvi and Barnes 2009). Zu den sicheren Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD zählen endogene Faktoren wie ein Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel (Laurell and Eriksson 2013), im Wesentlichen jedoch exogene Risikofaktoren wie die bereits erwähnte aktive und passive inhalative Aufnahme von Tabakrauch (Franklin, Lowell et al. 1956, Vial 1986, Kalandidi, Trichopoulos et al. 1990, Du 1991) sowie die berufsbedingte Inhalation von Stäuben (Blanc, Eisner et al. 2009, Eduard, Pearce et al. 2009, Mazitova, Saveliev et al. 2012). Die chronische Exposition gegenüber allgemeiner Luftverschmutzung (Kelly and Fussell 2011, Schikowski, Mills et al. 2013), eine Hyperreaktivität der Atemwege im Rahmen eines Asthma bronchiale (Orie, Sluiter et al. 1961, Sexton, Black et al. 2013), eine aufgrund verschiedenster Ursachen gestörte Lungenentwicklung (Stocks and Sonnappa 2013, Vollsæter, Røksund et al. 2013) sowie rezidivierende Erkrankungen der Atemwege in der Kindheit (Ishii and Teramoto 2007, Ekici, Ekici et al. 2008) scheinen zumindest eine begünstigende Rolle für die spätere Entstehung einer COPD zu spielen.

Das gleichzeitige Vorliegen einer chronischen Bronchitis mit chronischem Husten und pathologisch gesteigerter Bronchialsekretion sowie eines Lungenemphysems ist das wesentliche Charakteristikum der COPD und wurde in den 60er-Jahren des letzten Jahrhunderts erstmalig als eigene Krankheitsentität thematisiert (Filley 1967). Als wesentliche pathophysiologische Mechanismen in der Entstehung der COPD gelten eine abnorme inflammatorische Reaktion des Lungenparenchyms auf exogene Noxen (Yoshida and Tuder 2007), eine Imbalance zwischen Proteasen und Antiproteasen (MacNee 2001, Shapiro 2003) sowie oxidativer Stress (Repine, Bast et al. 1997, MacNee and Rahman 2001, Nadeem, Raj et al. 2005). Neuere Untersuchungen postulieren darüber hinaus einen pathologischen Alterungsprozess der Lunge, im Rahmen dessen die natürliche Zellproliferation und damit die Regenerationsfähigkeit deutlich eingeschränkt ist (Muller, Welker et al. 2006). Dabei greifen die einzelnen Mechanismen ineinander und induzieren sich gegenseitig.

Die Inflammationskomponente der COPD wird im Wesentlichen durch eine zellvermittelte Entzündungsreaktion repräsentiert. Es findet sich im Bereich der

kleinen Atemwege, insbesondere in den terminalen Bronchiolen um die Glandulae bronchiales eine Ansammlung von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, B-Lymphozyten und CD8+T-Lymphozyten (Saetta, Turato et al. 1997). Dieser chronische Entzündungsprozess führt schließlich zu einer Vergrößerung der Bronchialdrüsen und konsekutiver Hypersekretion (Reid 1958) sowie einer pathologischen Vermehrung des peribronchialen Bindegewebes (Dunnill, Massarella et al. 1969).

Unter oxidativem Stress versteht man ein Ungleichgewicht zwischen Oxidantien und Antioxidantien zugunsten freier Radikale (Halliwell 1996). Über die Freisetzung von Oxidantien trägt der Zigarettenkonsum wesentlich zur Lungenschädigung auf zellulärer Ebene bei (Repine, Bast et al. 1997, MacNee and Rahman 2001, Aoshiba and Nagai 2003). Am Beispiel von 4-Hydroxynonenal (4-HNE) lassen sich die vielfältigen Auswirkungen von freien Radikalen veranschaulichen. 4-HNE, ein hochreaktives Endprodukt der Lipidperoxidation, konnte bei COPD-Patienten in deutlich erhöhten Konzentrationen im Vergleich zu Gesunden nachgewiesen werden (Rahman, van Schadewijk et al. 2002). Neben einer chemotaktischen Wirkung auf neutrophile Granulozyten (Schaur, Dussing et al. 1994), die ihrerseits durch die Produktion von Sauerstoffradikalen über die Aufrechterhaltung von oxidativem Stress zur Schädigung des Lungenparenchyms beitragen (Pinamonti, Muzzoli et al. 1996, Repine, Bast et al. 1997), beeinflusst 4-HNE direkt zahlreiche Zellfunktionen wie die Proliferation von Zellen (Liu, Akhand et al. 1999), den programmierten Zelltod von T-Lymphozyten sowie die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-8 (IL-8), *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) und *Epidermal Growth Factor* (EGF) (Liu, Kato et al. 2000).

Eine weitere Auswirkung des oxidativen Stresses ist die Inaktivierung von Antiproteasen (Cavarra, Lucattelli et al. 2001) bei gleichzeitiger Induktion von Metalloproteinasen (Shapiro 2003). Dieses Ungleichgewicht wird als wesentlicher Faktor in der Entstehung der Emphysem-Komponente der COPD angesehen (Abboud and Vimalanathan 2008). Unter einem Lungenemphysem versteht man eine pathologische und irreversible Erweiterung der Atemwege distal der terminalen Bronchiolen, einhergehend mit einer Destruktion der Wandstrukturen ohne gleichzeitiges Vorliegen einer Lungenfibrose (Snider, Kleinerman et al. 1985). Insgesamt muss zwischen zwei Formen des Lungenemphysems unterschieden werden. Das panlobuläre Lungenemphysem ist primär assoziiert mit einem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Tomashefski, Crystal et al. 2004), während das zentrilobuläre Lungenemphysem durch exogene Noxen und eine sekundäre Destruktion im Rahmen eines Ungleichgewichts zwischen Proteasen und Antiproteasen hervorgerufen wird (Kim, Eidelman et al. 1991, Satoh, Kobayashi et

al. 2001). Zusätzlich soll eine verminderte Konzentration des *Vascular Endothelial Growth Factors* (VEGF) zu einer Rarefizierung der kleinen Lungengefäße und somit insgesamt zu einer Lockerung des Lungengerüsts führen (Kasahara, Tuder et al. 2000, Voelkel, Douglas et al. 2007). Alle diese Mechanismen bedingen über eine allmähliche Destruktion des Lungenparenchyms, eine entzündliche Verdickung der am Gasaustausch beteiligten Membranen sowie die oben genannte Gefäßrarefizierung zunächst eine hypoxämische, im Verlauf eine hypoxämisch–hyperkapnische respiratorische Insuffizienz (Fahndrich, Guttman et al. 2011). Durch den verminderten Sauerstoffgehalt sowohl im Bronchial- als auch im Gefäßsystem kommt es kurzfristig über den Euler–Liljestrand–Mechanismus zur lokalen Vasokonstriktion (Hales 1985). Langfristig führt die Hypoxämie über verschiedene Faktoren zur Fibrosierung der Lungenarteriolen, was wiederum mit einem Verlust der natürlichen Elastizität einhergeht (Stenmark, Fagan et al. 2006). Beides resultiert letztlich in einem erhöhten Gefäßwiderstand und somit in einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks. Ähnlich wie bei der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) scheint darüber hinaus auch bei der COPD eine endotheliale Dysfunktion eine ätiopathogenetische Rolle zu spielen (Dinh-Xuan, Higenbottam et al. 1991, Peinado, Barbera et al. 1998). Dabei steht der Begriff endotheliale Dysfunktion für eine Beeinträchtigung der endothelialen Funktionsweise unabhängig von der zugrundeliegenden pathophysiologischen Ursache wie atherosklerotischen Veränderungen, hämostaseologischen Einflüssen oder vasoregulatorischen Mechanismen (Baron 1999, Evora 2000).

Die Diagnosestellung der COPD basiert auf charakteristischen klinischen Symptomen wie produktivem Husten und Atemnot bei gleichzeitigem Vorliegen typischer Risikofaktoren wie dem Zigarettenrauchen. Die Sicherung der Diagnose erfolgt schließlich über den Nachweis einer irreversiblen Atemwegsobstruktion im Rahmen einer Lungenfunktionsprüfung mittels Spirometrie. Hierbei spielen vor allem die 1–Sekunden–Kapazität (syn. forciertes Einsekundenvolumen, FEV₁), die inspiratorische Vitalkapazität (VC) sowie deren Verhältnis zueinander (FEV₁/VC) als Kenngrößen eine Rolle. Von einer Obstruktion ist die Rede, wenn der Quotient aus FEV₁ und VC weniger als 70% beträgt. Die Reversibilität der Obstruktion wird durch kurzwirksame bronchodilatative Medikamente erzielt. Steigt nach deren Applikation die FEV₁ um mehr als 200ml bzw. mehr als 15% an, ist das Vorliegen einer COPD unwahrscheinlich (Vogelmeier, Buhl et al. 2007).

Eine Schweregradeinteilung der COPD wird weiterhin primär nach den Empfehlungen der *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), die 1998 gegründet wurde, vorgenommen. Die Graduierung erfolgt dabei mittels der 1–Sekunden–Kapazität in vier Gruppen, wobei der postbronchodilatatorische Quotient FEV₁/VC als Ausmaß für die Obstruktion stets weniger als 70% beträgt

Tab. 1: Schweregradeinteilung der COPD nach J. Vestbo et al. (2013)

Schweregrad	FEV ₁ /VC	FEV ₁ (% vom Soll)
GOLD I (leicht)	< 70%	> 79 %
GOLD II (mittel)	< 70%	50 - 79%
GOLD III (schwer)	< 70%	30 - 49%
GOLD IV (sehr schwer)	< 70%	< 30% oder < 50% und *

Forcierte 1-Sekunden-Kapazität (FEV₁), inspiratorische Vitalkapazität (VC)
 * = Vorliegen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz (paO₂ < 60 mmHg +/- paCO₂ > 50mmHg unter Raumlufte)

(Vgl. Tab. 1). Klinische Symptome können in jedem Stadium in ihrer Ausprägung variieren oder sogar gänzlich fehlen (Vogelmeier, Buhl et al. 2007, Vestbo, Hurd et al. 2013). Aufgrund der Einteilung der Schweregrade lediglich anhand der FEV₁ ohne Berücksichtigung krankheitsrelevanter Co-Faktoren lassen sich jedoch nur unzureichende Rückschlüsse auf die Lebensqualität sowie die Langzeitprognose stellen, sodass Celli et al. ein multidimensionales Graduierungssystem namens BODE entwickelten (Vgl. Tab. 2). BODE steht als Akronym für Body-Mass-Index (B), den Grad der Atemwegobstruktion (O), Dyspnoe (D) sowie *exercise capacity* (E), womit die körperliche Belastbarkeit gemeint ist. Der Schweregrad der Dyspnoe wird durch die *modified Medical Research Council* (MMRC) *dyspnoea scale*, einen Fragebogen zur subjektiven Wahrnehmung der Atemnot, erfasst. Die körperliche Belastbarkeit wird objektiviert durch den standardisierten 6-Minuten-Gehtest (*six-minutes walk test*, 6-MWT). Jede Einflussgröße, bis auf den Body-Mass-Index (BMI), wird mit einem Punktescore von null bis drei belegt. In der Summe ergibt

Tab. 2: BODE-Index nach Vogelmeier et al. (2007)

Punkte	FEV ₁ (% vom Soll)	6-MWT (m)	MMRC- scale	BMI (kg/m ²)
0	> 64	> 350	0 - 1	> 21
1	50 - 64	250 - 349	2	≤ 21
2	36 - 49	150 - 249	3	
3	< 36	< 150	4	

1-Sekunden-Kapazität (FEV₁), 6-Minuten-Gehtest (6-MWT), *modified Medical Research Council scale* (MMRC-scale): keine Atemnot (0), Atemnot bei schwerer (1), Atemnot bei leichter Belastung (2), zu kurzatmig, das Haus zu verlassen (3), kurzatmig beim An- und Ausziehen(4); Body-Mass-Index (BMI)

sich schließlich ein BODE-Index von minimal null bis maximal zehn Punkten, wobei der Schweregrad der COPD mit der Anzahl der Punkte zunimmt (Vgl. Tab. 2) (Celli, Cote et al. 2004).

Ging man initial davon aus, die COPD sei eine auf das Lungenparenchym beschränkte Erkrankung, weiß man mittlerweile, dass die, zumeist durch das Rauchen induzierten, proinflammatorischen Prozesse systemische Auswirkungen haben und unter anderem Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus und Osteoporose nach sich ziehen (Macnee 2007). Es konnte schon früh ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden zwischen einer reduzierten FEV₁ und einem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall und plötzlichem Herztod. Dabei stellen diese Krankheitsentitäten neben Malignomen die führenden Todesursachen bei COPD-Patienten dar. (Friedman, Klatsky et al. 1976, Hole, Watt et al. 1996, Schunemann, Dorn et al. 2000). Da der Nikotinkonsum auch für kardiovaskuläre Erkrankungen einen nachgewiesenen Risikofaktor darstellt (Parish, Collins et al. 1995, Oliveira, Barros et al. 2007, Hbejan 2011), ging man zunächst von einer tabakassoziierten Koinzidenz der chronischen Bronchitis und kardiovaskulären Erkrankungen aus. Studien konnten jedoch einen Zusammenhang zwischen atherosklerotischen Veränderungen und reduzierter FEV₁ unabhängig vom Nikotinkonsum zeigen (Hole, Watt et al. 1996, Zureik, Benetos et al. 2001). Dies untermalen auch neueste Daten der *Rotterdam Study*: Im Rahmen dieser prospektiven, bevölkerungsbasierten Studie konnte für COPD-Patienten ein um ca. 20% erhöhtes Schlaganfallrisiko ermittelt werden (Portegies, Lahousse et al. 2015). Da diese systemischen Auswirkungen einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf und die Prognose der Erkrankung haben, rückten die mutmaßlich dafür verantwortlichen ätiopathogenetischen Ursachen immer mehr in den Fokus wissenschaftlicher Arbeiten.

Nachdem eine geringgradige chronische systemische Entzündung bereits als eine der zentralen Ursachen in der multifaktoriellen Entstehung der Atherosklerose identifiziert wurde (Ross 1999, Danesh, Whincup et al. 2000), konnten Sin et al. schließlich einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei COPD-Patienten und einer leichten chronischen systemischen Entzündungsreaktion zeigen (Sin and Man 2003). Repräsentiert werden diese inflammatorischen Prozesse durch signifikant erhöhte Serumspiegel von C-reaktivem Protein (CRP), Fibrinogen, Leukozyten und Tumor-Nekrosefaktor-alpha (TNF- α), die interessanterweise auch bei COPD-Patienten nach Beendigung des Nikotinkonsums zu finden sind (Gan, Man et al. 2004), sodass sich die Entzündungsreaktionen auch unabhängig von exogenen Noxen aufrecht zu erhalten scheinen. Wodurch die lokale Entzündungsreaktion auf den restlichen

Organismus übergreift, ist letztlich noch ungeklärt und es gibt verschiedene Hypothesen dazu. Man vermutet zum einen ein „Überschwappen“ der pulmonalen Inflammationsreaktion in den Körperkreislauf und damit die Induktion einer systemischen Entzündung (van Eeden, Tan et al. 2001, Fujii, Hayashi et al. 2002). Es gibt jedoch auch die Hypothese, dass eine systemische Inflammationsreaktion, wie sie beispielsweise durch das Rauchen ausgelöst wird, zu bronchopulmonalen Affektionen und damit zur Entstehung der COPD führt (Dahl, Tybjaerg-Hansen et al. 2001). Einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor im Rahmen der COPD stellen erhöhte Thrombozytenkonzentrationen dar (Ghoorah, Soyza et al. 2012), welche nachgewiesenermaßen zu einem gesteigerten Thrombembolierisiko führen (Davi and Patrono 2007).

Neben den kardiovaskulären Auswirkungen scheint die COPD auch neuropsychiatrische Prozesse zu beeinflussen. So geht sie beispielsweise mit Fatigue-Symptomatik (Theander and Unosson 2004, Cavalcante, Bruin et al. 2012), Depressionen und Angststörungen (Ng, Niti et al. 2007, Al-shair, Dockry et al. 2009), peripheren Neuropathien (Ozge, Atiş et al. 2001, Oncel, Baser et al. 2010) sowie mit kognitiver Beeinträchtigung, im Sinne von Gedächtnisstörungen (Hung, Wisnivesky et al. 2009), einher.

Diese Symptome und Krankheitsentitäten stellen insofern ein interessantes Ziel von Forschungsarbeiten dar, da sie die Lebensqualität der Patienten deutlich negativ beeinflussen und schlimmstenfalls den Verlust der Selbstständigkeit bedeuten können (Martinez, Richardson et al. 2014, Rodrigues, Gebara et al. 2015). Darüber hinaus führen sie über Incompliance zu vermehrten Exazerbationen, Krankenhausaufenthalten und letztlich zu einer erhöhten Mortalität (Dahlen and Janson 2002, Quint, Baghai-Ravary et al. 2008).

Die Mechanismen, die im Rahmen einer COPD zur Beeinflussung neurohumoraler Prozesse führen, sind bereits seit einiger Zeit Gegenstand von Forschungsarbeiten. Dennoch sind die pathophysiologischen Vorgänge noch in großen Teilen unverstanden.

Unter Fatigue versteht man eine für den Patienten subjektiv unangenehme Symptomatik, einhergehend mit Müdigkeit bis hin zu Erschöpfungszuständen mit Beeinträchtigung der normalen Leistungsfähigkeit (Ream and Richardson 1996). Klinisch zeigt sich diese Symptomatik als progredienter Kraftverlust pathologischen Ausmaßes im Rahmen körperlicher Anstrengung als Zeichen herabgesetzter Muskelleistung multifaktorieller Genese (Enoka and Stuart 1992, Miller, Kent-Braun et al. 1995, Taylor, Todd et al. 2006). Es wird unterschieden zwischen einer zentralen und peripheren Form der Fatigue. An beiden Komponenten sind letztlich physiologische Prozesse der Muskelermüdung beteiligt (Vgl. Tab. 3).

Tab. 3: Mechanismen zentraler und peripherer Fatigue nach Davis & Walsh (2010)

zentrale Mechanismen	periphere Mechanismen
<ul style="list-style-type: none"> • Verminderte Rekrutierung motorischer Einheiten • Gesteigerte inhibitorische Rückkopplung auf den Motorkortex • Zentraler Leitungsblock durch Demyelinisierung oder Ausfall von Motoneuronen • Gesteigertes negatives Feedback von sensiblen Typ III- und IV-Fasern aus der Muskulatur • Vermindert positives Feedback durch Afferenzen aus Typ I Muskelspindeln 	<ul style="list-style-type: none"> • Verminderte elektromechanische Kopplung • Reduzierte Calcium-Freisetzung aus dem Sarkoplasmatischen Reticulum • Beeinträchtigt Zusammenspiel zwischen Actin und Myosin • Gestörte Calcium-Wiederaufnahme • Gestörte Oxidative Phosphorylierung und Glykolyse

Im Falle der COPD scheinen weniger zentrale Mechanismen als viel mehr eine gestörte oxidative Phosphorylierung der Muskelzellen aufgrund der chronischen Hypoxämie und dem damit einhergehenden verminderten intramuskulären Sauerstoffangebot eine Rolle bei der Entstehung der Fatigue zu spielen (Tada, Kato et al. 1992, Payen, Wuyam et al. 1993).

Interessanterweise werden die gestörte oxidative Phosphorylierung und die Entstehung freier Sauerstoffradikale in zerebralen Neuronen auch postuliert, Teil der Entstehung einer Demenz vom Alzheimer-Typ zu sein (Christen 2000, Omata, Murata et al. 2000). Die Einschränkung der Gedächtnisleistungen von COPD-Patienten spiegelt sich in verschiedenen Formen kognitiver Beeinträchtigung wider, wobei Incalzi et al. vorwiegend Störungen der verbalen Gedächtnisleistung, ähnlich dem Anfangsstadium der Alzheimer-Erkrankung fanden (Incalzi, Gemma et al. 1993). Die Entwicklung einer Gedächtnisleistungsstörung ist dabei unabhängig vom Stadium der COPD (Thakur, Blanc et al. 2010). Erste Untersuchungen legten einen direkten Zusammenhang nahe zwischen chronischer Hypoxämie und damit verbundener Sauerstoffmangelversorgung der zerebralen Neurone (Grant, Heaton et al. 1982). Allerdings gibt es auch Hinweise dafür, dass die bei COPD-Patienten detektierten kognitiven Einschränkungen mehr mit dem Ausmaß der Hyperkapnie und einer damit einhergehenden Azidose korrelieren, als mit der Hypoxämie (Incalzi, Gemma et al. 1993, Stuss, Peterkin et al. 1997). Darüber hinaus konnte im Rahmen von *single photon emission computed tomography* (SPECT) gestützten Untersuchungen eine Abnahme der zerebralen Perfusion, vorwiegend in anterioren kortikalen und subkortikalen Hirnregionen nachgewiesen werden. Diese Areale sind bei Patienten mit chronischer Hypoxämie analog zu Patienten mit einer Alzheimer-Erkrankung betroffen, wenn auch in geringerer Ausprägung. Das Perfusionsdefizit korreliert dabei wiederum direkt mit einer Abnahme der frontalen

Gedächtnisleistung in standardisierten Tests (Incalzi, Marra et al. 2003), wobei letztlich unklar ist, ob die verminderte Durchblutung als Ursache oder Folge einer neuronalen Degeneration zu werten ist.

Die zerebrale Durchblutung (syn. zerebraler Blutfluss, *cerebral blood flow*, CBF) unterliegt verschiedenen Gesetzmäßigkeiten. Die beiden wichtigsten intrinsischen Regelkreise zur Anpassung des CBF stellen die zerebrale Autoregulation sowie die neurovaskuläre Kopplung (*neurovascular coupling*, NVC) dar. Während die zerebrale Autoregulation über vasomotorische Effekte die Aufrechterhaltung eines konstanten zerebralen Blutflusses im Rahmen von systemischen Blutdruckschwankungen und damit einhergehenden Schwankungen des zerebralen Perfusionsdrucks (*cerebral perfusion pressure*, CPP) gewährleistet (Lassen 1964, Harper 1966, Berne, Winn et al. 1981), stellt die NVC eine adäquate Versorgung der zerebralen Neurone mit Sauerstoff und Glukose sicher (Buxton and Frank 1997). Da das Gehirn lediglich über aerobe Glykolyse seinen Energiebedarf decken kann, führt bereits eine moderate Reduktion des CBF über einen gewissen Zeitraum zu irreversiblen Zellschäden (Heiss 1983, Hossmann 1994). Aus diesem Grund bedarf es einer strengen bedarfsgerechten Anpassung des zerebralen Blutflusses an das kortikale Aktivitätsniveau (Raichle, Grubb et al. 1976, Sokoloff 1981). Den zugrunde liegenden Mechanismus beschrieb Aaslid erstmals als neurovaskuläre Kopplung (Newell and Aaslid 1992). Das Prinzip der NVC beruht ähnlich wie das der zerebralen Autoregulation auf dem Zusammenspiel verschiedener Mechanismen, wobei der Einfluss der einzelnen Mediatoren und beteiligten Zellen aufeinander bislang nur auf Hypothesen basiert.

Eine dieser Hypothesen besagt, dass über lokal anfallende Produkte eines gesteigerten Metabolismus wie beispielsweise Adenosin beziehungsweise über eine Änderung von Ionengradienten eine direkte Vasodilatation getriggert wird (Betz and Csornai 1978, Ko, Ngai et al. 1990).

Außerdem scheint auch den Astrozyten eine wichtige Rolle in der zerebralen Durchblutungsmodulierung zuzukommen (Anderson and Nedergaard 2003, Zonta, Angulo et al. 2003, Jakovcevic and Harder 2007). Dabei fungieren Astrozyten als Sensoren, indem sie im Rahmen der gesteigerten neuronalen Aktivität prasynäptisch freigesetztes Glutamat registrieren und über Cyclooxygenaseprodukte den zerebralen Blutfluss anpassen (Harder, Zhang et al. 2002, Zonta, Angulo et al. 2003).

Als dritte Komponente der NVC sollen zwischengeschaltete Projektionsneurone mit Ursprung im Nucleus basalis Meynert einen indirekten Einfluss auf die zerebrale Durchblutung ausüben (Iadecola 2004). Die Steigerung des Blutflusses wird hierbei vermittelt über eine Aktivierung der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase

(eNOS) (Cholet, Bonvento et al. 1996). Stickstoffmonoxid (syn. *endothelial derived relaxing factor*, ERDF, NO) ist ein kurzlebiges Molekül mit einer Halbwertszeit von nur wenigen Sekunden (Griffith, Edwards et al. 1984) und führt über eine Konzentrationserhöhung des intrazellulären zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP) zu einer direkten Vasodilatation (Archer, Huang et al. 1994). Neben der eNOS existiert auch eine neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase (nNOS), über die spezielle kortikale Interneurone einen direkten vasodilatierenden Effekt ausüben können (Lindauer, Kunz et al. 2001).

Ziel dieser Arbeit ist es, unter der Annahme generalisierter Inflamationsprozesse im Rahmen der COPD, den Einfluss des Nikotinkonsums beziehungsweise einer Langzeitsauerstofftherapie (LOT) auf die neuronale Aktivität sowie die zerebrale Perfusion zu ermitteln, um insbesondere die pathogenetischen Ursachen des erhöhten zerebrovaskulären Risikos sowie der beschriebenen neuropsychologischen Effekte im Rahmen der COPD besser einordnen und Präventionsstrategien entwickeln zu können sowie die Effekte einer LOT im Hinblick auf vasomotorische und neurofunktionelle Abläufe zu objektivieren.

Die hierfür angewandte Methode kombiniert die transkranielle Dopplersonographie (TCD) der A. cerebri posterior mit der Ableitung visuell evozierter Potentiale (VEP). Der Vorteil dieser Untersuchungsmethode liegt in der simultanen Erfassung der neuronalen Aktivität sowie der zerebralen Perfusion mittels einfacher, nicht-invasiver und unabhängig voneinander anwendbarer Techniken. Dadurch gelingt, anders als bei rein funktionellen bildgebenden Verfahren wie der Magnetresonanztomographie (MRT), die gleichzeitige Abbildung beider Komponenten der neurovaskulären Kopplung (Rosengarten and Kaps 2010).

2 Patienten, Material und Methodik

2.1 Antrag an die Ethikkommission

Vor Beginn der Arbeit im Februar 2010 wurde das Studienprotokoll durch die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen (Ethikkommissionsnummer: 26/2010) geprüft und bewilligt. Die nicht-invasive Durchführung der Untersuchungen erfolgte unter Berücksichtigung der ethischen Standards der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1975 (Shephard 1976).

2.2 Patientenkollektiv

Untersucht wurden im Zeitraum zwischen Februar 2010 und März 2011 Patientinnen und Patienten der Allgemein-pneumologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Gießen und Marburg am Standort Gießen. Eingeschlossen in die Studie wurden sowohl Frauen als auch Männer mit einer nach den international anerkannten GOLD-Leitlinien (Vestbo, Hurd et al. 2013) diagnostizierten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung aller Schweregrade. Als Ausschlusskriterien galten hochgradige Stenosen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien, eine eingeschränkte kardiale Ejektionsfraktion mit Werten von weniger als 35%, vorangegangene zerebrale Ischämien, Malignome sowie ein zerebrales Anfallsleiden. Darüber hinaus führten nicht ausreichend zu korrigierende Visuseinschränkungen, ausgeprägte Konzentrationsstörungen sowie eine akute Infektexazerbation im Rahmen der COPD zum Ausschluss.

Vor der Studiendurchführung erfolgte die Aufklärung der Patientinnen und Patienten über den Ablauf und das Ziel der Studie sowie über mögliche Gesundheitsrisiken oder körperliche Belastungen durch die Studienleiter mittels eines entsprechenden Aufklärungsbogens. Es wurde darüber hinaus auf die Einhaltung von Daten- und Versicherungsschutz hingewiesen sowie auf eine zu jeder Zeit bestehende Möglichkeit, die Studienteilnahme zu beenden. Zusätzliche Fragen wurden ausführlich beantwortet, bevor die Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie mit einer Unterzeichnung der Einverständniserklärung bestätigt wurde. Eine Kopie dieser Erklärung wurde zum persönlichen Verbleib ausgehändigt, eine finanzielle Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an der Studie erfolgte nicht.

2.3 Klinische Datenerhebung

Zur klinischen Datenerhebung erfolgte die Befragung der Patientinnen und Patienten zum aktuellen Gesundheitszustand insbesondere bezüglich pneumologischer Symptome wie Luftnot oder Infektzeichen der oberen Luftwege

im Sinne vermehrten Hustens beziehungsweise pathologischer Verfärbung des Sputums. Zusätzlich wurde eine aktuelle Medikamentenanamnese erhoben sowie über die Ermittlung der aktiven Exposition gegenüber Tabakrauch die Anzahl der kumulativen Packungsjahre (*pack years*, PY) ermittelt. Darüber hinaus wurden anamnestische Daten gesammelt zu bestehenden Vorerkrankungen mit besonderem Augenmerk auf stattgehabte Myokardinfarkte oder ischämische Schlaganfälle sowie zum Vorliegen eines Diabetes mellitus. Weiterhin wurden das Vorhandensein und gegebenenfalls die tägliche Dauer einer bestehenden Langzeitsauerstofftherapie beziehungsweise einer nicht-invasiven nächtlichen Beatmung mittels *biphasic positive airway pressure* (BiPAP) erfragt.

Außerdem wurden bei allen Patienten Alter, Größe und Gewicht ermittelt sowie der BMI als Quotient aus Gewicht und Quadrat der Körpergröße (kg/m^2) berechnet.

Zusätzlich erfolgte eine Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach einer zehnmütigen Ruhephase mittels der nicht-invasiven Methode nach Riva-Rocci (Riva-Rocci 1896).

2.4 Laborchemische Datenerhebung

2.4.1 Klinische Chemie

In der vorliegenden Arbeit wurden Labordaten verwendet, die im Rahmen der ambulanten Vorstellung erhoben wurden. Es handelt sich im einzelnen um das CRP als Inflammationsmarker, die Werte für Hämoglobin (Hb) und glykiertes Hämoglobin (HbA1c) als Hinweise für eine Polyglobulie bei chronischem Sauerstoffmangel einerseits und als Korrelat für die Blutzuckerkonzentration in den zurückliegenden Wochen andererseits sowie das *brain natriuretic peptide* (BNP) als Marker für eine mögliche Herzinsuffizienz.

2.4.2 Blutgasanalyse

Zur Ermittlung des Sauerstoffpartialdrucks (pO_2), des Kohlendioxidpartialdrucks (pCO_2) sowie des pH-Wertes wurde eine kapilläre Blutgasanalyse (BGA) durchgeführt. Hierzu wurde zur Kapillarisation ein Ohrläppchen des Patienten mit Finalgon®-Creme (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany) eingerieben. Nach etwa 30 Minuten Einwirkzeit erfolgte die Entnahme arterialisierten Kapillarbluts aus dem hyperämisierten Ohrläppchen unter Raumluftbedingungen zur Durchführung der BGA mittels des Analysegeräts ABL 800 Flex (Radiometer, Willich, Germany).

2.4.3 Stickstoffmonoxid

Stickstoffmonoxid ist ein hochreaktives Molekül mit einer nur sehr kurzen Halbwertszeit. Das Hauptoxidationsprodukt von NO in physiologischer Umgebung stellt Nitrat (NO_3^-) dar. NO_3^- entsteht aus der Reaktion von NO mit Oxyhämoglobin und Superperoxidanionen.

Zur Konzentrationsbestimmung von NO wurde den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern im Rahmen der routinemäßigen Blutentnahme eine zusätzliche Blutprobe entnommen. Das gewonnene Heparinplasma wurde zunächst abzentrifugiert und zur Ausfällung der verbliebenen Proteine mit reinem Ethanol verdünnt. Nach Entfernung des Proteinüberstands wurden die Proben zunächst bei -20°C bis zur endgültigen Auswertung aufbewahrt.

Die Bestimmung der Stickstoffmonoxidkonzentration erfolgte mittels Ozon-Chemolumineszenz durch den Analysator *Sievers NOA 280* der Firma Foehr Medical Instruments GmbH (FMI GmbH, Seeheim, Germany). Hierzu wurden die gewonnenen Proben aufgetaut und mit Vanadium(III)chlorid (VCl_3) versetzt. Durch Erwärmung der Proben auf 90°C erfolgte die Reduktion von Nitrat zu NO. Nach Transfer der gewonnenen Daten auf einen angeschlossenen Computer erfolgte die endgültige Analyse mittels der Software *NOAWIN32* (DeMeTec, Langgöns, Germany).

2.5 Pneumologische Datenerhebung

2.5.1 Lungenfunktionstests

Zur Objektivierung des aktuellen Krankheitsstadiums erfolgten sowohl eine Bodyplethysmographie als auch eine Spirometrie nach den aktuellen

Tab. 4: Lungenfunktionsparameter nach Carl-Peter Criée et al. (2006, 2009)

Parameter	Definition	Symbol	Einheit
inspiratorische Vitalkapazität	Atemvolumen, welches nach kompletter Expiration maximal eingeatmet werden kann	VC	l
forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, 1-Sekunden-Kapazität	Atemvolumen, welches nach maximaler Inspiration forciert in der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann	FEV ₁	l/s
relative 1- Sekunden-Kapazität, Tiffeneau-Index	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, ausgedrückt in % der Vitalkapazität	FEV ₁ /VC	%

Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga (Criée, Berdel et al. 2006, Criée 2009) mittels des *MasterScreen*TM Bodyplethysmographen der Firma CareFusion GmbH (Hoechberg, Germany).

Im Einzelnen wurden die in Tabelle 4 zusammengefassten Zielparameter erhoben. Darüber hinaus erfolgte zur Abschätzung funktioneller Auswirkungen eines Lungenemphysems die Bestimmung der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität, gemessen nach der single-breath-Methode (DLCO SB) (Hughes and Pride 2001).

2.5.2 6-Minuten-Gehtest

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um einen standardisierten Test zur Objektivierung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Hierbei soll der Patient innerhalb von sechs Minuten bei möglichst flottem Gehtempo eine möglichst weite Strecke auf einem flachen und harten Untergrund zurücklegen. Dabei ist die Gehstrecke auf einem 30 Meter langen Korridor festgelegt, den der Patient auf- und abgeht. Pausen sind jederzeit erlaubt und der Test kann vom Patienten zu jedem Zeitpunkt beendet werden (Brooks, Solway et al. 2003).

2.6 Untersuchungsmethoden

2.6.1 Transkranielle Dopplersonographie

Die transkranielle Dopplersonographie ist ein neurophysiologisches Untersuchungsverfahren, das im klinischen Alltag eine einfache und nicht-invasive Methode zur Erfassung intrazerebraler Blutflussgeschwindigkeiten (syn. *cerebral blood flow velocity*, CBFV) darstellt. Die CBFV wird dabei nicht direkt, sondern als Ausdruck einer Schallfrequenzänderung erfasst. Dieses Prinzip beruht auf dem von Christian Doppler beschriebenen Effekt einer Frequenzverschiebung von Licht- oder Schallwellen im Falle einer relativen Bewegung von Sender und Empfänger zueinander (Doppler 1842). Übertragen auf die TCD bedeutet dies eine Änderung der Frequenz der von einer Sonde emittierten Ultraschallwellen durch die Reflektion an korpuskulären Blutbestandteilen, die sich mit unterschiedlicher Geschwindigkeit relativ zur Sonde bewegen. Diesen Effekt machte sich Rune Aaslid erstmals zur dopplersonographischen Erfassung der CBFV zunutze (Aaslid, Markwalder et al. 1982).

Nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille ist die Flussgeschwindigkeit in hohem Ausmaß abhängig vom Radius einer Röhre:

$$\dot{V} = \frac{\pi \cdot r^4 \cdot \Delta p}{8 \cdot \eta \cdot l}$$

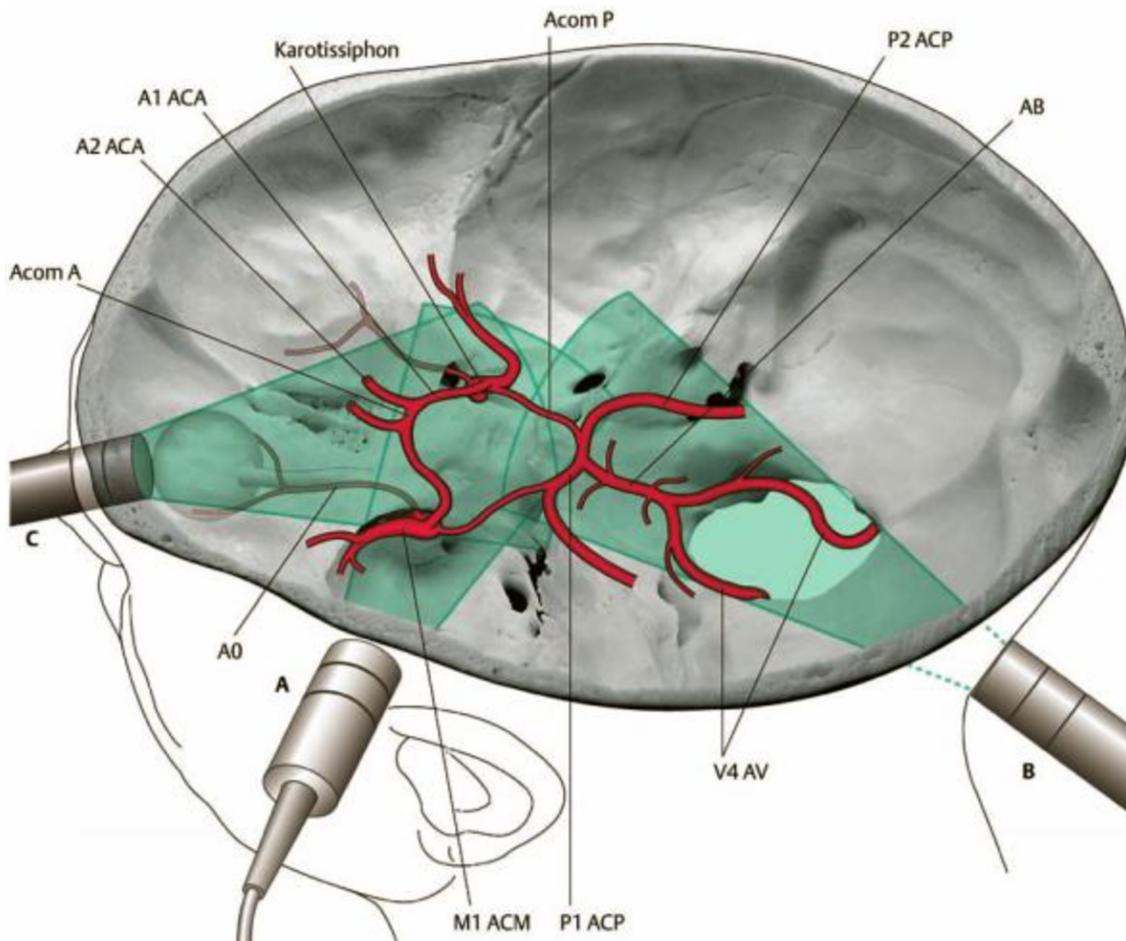
Volumenstrom (V), Innenradius (r), Länge (l), dynamische Viskosität der strömenden Flüssigkeit (η), Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende des Rohres (Δp)

Zwar entsprechen Blutgefäße keiner starren Röhre und das Blut keiner Newtonschen Flüssigkeit, dennoch lässt sich das Gesetz von Hagen-Poiseuille orientierend auf die intrazerebralen Gefäße anwenden (Skinner 1979, Aaslid 1999). Unter Berücksichtigung der o. g. Gesetzmäßigkeit lässt sich also postulieren, dass sich eine Beschleunigung des Blutflusses als verändertes Dopplersignal nur dann als reine Durchblutungssteigerung im Rahmen der NVC interpretieren lässt, wenn der Gefäßdurchmesser konstant bleibt.

Ein intrazerebraler Gefäßabschnitt, der aufgrund seiner fehlenden Beteiligung an der Durchblutungsregulation einen nahezu konstanten Durchmesser besitzt, wird durch die Pars postcommunicans (syn. P2-Segment) der A. cerebri posterior (ACP) repräsentiert (Aaslid, Markwalder et al. 1982, Kontos 1989, Becker, Hansen et al. 1996). Das P2-Segment geht aus dem präcommunicalen Abschnitt (syn. P1-Segment) der ACP hervor und verläuft nach dem Abgang der A. communicans posterior um das Crus cerebri in der Cisterna ambiens nach dorsal und versorgt dort hauptsächlich den visuellen Kortex des Lobus occipitalis (Vgl. Abb. 1). Aus dieser Anatomie ergibt sich, dass der Blutfluss im P2-Segment, im Gegensatz zu vorgeschalteten Gefäßabschnitten, weitgehend unbeeinflusst von arteriellen Zu- oder Abgängen direkt von der zerebralen Aktivität der Sehrinde abhängig ist.

Die dopplersonographische Untersuchung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer zur Erfassung der CBFV erfolgte mittels eines gepulsten Multidop-T2-Dopplergeräts (DWL, Singen, Germany). Registriert wurde dabei die maximale systolische Flussgeschwindigkeit im P2-Segment der ACP. Aufgrund einer höheren Empfindlichkeit gegenüber Dopplerartefakten und Blutdruckschwankungen der enddiastolischen Werte empfiehlt sich die Erfassung der systolischen Maximalwerte gegenüber der mittleren Blutflussgeschwindigkeit (Rosengarten, Aldinger et al. 2001, Rosengarten and Kaps 2002). Als Ultraschallquellen wurden spezielle Monitoringsonden mit einer Sendefrequenz von 2 MHz verwendet. Diese relativ niedrige Frequenz ermöglicht eine ausreichende Eindringtiefe der Schallwellen nach Durchdringung der temporalen Schädelkalotte. Zur Fixierung der Ultraschallsonden, um Verwackelungsartefakte möglichst zu vermeiden, wurde den Patientinnen und Patienten ein elastisches Stirnband angelegt, das durch mehrere

Abb. 1: Intrakranielle Gefäßversorgung und akustische Schallfenster aus Kaps et al. (2004)



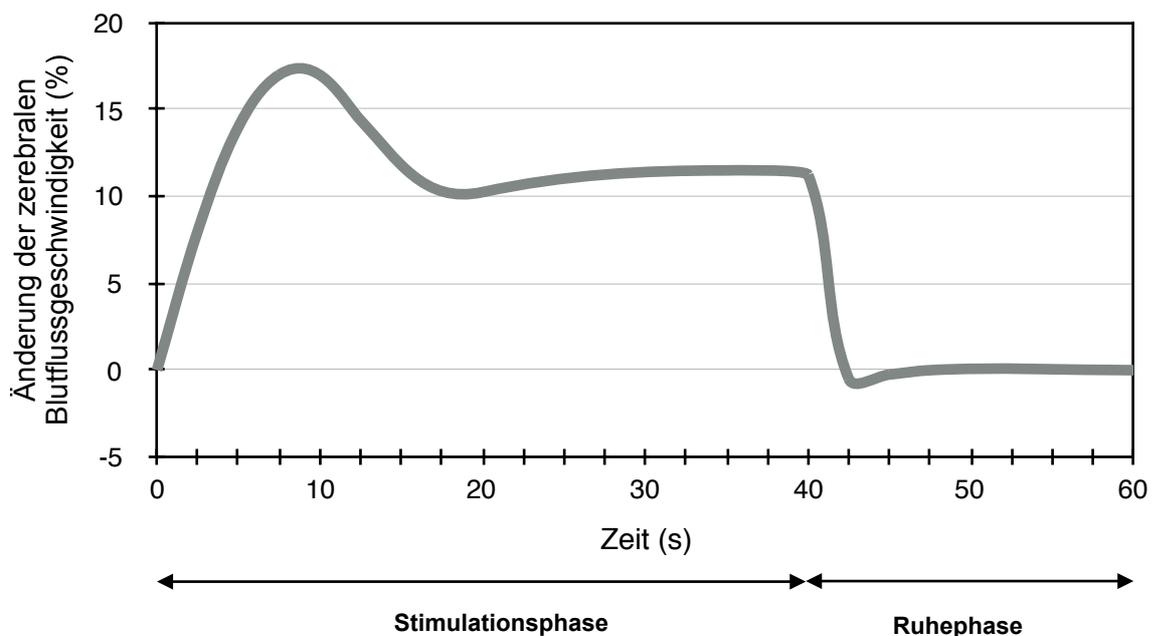
transtemporales Schallfenster (A), transnuchales Schallfenster (B), transorbitales Schallfenster (C), A. ophthalmica (AO), A. communicans anterior (Acom A), A. cerebri anterior (ACA), A. cerebri media (ACM), A. communicans posterior (Acom P), A. cerebri posterior (ACP), A. basilaris (AB), A. vertebralis (AV)

Druckknöpfe interindividuell der jeweiligen Kopfform angepasst werden konnte. An einer speziellen Vorrichtung wurden die Monitoringsonden mittels zweier Bügel über dem Bereich des mittleren transtemporalen Schallfensters zunächst locker und noch verschieblich angebracht. Zur Verringerung der Impedanz kam ein stark wasserhaltiges Kontaktgel zum Einsatz. Anschließend erfolgte die Einstellung der Ultraschallsonden über den hinteren Zugang des transtemporalen Schallfensters auf das P2-Segment (Aaslid 1987). Hierzu wurde initial die A. cerebri media (ACM) in einer Tiefe von etwa 50 bis 55 mm insoniert. Durch eine Veränderung des Einschallwinkels nach dorsokaudal konnte so die ACP in einer Tiefe von 55 bis 80 mm dargestellt werden (Vgl. Abb. 1). Das P2-Segment der ACP lässt sich zum einen vom P1-Segment unterscheiden durch seine Flussrichtung von der Ultraschallsonde weg und damit einem negativen Signalausschlag, darüber hinaus

lässt sich bei gleichzeitiger Insonation der Vena basalis Rosenthal und des P2-Segments das sogenannte Venensignal ableiten (Valdueza, Schmierer et al. 1996). Als Unterscheidungskriterien der ACM zwischen dem P2-Segment dienen der Einschallwinkel, die höhere CBFV sowie die fehlende Reaktion auf visuelle Stimulation, im Rahmen derer es im P2-Segment zu einer deutlichen Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit kommt (Aaslid 1987). Über ein insuffizientes transtemporales Schallfenster, bedingt durch einen zu kleinen Durchmesser beziehungsweise einen zu steilen Insonationswinkel, der mittels der Monitoringsonden nicht zu erreichen war, konnte die ACP in einzelnen Fällen nicht dargestellt werden.

Erst nach Auffinden des P2-Segments mit Ableitung eines intensiven und störungsfreien Signals erfolgte die endgültige Arretierung der Monitoringsonden mittels der Stellschrauben am Stirnband. Unter visueller Stimulation sowie in Ruhe wurden schließlich die jeweiligen Blutflussgeschwindigkeiten aufgezeichnet, wobei sich eine typische Flussantwort reproduzieren ließ. Die prozentuale Änderung der CBFV über die Zeit ergab eine Kurve, die ausgehend von einem Ruheplateau nach kurzer Latenz zum visuellen Stimulus initial steil ansteigt, kurz überschwingt und sich anschließend oberhalb des Ausgangswerts stabilisiert (Vgl. Abb. 2).

Abb. 2: Änderung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit modifiziert nach Rosengarten und Kaps (2010)



2.6.2 Elektroenzephalographie

Die Elektroenzephalographie (EEG) wurde in den 1930er Jahren erstmals von Hans Berger als Methode zur Registrierung elektrischer Hirnströme beschrieben (Berger 1938) und gehört heute wie die transkranielle Dopplersonographie zu den neurophysiologischen Standarduntersuchungen im klinischen Alltag. Das Prinzip der EEG beruht auf Potentialschwankungen des Gehirns, welche mittels sensibler Elektroden an der Kopfoberfläche abgeleitet werden können. Das Korrelat für diese Spannungsänderungen stellt eine synchrone Entladung kortikal gelegener Neurone unter Ausbildung exzitatorischer postsynaptischer Potenziale (EPSP) dar. Die Aufzeichnung der elektrischen Hirnströme erlaubt somit eine Erfassung informationsverarbeitender zerebraler Abläufe in Echtzeit (Cooper, Winter et al. 1965, Fernandez Torre, Alarcon et al. 1999). Die EEG-Wellen werden entsprechend ihrer Frequenz in verschiedene Bänder bzw. Muster eingeteilt (Vgl. Tab. 5).

Tab. 5: Einteilung der EEG-Bänder modifiziert nach Graf & Hamer (2012)

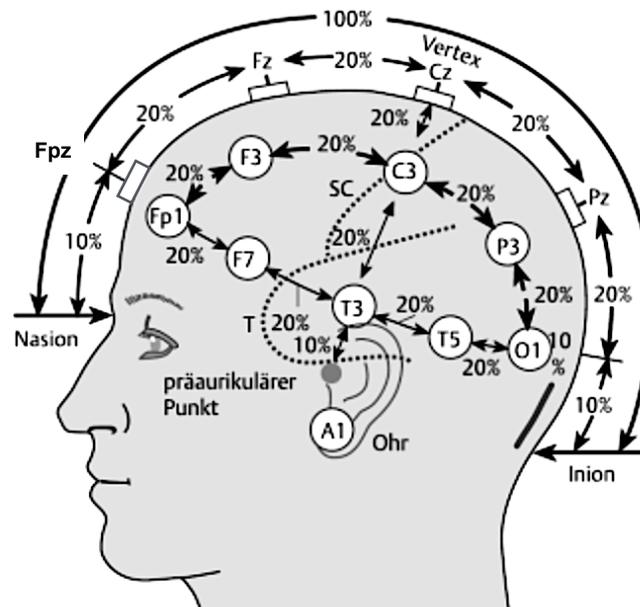
EEG-Muster	Frequenz (Hz)	Maximum der Ableitung
Alpha (α)-Rhythmus	8 - 13	hintere Hirnregion, O1, O2, teilweise in P3, P4
Beta (β)-Rhythmus	14 - 40	fronto-zentral betont
Theta (θ)-Rhythmus	4 - 7	diffuse Verteilung
Delta (δ)-Rhythmus	0,5 - 3	diffuse Verteilung

O1, O2, P3 und P4: Bezeichnung der Elektrodenpositionen nach dem internationalen 10/20-System (Vgl. Abb. 3)

Das normale EEG des wachen Erwachsenen setzt sich dabei hauptsächlich aus α - und β - sowie vereinzelt auftretenden temporalen θ - und δ -Wellen zusammen. Dabei lassen sich α -Rhythmen bevorzugt über dem okzipitalen Kortex bei geschlossenen Augen ableiten (Graf and Hamer 2012).

Eine spezielle Form elektrischer Hirnströme stellen visuell evozierte Potentiale dar. Sie repräsentieren über dem visuellen Kortex abzuleitende Signale, die sich durch optische Stimulation reproduzieren und so aus der allgemeinen EEG-Aktivität extrapolieren lassen. VEPs zeichnen sich darüber hinaus durch eine bestimmte zeitliche Latenz zum Stimulus sowie durch die spezifische Konfiguration der Potentialauslenkungen aus. Dabei ist zu unterscheiden zwischen einem *steady state*-VEP und einem transienten VEP. Die Art des VEP wird wiederum bestimmt

Abb. 3: Elektrodenpositionen nach dem internationalen 10/20-System modifiziert nach Grehl & Reinhardt (2012)



Für die Untersuchung wurden Elektroden an den Positionen Fp1 (frontopolar), O1 (okzipital) und A1 (aurikulär) links sowie Fp2, O2 und A2 rechts (nicht abgebildet) angebracht. Zusätzlich wurde eine Referenzelektrode an der Position Fpz befestigt.

durch die Frequenz des Stimulus, der durch definierte Kontraste und Muster erzeugt wird. Zur Beantwortung klinisch relevanter Fragestellungen wird in der Regel ein transientes VEP erzeugt. Die typische Form dieses Potentials entsteht durch positive Auslenkungen nach unten (P) und negative Auslenkungen nach oben (N). Aus der Potentialdifferenz zwischen P und N lässt sich die Amplitude errechnen (Odom, Bach et al. 2010).

Zur Ableitung visuell evozierter Potentiale wurde in der vorliegenden Studie ein digitales 16-Kanal-Elektroenzephalogramm (Schwarzer, München, Deutschland) verwendet. Gemäß der aktuellen Empfehlung der amerikanischen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie wurden die für die Untersuchung benötigten sieben Elektroden nach dem internationalen 10/20-System appliziert (American Clinical Neurophysiology 2006) (Vgl. Abb. 3). Benutzt wurden handelsübliche Silberchloridelektroden, wobei zur Verringerung der Übergangswiderstände auf einen Zielwert von weniger als 5 kΩ die Haut zuvor mit Alkohol und Sandpaste an den entsprechenden Positionen behandelt wurde. Die Befestigung der Elektroden erfolgte an entsprechenden Aussparungen in dem bereits für die TCD angelegten Stirnband für die drei frontopolaren sowie die zwei okzipitalen Elektroden. Die aurikulären Elektroden konnten mittels eines Clips an das jeweilige Ohrfläppchen

geklemmt werden. Gleichzeitig erfolgte die Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms (EKG) über zwei an den Unterarmen angelegte Elektroden zum Ausschluss von Artefakten.

Zur Aufzeichnung der VEPs wurde eine Grundabtastrfrequenz von 1 Hz verwendet. Mittels eines digitalen Hoch- und Tiefpassfilters konnten Frequenzbereiche von weniger als 0,3 Hz und mehr als 70 Hz supprimiert werden, sodass sich die visuell evozierten Potentiale deutlicher vom Hintergrundrauschen des EEG abhoben. Durch eine Wiederholung des Stimulus in festgelegter Frequenz und EEG-Ableitung über den beschriebenen Arealen ließen sich schließlich nach Mittelung der elektrischen Signale synchron zur Stimulation die oben beschriebenen Potentiallatenzen und Amplitudendifferenzen errechnen.

2.6.3 Visuelle Stimulation

Zur Erzeugung visuell evozierter zerebraler Blutflussantworten sowie elektroenzephalographischer Potentiale kam ein handelsüblicher 21-Zoll-CRT-Monitor (Iiyama Corp, Kitaowaribe-Nagano-Shi, Japan) zur Anwendung. Die evozierten Flussantworten und Potentiale sind nahezu linear abhängig vom Gesichtsfeldanteil, der Komplexität sowie dem Kontrastausmaß des dargebotenen Stimulus (Zaletel, Struel et al. 2004, Rosengarten and Kaps 2010). Um bei zentraler Fixierung einen Gesichtsfeldanteil von 24° in der Horizontalen und 18° in der Vertikalen zu erreichen, wurden die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in einem Abstand von etwa 100 cm vor dem Bildschirm platziert. Im Gegensatz zu den konventionell dargebotenen Schachbrettmustern, stimulierten wir mit einer Kontrastumkehrsequenz, bestehend aus verschiedenen inhaltlich neutralen schwarz-weißen Bildern. Der Vorteil liegt in einer angenehmeren Reizdarbietung für die Probandinnen und Probanden (Rosengarten and Kaps 2010). Die Wechselfrequenz der Bilder betrug 1 Hz, wobei innerhalb einer Sekunde ein Bild zu gleichen Teilen als Positiv als auch als Negativ dargestellt wurde. Daraus ergibt sich eine Bildumkehr nach 500 ms sowie eine Musterumkehr nach einer Sekunde. Ein Untersuchungsdurchgang bestand aus zehn Zyklen zu je 40 Musterwechseln entsprechend 40 Sekunden. Dies ist die Zeitspanne, im Rahmen derer sich das evozierte Flussprofil der ACP vollständig in seinem Verlauf darstellen lässt (Rosengarten, Aldinger et al. 2001). Im hier beschriebenen Versuchsaufbau entsprach der schwarze Bildschirm während der Ruhephase einer Helligkeit von 1,3 Lux im Vergleich zur Stimulationsphase mit 5,7 bis 6,5 Lux. Mittels der Formel $C = (L_{\text{white}} - L_{\text{black}}) / (L_{\text{white}} + L_{\text{black}})$ ließ sich ein durchschnittlicher Kontrast von 92% errechnen, wobei die Helligkeitswerte innerhalb eines Bildes zwischen 14 Lux für die schwarzen Bereiche und 360 Lux für die weißen Bereiche lagen.

2.7 Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen fanden bei einer Raumtemperatur von 20 bis 22°C in einer geräuscharmen und abgedunkelten Umgebung statt. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden aufgefordert, in einem Abstand von einem Meter zum Stimulationsmonitor bequem Platz zu nehmen, ihre Position während der Untersuchung nicht zu verändern, gleichmäßig zu atmen und möglichst nicht zu sprechen. Nach Anlegen des Stirnbandes und Befestigung der entsprechenden Elektroden sowie Ultraschallsonden erfolgte die Korrektur einer bestehenden Visusminderung mittels geeigneter Brillengläser. Nach eventueller Nachjustierung der EEG-Elektroden zur Verbesserung der Impedanzwerte sowie optimaler Einstellung der Monitoringsonden auf die ACP begann die Untersuchung aus einer mehrere Minuten dauernden Ruhephase heraus und umfasste insgesamt zehn Minuten, entsprechend zehn Messzyklen zu je 60 Sekunden. Ein Messzyklus bestand dabei zunächst aus einer 20 sekündigen Ruhephase mit anschließender 40 sekündiger Stimulationsphase. Während der Ruhephase waren der Monitor schwarz und die Probandinnen und Probanden gleichzeitig dazu angehalten, die Augen geschlossen zu halten. Anhand eines computergenerierten akustischen Signals wurde die Stimulationsphase mittels der bereits beschriebenen Kontrastumkehrsequenz angekündigt. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden vor Beginn der Aufzeichnungen gebeten, bei Ertönen des Signals die Augen zu öffnen und bis zum Ende der Stimulationsphase die Mitte des Monitors zu fixieren. Der Beginn eines neuen Zyklus und damit einer erneuten Ruhephase wurde analog zum Beginn der Stimulationsphase akustisch eingeleitet. Bei kognitiv eingeschränkten Patienten oder ausgeprägter Hypakusis erfolgte zusätzlich eine verbale Aufforderung durch die Studienleiter zum Augenschluss beziehungsweise -öffnen. Die Untersuchung wurde nach Ablauf der zehnten Stimulationsphase mit geschlossenen Augen beendet. Während der zehnminütigen Aufzeichnung erfolgten keinerlei Veränderungen an den EEG-Elektroden oder Ultraschallsonden.

2.8 Datenanalyse

2.8.1 Vaskuläre Datenanalyse

Als Ausgangsdatensatz dienten die dopplersonographisch aufgezeichneten und als Text-Datei gespeicherten peak-systolischen Flussgeschwindigkeiten im ASCII-Format.

Zur Auswertung der Rohdaten erfolgte zunächst offline eine Umwandlung der Daten in relative Blutflussänderungen mittels der Software *Vasochecker 1.0* (Rosengarten & Kahlert, Hamm, Deutschland). Als Grundlage dafür diente folgende Gleichung:

$$\Delta CBFV = \frac{100 \cdot (V_{Stim} - V_{avR})}{V_{avR}}$$

relative Blutflussänderung ($\Delta CBFV$), peaksystolische zerebrale
Blutflussgeschwindigkeit (V_{Stim}), mittlere zerebrale Blutflussgeschwindigkeit in Ruhe
(V_{avR})

Dazu wurde zur Bestimmung der Ruheflussgeschwindigkeit die aufgezeichnete CBFV aller zehn Untersuchungszyklen in einer Zeitspanne von fünf Sekunden vor Beginn der Stimulation gemittelt. Durch lineare Interpolation der systolischen Einzelwerte mit einer virtuellen zeitlichen Auflösung von 50 ms erfolgte die Mittelung der während der Stimulationsphasen erhobenen Flusswerte. Die Verwendung der Mittelwerte über alle zehn Zyklen dient der Elimination störender Einflussfaktoren wie Husten, atemabhängiger Variationen oder Ähnlichem. Durch Relation der absoluten Blutflussänderungen zur Blutflussgeschwindigkeit während der Ruhephase wurde eine Unabhängigkeit vom Einschallwinkel sowie von interindividuellen Schwankungen des Gefäßdurchmessers erreicht. Darüber hinaus korrelieren die relativen Daten besonders gut mit Änderungen des CBF, während die mittels der TCD absolut erhobenen Daten die CBFV widerspiegeln (Aaslid 1987, Kontos 1989).

Nach Normierung der Ruheflussgeschwindigkeit auf Null konnte schließlich eine Analyse der gewonnenen Ergebnisse mittels der Berechnung der kleinsten Fehlerquadratsumme entsprechend eines Regelkreismodells zweiter Ordnung nach einem Verfahren von Horwitz und Golubev erfolgen. Dieses Modell beschreibt nach Rosengarten et al. unter Berücksichtigung der Kriterien nach Aiken als kleinster Regelkreis die dynamischen Eigenschaften der Blutflussregulation im Rahmen der NVC gesunder Probanden. Bestandteil des Regelkreismodells sind die Parameter Dämpfung, Eigenfrequenz, Verstärkung und Vorhaltezeit, wobei der Begriff Dämpfung die Schwingung und Elastizitätseigenschaften des Systems vor Erreichen eines anderen Niveaus beschreibt. Die Eigenfrequenz beruht auf der Annahme eines ungedämpft schwingenden Systems. Die Verstärkung stellt die Differenz zwischen der CBFV in Ruhe und während Stimulation unter stabilen hämodynamischen Bedingungen dar, während die Vorhaltezeit mittels eines Differentialterms den zum Stimulationsbeginn steilen Anstieg mit anschließendem

Überschwung repräsentiert (Rosengarten and Kaps 2010). Anhand einer mathematischen Formel lässt sich so die evozierte Flussantwort folgendermaßen im Sinne eines Regelkreises beschreiben:

$$G(s) = \frac{K(1+T_v s)}{\frac{s^2}{\omega_0^2} + 2 \frac{D}{\omega_0} s + 1}$$

Verstärkung (K), Vorhaltezeit (Tv), Eigenfrequenz (ω), Dämpfung (D)

2.8.2 Neuronale Datenanalyse

Zur Ermittlung des prozentualen Anteils der einzelnen EEG-Bänder wurden die aufgezeichneten Daten aus den jeweiligen Ruhe-Phasen einer Fourier-Analyse unterzogen. Dies ermöglichte eine Transformation der EEG-Wellen, die als Funktion der Zeit erfasst werden, in ein Frequenzspektrum. Die entsprechenden Berechnungen lieferte das EEG-Gerät.

Zur Extraktion der visuell evozierten Potentiale aus dem Hintergrundrauschen der allgemeinen EEG-Aktivität kam ein offiziell anerkanntes Averaging-Verfahren zum Einsatz (Odom, Bach et al. 2010). Hierbei wurden die aufgezeichneten EEG-Signale nach 80 Bildumkehrungen entsprechend 80 Stimulationen innerhalb eines Zyklus gemittelt. Durch die Synchronisation zum visuellen Reiz lässt sich so das VEP in seiner relativ konstanten Form und Latenz hervorheben, während sich das spontane EEG durch seine zufällige Verteilung langsam aufhebt. Anhand einer graphischen Darstellung der typischen Konfiguration der VEPs wurden zunächst die Auslenkungen benannt, wobei der erste negative Ausschlag nach 75 ms mit N1, der erste positive Ausschlag nach 100 ms mit P2 bezeichnet wurde. Im Rahmen der international anerkannten Nomenklatur werden diese Maxima entsprechend ihres zeitlichen Auftretens auch N75 und P100 genannt (Odom, Bach et al. 2010). Alle nachfolgenden Auslenkungen wurden entsprechend ihrer Richtung mit aufsteigenden Ziffern versehen. Über die Differenz zwischen den jeweiligen Ausschlägen wurde die Amplitude berechnet, beginnend mit der Amplitude N1-P1. Diese frühen Amplitudendifferenzen spiegeln dabei im Wesentlichen die Aktivität über dem primären visuellen Kortex wider (Horton and Hoyt 1991, Baseler, Sutter et al. 1994).

2.8.3 Angewandte Statistik

Zur statistischen Auswertung der erhobenen klinischen, laborchemischen und neurophysiologischen Datensätze bezüglich signifikanter Unterschiede zwischen aktiv rauchenden und nicht rauchenden Patienten sowie zur Ermittlung eines möglichen Einflusses einer Sauerstofftherapie wurden die entsprechenden Daten unter Verwendung eines Statistik-Programms (Stat.View, SAS Institute Inc., Cary, USA) der eindimensionalen Varianzanalyse (*analysis of variance*, ANOVA) unterzogen. Eine statistische Signifikanz wurde dabei für $p < 0,05$ festgelegt. Nach Ermittlung signifikanter Unterschiede wurden ergänzend paarweise Kontraste gemäß der Scheffé post-hoc Analyse angewendet. Die Voraussetzung normalverteilter Daten zur Anwendung der ANOVA wurde mit Hilfe des F-Tests geprüft. Bei negativem Nachweis einer Normalverteilung wurde ein auf Rängen beruhendes Verfahren, der Kruskal-Wallis-Test, zur Analyse der Daten herangezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische, funktionelle und laboranalytische Daten

Für diese nicht-invasive prospektive klinische Studie wurden in einem Zeitraum von 13 Monaten insgesamt 120 Patienten untersucht, von denen 28 nicht die Einschlusskriterien erfüllten. Dabei lagen in zehn Fällen nicht korrigierbare Visusstörungen oder ein insuffizientes transtemporales Ultraschallfenster vor. Bei den untersuchten 92 Patienten kam es in vier Fällen zu Artefakten im Rahmen der neurophysiologischen Untersuchungen, sodass daraus ein unvollständiger Datensatz resultierte und letztlich 88 Patienten und deren gewonnene Daten der statistischen Analyse zugeführt werden konnten.

Hierzu erfolgte die Einteilung der Patienten zum einen nach deren Rauchverhalten in aktive Raucher und Patienten mit beendetem Nikotinkonsum zum anderen nach der Indikation einer ambulanten Langzeitsauerstofftherapie. Die Indikation zur Einleitung einer LOT ist nach internationalen Empfehlungen gegeben, wenn sich nach Stabilisierung der Erkrankung unter optimaler medikamentöser Therapie der arterielle pO_2 nicht über 55mmHg anheben lässt beziehungsweise bei Werten zwischen 55 und 59 mmHg und gleichzeitigem Vorliegen einer PAH, von peripheren Ödemen als Hinweis auf eine Herzinsuffizienz oder bei einer Polyglobulie (Vogelmeier, Buhl et al. 2007).

Bezüglich des Rauchverhaltens lagen bei fünf Patienten keine Angaben vor, sodass sich unter den 83 verbleibenden Patienten 16 aktive Raucher und 67 Patienten mit beendetem Nikotinkonsum befanden. Der Anteil an Frauen lag dabei bei 25% beziehungsweise 37%. Die Anzahl der kumulativen *pack years* war in der Nichtrauchergruppe niedriger als bei den Patienten mit fortgesetztem Nikotinkonsum (42 ± 24 vs. 48 ± 13 Jahre), der Unterschied zeigte sich jedoch nicht signifikant. Die Patientengruppe der aktiven Raucher wies dabei ein statistisch signifikant niedrigeres Durchschnittsalter (58 ± 13 Jahre) im Vergleich zur Nichtrauchergruppe (65 ± 10 Jahre) auf ($p < 0,05$). Bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Zwar wiesen die Patienten mit fortgesetztem Nikotinkonsum nach dem berechneten BMI durchschnittlich Normalgewicht (24 ± 6 kg/m²) auf im Vergleich zu den nicht rauchenden Patienten, die mit einem BMI von 27 ± 6 kg/m² zur Gruppe der Übergewichtigen zu zählen waren, eine statistische Signifikanz ließ sich hierbei jedoch nicht ableiten. Der HbA1c lag sowohl in der Gruppe der Nichtraucher als auch der Raucher im Normbereich ($5,8 \pm 0,1\%$ bzw. $6,1 \pm 0,8\%$). Der systolische und diastolische Blutdruck lag in der Nichtrauchergruppe ($126 \pm 17/ 76 \pm 10$ mmHg) wie auch in der Gruppe der aktiven Raucher ($125 \pm 24/ 74 \pm 11$ mmHg)

Tab. 6: Demographische, funktionelle und laboranalytische Daten bezüglich des Rauchverhaltens

	fortgesetzter Nikotinabusus	beendeter Nikotinabusus	Statistische Signifikanz
Patientenanzahl (Frauen)	16 (4)	67 (25)	
Alter [Jahre]	58±13	65±10	*
pack years [Jahre]	48±13	42±24	n.s.
BMI [kg/m ²]	24±6	27±6	n.s.
HbA1c [%]	5,8±0,1	6,1±0,8	n.s.
RR systol. [mmHg]	125±24	126±17	n.s.
RR diastol. [mmHg]	74±11	76±10	n.s.
CRP [mg/l]	9±13	8±13	n.s.
NO [µmol/l]	56±23	63±31	n.s.
Hb [g/l]	142±11	141±15	n.s.
GOLD	3	2	n.s.
BODE	3±2	3±2	n.s.
FEV ₁ [l/s]	1,6±0,9	1,4±0,6	n.s.
DLCO SB [ml/min/mmHg]	47±17	44±20	n.s.
pO ₂ [mmHg]	65±11	67±11	n.s.
pCO ₂ [mmHg]	43±4	40±7	n.s.
pH	7,42±0,02	7,43±0,03	n.s.
Therapie mit inhal. langwirksamen β ₂ -Agonisten [%]	75	79	n.s.
Therapie mit retardiertem Theophyllin [%]	6	13	n.s.
Therapie mit inhal. Glukokortikoiden [%]	81	78	n.s.
Therapie mit Anticholinergika [%]	94	85	n.s.

Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

n. s. = statistisch nicht signifikant, * = p < 0,05

Body-Mass-Index (BMI), glykiertes Hämoglobin (HbA1c), systolischer Blutdruck gemessen nach der Methode von Riva-Rocci (RR systol.), diastolischer Blutdruck gemessen nach der Methode von Riva-Rocci (RR diastol.), C-reaktives Protein (CRP), Stickstoffmonoxid (NO), Hämoglobin (Hb), forcierte 1- Sekunden-Kapazität (FEV₁), Diffusionskapazität gemessen nach der single-breath-Methode (DLCO SB), Sauerstoffpartialdruck (pO₂), Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂)

innerhalb des normotensiven Bereichs.

Beide Gruppen wiesen vergleichbare CRP-Spiegel (Nichtraucher: 9 ± 13 mg/l, Raucher: 8 ± 13 mg/l) und Hb-Konzentrationen (Nichtraucher: 141 ± 15 g/l, Raucher: 142 ± 11 g/l) auf, während in der Rauchergruppe niedrigere Spiegel von NO (56 ± 23 μ mol/l) im Vergleich zur Nichtrauchergruppe (63 ± 31 μ mol/l) messbar waren, wenn auch ohne statistische Signifikanz.

Bezüglich des Schweregrads der COPD wiesen beide Patientengruppen einen durchschnittlichen Wert von 3 ± 2 Punkten im BODE-Score auf. In der Einteilung nach GOLD waren die aktiven Raucher im Durchschnitt schwer (GOLD III) und die Nichtraucher mittelschwer (GOLD II) erkrankt, wobei sich in der Rauchergruppe bessere Werte für die FEV₁ als auch für die Diffusionskapazitäten ($1,6 \pm 0,9$ l/s bzw. 47 ± 17 ml/min/mmHg) im Vergleich zur Gruppe der Nichtraucher ($1,4 \pm 0,6$ l/s bzw. 44 ± 20 ml/min/mmHg) ergaben. Beide Ergebnisse blieben jedoch ohne signifikanten Unterschied, ebenso wie die Partialdrücke für O₂ und CO₂, die bei den aktiven Rauchern 46 ± 11 mmHg bzw. 43 ± 4 mmHg und bei den Nichtrauchern 67 ± 11 mmHg bzw. 40 ± 7 mmHg betragen. Auch der pH-Wert war in beiden Gruppen nahezu gleich.

Bezüglich der Medikation ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen aktiven Rauchern und Nichtrauchern. Mit dem höchsten Prozentsatz waren in der Rauchergruppe Anticholinergika (94%) vertreten, gefolgt von inhalativen Glukokortikoiden (81%) und langwirksamen β 2-Sympathomimetika (75%). Lediglich 6% der Patienten erhielten Theophyllin. Die Medikamentenverteilung zeigte sich ähnlich in der Gruppe der Nichtraucher, wobei hier die Glukokortikoide den drittgrößten Anteil (78%) nach Anticholinergika (85%) und β 2-Agonisten (79%) einnahmen. Auch in dieser Gruppe gehörte Theophyllin mit nur 13% nicht zu den Standard-Medikamenten.

Eine tabellarische Übersicht über die o. g. Ergebnisse gibt Tabelle 6.

Zum Vergleich der COPD-Patienten bezüglich einer supportiven Sauerstofftherapie wurde das Kollektiv in drei Gruppen unterteilt. Die größte Gruppe bildeten dabei Patienten ohne Sauerstofftherapie aufgrund fehlender klinischer Indikation ($n = 54$). Sechs Patienten erhielten trotz formaler Indikation keine Sauerstofftherapie, während 27 Patienten gemäß der Indikationskriterien eine ambulante Langzeitsauerstofftherapie mit einer täglichen Dauer zwischen sechs und 24 Stunden (Mittelwert: 19 Stunden) bei unterschiedlicher O₂-Konzentration erhielten. Bezüglich der Altersverteilung unterschieden sich die drei Gruppen dabei nicht signifikant. Die Patienten ohne Sauerstofftherapie waren im Mittel 62 ± 11 Jahre, Patienten ohne LOT trotz klinischer Indikation 69 ± 7 und Patienten mit LOT 67 ± 9 Jahre alt. Auch in Bezug auf vaskuläre Risikofaktoren ließen sich keine

signifikanten Unterschiede ermitteln. Alle Patientengruppen waren leicht übergewichtig mit einem BMI von $26 \pm 6 \text{ kg/m}^2$ in der Gruppe ohne Sauerstofftherapie bei fehlender Indikation, von $27 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ ohne LOT trotz klinischer Indikation und von $26 \pm 6 \text{ kg/m}^2$ unter LOT. Der HbA1c war in den Gruppen mit LOT aufgrund klinischer Indikation und ohne indizierte Sauerstofftherapie normwertig ($5,7 \pm 1,2\%$ bzw. $6,0 \pm 1,0\%$) und bei den Patienten ohne LOT trotz Indikation leicht erhöht ($6,6 \pm 1,1\%$). Unter den Patienten ohne Sauerstofftherapie befanden sich in der Gruppe ohne Indikation 26% aktive Raucher mit einer Anzahl von $42 \pm 22 \text{ PY}$, in der Gruppe mit Indikation, aber ohne bestehende LOT rauchten 17% mit einer Anzahl von $44 \pm 7 \text{ PY}$, während sich unter den Patienten mit LOT bei klinischer Indikation 8% Raucher mit einer kumulativen Anzahl von $45 \pm 25 \text{ PY}$ befanden. Der Blutdruck lag systolisch und diastolisch bei Patienten ohne Sauerstofftherapie bei fehlender Indikation und mit LOT im Normbereich ($126 \pm 19/76 \pm 10 \text{ mmHg}$ bzw. $122 \pm 15/74 \pm 10 \text{ mmHg}$), während die Patienten ohne LOT trotz klinischer Indikation hypertone Blutdruckwerte ($140 \pm 16/80 \pm 5 \text{ mmHg}$) aufwiesen.

Zwar ergaben sich für die Gruppe der Patienten mit LOT im Mittel höhere Werte für CRP ($12 \pm 16 \text{ mg/l}$) und NO ($66 \pm 31 \text{ } \mu\text{mol/l}$), aufgrund der Schwankungsbreite ließ sich hierbei jedoch kein signifikanter Unterschied feststellen zur Patientengruppe ohne Sauerstofftherapie ohne ($7 \pm 12 \text{ mg/l}$ bzw. $57 \pm 29 \text{ } \mu\text{mol/l}$) und mit klinischer Indikation ($4 \pm 4 \text{ mg/l}$ bzw. $60 \pm 24 \text{ } \mu\text{mol/l}$). Darüber hinaus wiesen alle drei Patientengruppen ähnliche Hb-Konzentrationen auf (Vgl. Tab. 7).

Hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,0001$) ließen sich ermitteln bezüglich der Krankheitsschwere der jeweiligen Patientengruppen. Hierbei waren Patienten ohne Indikation für eine Sauerstofftherapie deutlich leichter betroffen (GOLD: Grad 2 ± 1 bzw. BODE-Score: 3 ± 2) als Patienten ohne LOT trotz formaler Indikation (GOLD: Grad 3 ± 1 bzw. BODE-Score: 4 ± 2) und Patienten mit LOT (GOLD: Grad 4 ± 1 bzw. BODE-Score: 5 ± 2). Dies spiegelte sich auch in der FEV₁ wider, die sich vor allem in den Patientengruppen ohne LOT aufgrund fehlender Indikation ($1,7 \pm 0,7 \text{ l/s}$) und mit LOT ($1,1 \pm 0,4 \text{ l/s}$) hoch signifikant unterschied ($p < 0,0001$). Auch die DLCO SB war in diesen Gruppen hoch signifikant unterschiedlich ($52 \pm 20 \text{ ml/min/mmHg}$ bzw. $31 \pm 14 \text{ ml/min/mmHg}$) ($p < 0,0001$). Darüber hinaus ergaben sich hoch signifikante Unterschiede für die O₂- und CO₂-Partialdrücke zwischen den einzelnen Gruppen. Hierbei wiesen die Patienten ohne Indikation für eine Sauerstofftherapie den höchsten Sauerstoff- bzw. den niedrigsten Kohlendioxidpartialdruck auf ($68 \pm 9 \text{ mmHg}$ bzw. $38 \pm 5 \text{ mmHg}$), während Patienten mit LOT deutlich hypoxämischere und hyperkapnischere Werte ($61 \pm 12 \text{ mmHg}$ bzw. $45 \pm 8 \text{ mmHg}$) zeigten ($p < 0,0001$). Die Werte für Patienten mit fehlender LOT trotz formaler Indikation waren hoch signifikant besser als die der Patienten

Tab. 7: Demographische, funktionelle und laboranalytische Daten bezüglich einer Sauerstofftherapie

	keine O ₂ -Therapie bei fehlender Indikation (1)	keine O ₂ -Therapie trotz Indikation (2)	O ₂ -Therapie mit Indikation (3)	Statistische Signifikanz
Patientenanzahl (Frauen)	54 (22)	6 (1)	27 (8)	
Alter [Jahre]	62±11	69±7	67±9	n.s.
BMI [kg/m ²]	26±6	27±3	26±6	n.s.
HbA1c [%]	5,7±1,2	6,6±1,1	6,0±1,0	n.s.
Aktive Raucher [%]	26	17	8	n.s.
pack years [Jahre]	42±22	44±7	45±25	n.s.
RR systol. [mmHg]	126±19	140±16	122±15	n.s.
RR diastol. [mmHg]	76±10	80±5	74±10	n.s.
CRP [mg/l]	7±12	4±4	12±16	n.s.
NO [µmol/l]	57±29	60±24	66±31	n.s.
Hb [g/l]	143±14	132±10	143±14	n.s.
GOLD	2±1	3±1	4±1	****
BODE	3±2	4±2	5±2	****
FEV ₁ [l/s]	1,7±0,7	1,3±0,5	1,1±0,4	***, 1-3: ****
DLCO SB [ml/min/mmHg]	52±20	42±13	31±14	***, 1-3: ****
pO ₂ [mmHg]	68±9	64±6	61±12	*, 1-3: **
pCO ₂ [mmHg]	38±5	39±5	45±8	****, 1-3: **** 2-3: *
pH	7,4±0,02	7,4±0,04	7,4±0,03	n.s.
Therapie mit inhal. langwirksamen β ₂ -Agonisten [%]	83	100	96	n.s.
Therapie mit retadiertem Theophyllin [%]	8	17	22	n.s.
Therapie mit inhal. Glukokortikoiden [%]	69	100	96	*, 1-3: **
Therapie mit Anticholinergika [%]	80	100	96	n.s., 1-3: *

Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

n. s. = statistisch nicht signifikant, * = p < 0,05, ** = p < 0,005, *** = p < 0,001, **** = p < 0,0001

Body-Mass-Index (BMI), glykiertes Hämoglobin (HbA1c), systolischer Blutdruck gemessen nach der Methode von Riva-Rocci (RR systol.), diastolischer Blutdruck gemessen nach der Methode von Riva-Rocci (RR diastol.), C-reaktives Protein (CRP), Stickstoffmonoxid (NO), Hämoglobin (Hb), forcierte 1- Sekunden-Kapazität (FEV₁), Diffusionskapazität gemessen nach der single breath-Methode (DLCO SB), Sauerstoffpartialdruck (pO₂), Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂)

mit LOT, jedoch schlechter als die der Patienten ohne Sauerstofftherapie aufgrund fehlender Indikation (Vgl. Tab. 7). Der pH-Wert war in allen Gruppen vergleichbar. Bezüglich der medikamentösen Behandlung mit inhalativen langwirksamen β 2-Agonisten unterschieden sich die einzelnen Gruppen kaum. Der Prozentsatz lag zwischen 83% in der Gruppe ohne Sauerstofftherapie aufgrund fehlender Indikation und 96% in der Patientengruppe mit LOT. Zwar erhielten Patienten ohne Indikation für eine Sauerstofftherapie anteilig weniger oft Theophyllin als Patienten mit fehlender LOT trotz formaler Indikation und Patienten mit LOT (8% bzw. 17% bzw. 22%), aber auch hier ließ sich keine Signifikanz nachweisen. Im Gegensatz zur Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden, bei welcher sich insbesondere zwischen den Patienten ohne Sauerstoff-Therapie aufgrund fehlender Indikation (69%) und Patienten mit LOT (96%) ein signifikanter Unterschied ($p < 0,005$) bezüglich der Medikation zeigte. Ähnliches ließ sich für die Therapie mit Anticholinergika feststellen. Auch hier erhielten mit 96% signifikant mehr Patienten unter LOT entsprechende Medikamente als Patienten ohne Sauerstofftherapie aufgrund fehlender Indikation (80%) ($p < 0,05$).

Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse ist Tabelle 7 zu entnehmen.

3.2 Neurophysiologische Daten

In Abhängigkeit des Rauchverhaltens ließ sich im Rahmen dieser Studie kein signifikant unterschiedlicher Einfluss auf die Amplitude der visuell evozierten Potentiale ermitteln. Sowohl in der Gruppe der aktiven Raucher als auch in der Gruppe der Nichtraucher betrug die Amplitude N75-P100 $8 \pm 6 \mu\text{V}$. Auch der Anteil einzelner EEG-Bänder am Gesamtspektrum zeigte sich in beiden Gruppen ähnlich. Während in der Gruppe der Raucher zwar der prozentuale Anteil an δ - ($30 \pm 20\%$) und θ -Wellen ($18 \pm 13\%$) im Mittel größer war als bei Nichtrauchern ($24 \pm 13\%$ bzw. $15 \pm 8\%$) und dementsprechend der Anteil an α -Wellen ($36 \pm 14\%$) und β -Wellen ($24 \pm 9\%$) in der Nichtraucher-Gruppe höher war als in der Rauchergruppe ($31 \pm 13\%$ bzw. $21 \pm 11\%$), ließ sich hierfür aufgrund der relativ hohen Standardabweichung jedoch keine Signifikanz nachweisen.

Bezüglich der einzelnen Parameter der neurovaskulären Kopplung ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen aktiv rauchenden COPD-Patienten und Nichtrauchern. Die Eigenfrequenz war mit $0,2 \pm 0,05 \text{ Hz}$ in beiden Gruppen identisch. Im Mittel war auch die Vorhaltezeit in beiden Gruppen gleich, sie unterschied sich nur minimal in der Standardabweichung (Raucher: $3,0 \pm 1,5 \text{ s}$, Nichtraucher: $3,0 \pm 1,8 \text{ s}$). Die Dämpfung in der Gruppe der Raucher war mit $0,4 \pm 0,2$ etwas geringer als in der Nichtrauchergruppe ($0,5 \pm 0,2$), während die Verstärkung in letzterer geringer ausgeprägt war ($15 \pm 5\%$ bzw. $19 \pm 8\%$). Auch die

Tab. 8: Neurophysiologische Daten bezüglich des Rauchverhaltens

	fortgesetzter Nikotinabusus	beendeter Nikotinabusus	Statistische Signifikanz
Ruheflussgeschwindigkeit [cm/s]	42±11	46±10	n.s.
Verstärkung [%]	19±8	15±5	n.s.
Eigenfrequenz [Hz]	0,2±0,05	0,2±0,05	n.s.
Dämpfung	0,4±0,2	0,5±0,2	n.s.
Vorhaltezeit [s]	3,0±1,5	3,0±1,8	n.s.
N75-P100-Amplitude [µV]	8±6	8±6	n.s.
EEG-δ-Band [%]	30±20	24±13	n.s.
EEG-θ-Band [%]	18±13	15±8	n.s.
EEG-α-Band [%]	31±13	36±14	n.s.
EEG-β-Band [%]	21±11	24±9	n.s.

Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

n. s. = statistisch nicht signifikant

Ruheflussgeschwindigkeit war zwar in der Rauchergruppe etwas niedriger (42 ± 11 cm/s) als in der Gruppe der Nichtraucher (46 ± 19 cm/s), doch auch hier ließ sich keine statistische Signifikanz ableiten.

Eine Übersicht über die neurophysiologischen Daten im Vergleich zwischen Rauchern und Nichtrauchern gibt Tabelle 8.

Der neurophysiologische Datensatz im Bezug auf den Einfluss einer Sauerstofftherapie in Abhängigkeit von der klinischen Indikation blieb ebenfalls ohne statistisch signifikante Abweichungen. So ergaben sich ähnliche N75-P100-Amplituden der visuell evozierten Potentiale bei Patienten ohne Sauerstofftherapie aufgrund fehlender Indikation (9 ± 5 µV), fehlender LOT trotz formaler Indikation (8 ± 4 µV) und Patienten mit LOT (11 ± 11 µV). Auch der prozentuale Anteil der verschiedenen EEG-Bänder war homogen über die drei Gruppen verteilt (Vgl. Tab. 9). Im Vergleich der Patienten bezüglich der neurovaskulären Parameter ergaben sich nahezu identische Werte für die Eigenfrequenz (Patienten ohne Sauerstofftherapie ohne und mit Indikation: $0,2 \pm 0,05$ Hz, Patienten mit LOT: $0,2 \pm 0,04$ Hz). Aber auch die Verstärkung ($15 \pm 6\%$ bzw. $16 \pm 8\%$ bzw. $16 \pm 5\%$), Dämpfung ($0,4 \pm 0,1$ bzw. $0,6 \pm 0,2$ bzw. $0,5 \pm 0,2$) und Vorhaltezeit ($2,7 \pm 1,8$ s bzw. $3,3 \pm 1,2$ s bzw. $3,2 \pm 1,8$ s) unterschieden sich jeweils nur minimal zwischen

Patienten ohne LOT ohne und mit Indikation und Patienten mit LOT. Unter Betrachtung der Ruheflussgeschwindigkeit ließen sich zwar im Mittel die niedrigsten Geschwindigkeiten bei Patienten mit bestehender LOT aufzeichnen (42 ± 8 cm/s), im Vergleich zu Patienten ohne Sauerstofftherapie ohne (46 ± 9 cm/s) bzw. mit formaler Indikation (51 ± 15 cm/s) ließ sich jedoch aufgrund der relativ hohen Schwankungsbreite keine statistische Signifikanz ableiten.

In Tabelle 9 sind die neurophysiologischen Daten verglichen anhand der Sauerstofftherapie zusammengefasst.

Tab. 9: Neurophysiologische Daten bezüglich einer Sauerstofftherapie

	keine O ₂ -Therapie bei fehlender Indikation	keine O ₂ -Therapie trotz Indikation	O ₂ -Therapie mit Indikation	Statistische Signifikanz
Ruheflussgeschwindigkeit [cm/s]	46±9	51±15	42±8	n.s.
Verstärkung [%]	15±6	16±8	16±5	n.s.
Eigenfrequenz [Hz]	0,2±0,05	0,2±0,05	0,2±0,04	n.s.
Dämpfung	0,4±0,1	0,6±0,2	0,5±0,2	n.s.
Vorhaltezeit [s]	2,7±1,8	3,3±1,2	3,2±1,8	n.s.
N75-P100-Amplitude [µV]	9±5	8±4	11±11	n.s.
EEG-δ-Band [%]	27±17	22±9	25±13	n.s.
EEG-θ-Band [%]	15±9	17±8	17±9	n.s.
EEG-α-Band [%]	34±14	40±8	36±17	n.s.
EEG-β-Band [%]	24±10	20±6	22±10	n.s.

Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

n. s. = statistisch nicht signifikant

4 Diskussion

4.1 Zugrunde liegende Überlegungen

Die neurovaskuläre Kopplung stellt, wie bereits eingangs beschrieben, einen empfindlichen Regelkreis zur Gewährleistung einer adäquaten Substratversorgung des Gehirns dar. Aufgrund mangelnder Speichermöglichkeiten der Hauptenergielieferanten Sauerstoff und Glukose, führt eine Beeinträchtigung der bedarfsgerechten Durchblutung und die damit einhergehende unzureichende Bereitstellung dieser Substrate langfristig zu neuronalen Schädigungen (Hossmann 1994, Iadecola 2004). In der Vergangenheit konnten bereits verschiedene Ursachen einer gestörten NVC identifiziert werden, wenn auch die genauen zugrundeliegenden pathophysiologischen Abläufe noch nicht vollständig verstanden sind. Zu den negativen Einflussfaktoren auf die neurovaskuläre Reaktivität gehören beispielsweise Medikamente wie nicht-steroidale Antirheumatika (*non-steroidal antirheumatic drugs*, NSAR), welche sich über die Hemmung der Zyklooxygenase (*Cyclooxygenase*, COX) auch auf die NVC negativ auswirken (Szabo, Rosengarten et al. 2014). Aus Tiermodellen weiß man mittlerweile, dass auf molekularer Ebene nicht nur NO eine tragende Rolle im Rahmen der NVC spielt, sondern dass insbesondere die im Gehirn exprimierte Isoform COX-2 durch Produktion von Arachidonsäuremetaboliten an der aktivitätsabhängigen Durchblutungsregulation beteiligt zu sein scheint (Niwa, Araki et al. 2000, Stefanovic, Bosetti et al. 2006, Matsuura, Takuwa et al. 2009). Neben Medikamenten können sich aber auch Krankheiten negativ auf die NVC auswirken. So konnten sowohl im Rahmen der Alzheimer-Demenz, einer primär neurodegenerativen Erkrankung, als auch im Rahmen einer systemischen Stoffwechsel-Erkrankung wie dem Diabetes mellitus Typ 1 neurovaskuläre Entkopplungsvorgänge beobachtet werden (Rosengarten, Dost et al. 2002, Iadecola 2004). Während bei der Alzheimer-Demenz vor allem der Untergang cholinergischer Neurone des Nucleus basalis Meynert zu einer Reduktion der lokalen NO-Konzentration führt (Hartlage-Rubsamen and Schliebs 2001, Iadecola 2004), scheint die neurovaskuläre Entkopplung bei Diabetes-Patienten Ausdruck einer systemischen endothelialen Dysfunktion zu sein (Rosengarten, Dost et al. 2002). Aber auch akute Inflammationsvorgänge wie beispielsweise im Rahmen einer ambulant erworbenen Pneumonie können die NVC durch Störungen der Mikrozirkulation vorübergehend beeinträchtigen (Rosengarten, Krekel et al. 2012). Schließlich beeinflusst auch der Nikotinkonsum durch seine vielfältigen systemischen Auswirkungen die endotheliale Funktion und damit die neurovaskulären Kopplungsvorgänge (Vapaatalo and Mervaala 2001).

Tabakrauch enthält ca. 10^{17} oxidativ wirksame Moleküle pro Zug (Pryor and Stone 1993). Damit scheint es nicht ungewöhnlich, dass Entzündungsreaktionen der Atemwege beziehungsweise systemischen Ausmaßes nicht nur bei Rauchern im Rahmen einer COPD, sondern auch bei klinisch gesunden Rauchern nachgewiesen werden konnten (Vernooy, Kucukaycan et al. 2002, Hodge, Nairn et al. 2007, Pelegriano, Tanni et al. 2013). Die Entstehung einer endothelialen Dysfunktion ergibt sich hierbei aus einem komplexen Zusammenspiel der verschiedenen Auswirkungen der im Tabakrauch enthaltenen Oxidantien. Sie führen beispielsweise zu einer vermehrten Expression des TNF- α , der, wie bereits erwähnt, auch am Entstehungsprozess der COPD maßgeblich beteiligt ist. In einer Arbeit von Pelegriano et al. konnte gezeigt werden, dass im Serum von Rauchern zirkulierender TNF- α in deutlich höheren Konzentrationen nachzuweisen ist, als im Serum von Nicht- bzw. ehemaligen Rauchern. Dieser Nachweis gelang dabei sowohl für Patienten mit als auch ohne COPD (Pelegriano, Tanni et al. 2013). Darüber hinaus sollen die im Tabakrauch enthaltenen Oxidantien über die Induktion vasokonstriktorischer Faktoren wie Endothelin (Roland, Bhowmik et al. 2001) sowie über Inaktivierung des EDRF zur Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion beitragen. Diese Inaktivierung soll indirekt mittels des *Low Density Lipoprotein* (LDL) erfolgen, das im Serum von Rauchern durch die höhere Konzentration an hochreaktiven Sauerstoff- (ROS) und Stickstoff-Spezies (RNS) in oxidierter Form die Aktivität des EDRF negativ beeinflusst und somit zum einen die Vasodilatation verhindert und zum anderen wiederum inflammatorische Gefäßprozesse begünstigt (Stocker and Keaney 2004, Yamaguchi, Haginaka et al. 2005). Dazu korrelierend konnten in verschiedenen Studien zirkulierende Oxidationsprodukte von NO im Serum sowie in der Ausatemluft von Rauchern in niedrigerer Konzentration nachgewiesen werden als bei Nichtrauchern (Kharitonov, Robbins et al. 1995, Node, Kitakaze et al. 1997).

Eine Erkrankung, die durch das Rauchen hervorgerufen wird und insbesondere aufgrund ihrer systemischen Auswirkungen auf das zerebro- und kardiovaskuläre System (Calverley, Anderson et al. 2010, Donaldson, Hurst et al. 2010) einen interessanten Forschungsansatz bietet, ist die COPD. Phänomene wie ein erhöhtes Myokardinfarkt- und Schlaganfallrisiko, aber auch kognitive Defizite und Fatigue-Symptomatik wurden bereits eingangs als gängige Begleiterscheinungen der Erkrankung vorgestellt, wobei die genauen ätiopathogenetischen Zusammenhänge bisher nicht eindeutig geklärt werden konnten.

Schon seit längerem ist eine eingeschränkte Lungenfunktion im Sinne einer reduzierten FEV₁ als unabhängiger Risikofaktor für zerebro- und kardiovaskuläre

Ereignisse bekannt (Friedman, Klatsky et al. 1976, Kannel, Hubert et al. 1983, Engstrom, Hedblad et al. 2001). Bereits eine Reduktion der FEV₁ um 10% führt zu einer 30% erhöhten Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen (Hole, Watt et al. 1996, Ferrer, Alonso et al. 1997). Im Falle der COPD, die definitionsgemäß mit einer nicht reversiblen Atemwegsobstruktion und damit einer Reduktion der FEV₁ einhergeht, konnte eine chronische systemische Entzündungsreaktion, messbar an erhöhten Konzentrationen im Plasma zirkulierender Inflammationsmarker wie beispielsweise Fibrinogen oder CRP, mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden (Engstrom, Lind et al. 2002).

Als Hauptrisikofaktor in der Entstehung atherosklerotischer Gefäßprozesse galt lange Zeit die Akkumulation von Lipiden, insbesondere des LDL in den Gefäßwänden. Man weiß allerdings mittlerweile, dass auch in der Genese der Atherosklerose chronisch inflammatorische Prozesse eine wichtige Rolle spielen (Ross 1999). Insbesondere oxidativer Stress, hervorgerufen durch ROS und RNS wie NO nehmen in der Anfangsphase atherosklerotischer Gefäßveränderungen durch Induktion einer endothelialen Dysfunktion eine zentrale Stellung ein (Griendling and FitzGerald 2003). Wie bereits eingangs erwähnt, stellt NO einen wesentlichen Bestandteil der Vasoregulation dar und wirkt als *Endothelial Derived Relaxing Factor* Gefäß dilatierend. Im Rahmen von Entzündungsreaktionen kommt es jedoch durch eine induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase (iNOS) in Makrophagen und glatten Muskelzellen zu einer deutlichen Steigerung der NO-Synthese. NO spielt hierbei mit seinen antimikrobiellen Eigenschaften eine wichtige Rolle in der unspezifischen Infektabwehr (Liew and Cox 1991). Als Aktivatoren der iNOS konnten zirkulierende proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , Interleukin-1 beta (IL-1 β) und Interferon gamma (IFN- γ) sowie bestimmte Oxidantien identifiziert werden (Adcock, Brown et al. 1994, Robbins, Barnes et al. 1994). Diese Prozesse scheinen auch Bestandteil der chronischen Entzündungsreaktionen im Rahmen der COPD zu sein, wobei hierbei vor allem die Epithelzellen des Bronchialsystems als Ort der gesteigerten NO-Synthese fungieren (Hamid, Springall et al. 1993, Ricciardolo, Caramori et al. 2005, Sugiura and Ichinose 2011). Passend hierzu können bei COPD-Patienten im Vergleich zu Gesunden erhöhte alveoläre NO-Konzentrationen als Korrelat für Entzündungsprozesse der peripheren Atemwege gemessen werden (Rihák, Zatloukal et al. 2010, McCurdy, Sharafkhaneh et al. 2011, Hirano, Matsunaga et al. 2013).

Der durch die gesteigerte NO-Freisetzung entstehende oxidative Stress führt im Rahmen der COPD jedoch nicht nur zu einer lokalen Entzündungsreaktion des bronchopulmonalen Systems, sondern scheint über ein Remodeling auch zur Entstehung einer endothelialen Dysfunktion der Pulmonalarterien beizutragen

(Wright, Lawson et al. 1983, Barbera, Riverola et al. 1994, Peinado, Barberá et al. 1999). Am Remodeling beteiligt sind auch hier wie in den Atemwegen vorwiegend CD8+T-Lymphozyten. Diese Veränderungen führen schließlich durch eine Beeinträchtigung der eNOS über eine verminderte NO-Synthese zur endothelialen Dysfunktion und im Bereich der Lungengefäße langfristig zur Entwicklung einer PAH (Peinado, Barbera et al. 1998, Farber and Loscalzo 2004). Diese Vorgänge könnten im Rahmen der COPD auch zu systemischen Gefäßveränderungen führen und das damit erhöhte kardio- und zerebrovaskuläre Risiko erklären.

Insgesamt wird deutlich, dass sowohl die COPD als auch das Rauchen unabhängig voneinander die endotheliale Funktion durch oxidativen Stress und inflammatorische Prozesse beeinträchtigen. Dabei bleibt bisher allerdings ungeklärt, ob das erhöhte vaskuläre Risiko im Rahmen der COPD in erster Linie als Folge der systemischen Erkrankung oder des Tabakkonsums zu werten ist, der in den überwiegenden Fällen wiederum Ursache für die Entwicklung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung ist (Sin and Man 2003).

Während mittlerweile oxidativer Stress und inflammatorische Prozesse in den Mittelpunkt der ätiologischen Überlegungen bezüglich der endothelialen Dysfunktion im Rahmen der COPD gerückt sind, wurde anfangs über lange Zeit die chronische Hypoxämie allein für die Gefäßveränderungen verantwortlich gemacht. Diese Theorie konnte allerdings nicht aufrecht erhalten werden, da schon bei Patienten ohne verminderten paO_2 ein erhöhter pulmonalarterieller Mitteldruck sowie strukturelle Gefäßveränderungen nachweisbar waren (Peinado, Barberá et al. 1999, Scharf, Iqbal et al. 2002). Dennoch trägt die chronische Hypoxämie insbesondere in späteren Krankheitsstadien bei gleichzeitigem Vorliegen eines manifesten Lungenemphysems zur Entwicklung einer PAH durch Auslösung einer lokalen Vasokonstriktion und Remodeling der pulmonalen Widerstandsgefäße bei. Die Hypoxämie steht im Verdacht, über eine Hemmung der eNOS die Aktivität des EDRF negativ zu beeinflussen und gleichzeitig eine Vasokonstriktion durch Induktion der Endothelin-Produktion auszulösen (Dinh-Xuan, Higgenbottam et al. 1991, McQuillan, Leung et al. 1994). Darüber hinaus führt chronische Hypoxämie zu systemischen Auswirkungen auf den Organismus. Hierzu zählt zum einen die Polyzythämie, die ihrerseits zur Entwicklung einer PAH, endothelialer Dysfunktion, reduzierter CBFV und erhöhtem Thrombembolierisiko beiträgt (Ryan 1963, York, Jones et al. 1980, Nakamura, Kasamatsu et al. 2000). Zum anderen scheint die Hypoxämie beispielsweise über den Transkriptionsfaktor *Nuclear Factor κ B* (NF κ B) auch einen direkten Einfluss auf die zelluläre Inflammationsantwort zu haben, indem sie die Expression proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-8

induziert (Garvey, Taylor et al. 2009, Fitzpatrick, Tambuwala et al. 2011). Darüber hinaus weisen COPD-Patienten unter chronischer Hypoxämie eine Dysfunktion im Bereich der Skelettmuskulatur auf, einhergehend mit einer Atrophie der einzelnen Muskelfasern, aber auch Veränderungen in der Muskelzusammensetzung aus den verschiedenen Fasertypen (Kim, Mofarrahi et al. 2008). Diesen Einfluss auf die Skelettmuskulatur erklärt man sich zum einen indirekt über die Auslösung inflammatorischer Prozesse und oxidativen Stresses (Maltais, Decramer et al. 2014), zum anderen soll die Hypoxämie über Induktion eines bestimmten Gens zur Herabregulation des Wachstumsfaktors *mechanistic Target of Rapamycin* (mTOR) zu einer Reduktion der Muskelmasse führen (Favier, Costes et al. 2010). Eine weitere Folge des chronisch verminderten pO₂ stellt die kognitive Dysfunktion dar. Ursache hierfür soll im Wesentlichen der Untergang von Neuronen als direkte Folge der systemischen Inflammationsreaktion sein. Aber auch direkte Auswirkungen der Hypoxämie aufgrund fehlenden Abbaus von Neurotransmittern durch sauerstoffabhängige Enzyme sollen in der Entwicklung der kognitiven Dysfunktion eine Rolle spielen (Kent, Mitchell et al. 2011). Vor dem Hintergrund dieser Auswirkungen hat die supportive Langzeitsauerstofftherapie bereits seit Langem Einzug in die internationalen Empfehlungen zur Behandlung von COPD-Patienten mit chronischer Hypoxämie gefunden (Qaseem, Wilt et al. 2011), da sie nachweislich zu einer Verbesserung der Langzeitprognose führt (Stuart-Harris, Flenley et al. 1981). Dennoch ist die LOT weiter Gegenstand der Forschung, da ihre Effekte insbesondere auf einzelne Krankheitskomponenten der COPD kontrovers diskutiert werden. Während Thakur et al. 2010 einen signifikanten Zusammenhang zwischen chronischer Hypoxämie und kognitiver Dysfunktion nachweisen und die Gedächtnisleistung unter der Zufuhr von Sauerstoff deutlich verbessern konnten (Thakur, Blanc et al. 2010), fanden Incalzi et al. keinen positiven Effekt einer LOT auf die kognitive Performance (Incalzi, Gemma et al. 1993).

Auf Grundlage dieser zum Teil widersprüchlich erscheinenden Erkenntnisse beschäftigten wir uns in dieser Studie zum einen mit der Frage, ob es im Rahmen der systemischen Auswirkungen der COPD auch zu einer Affektion der Zerebralarterien im Sinne einer gestörten neurovaskulären Kopplung kommt, beziehungsweise, ob es in diesem Zusammenhang einen signifikanten Unterschied zwischen aktiv rauchenden COPD-Patienten und ehemaligen Rauchern gibt, um entweder den Tabakkonsum oder die COPD selbst als den Hauptrisikofaktor für eine mögliche endotheliale Dysfunktion im Rahmen der Erkrankung zu identifizieren. Darüber hinaus sollte ein möglicher positiver Effekt der

Langzeitsauerstofftherapie sowohl auf die neurovaskuläre Kopplung als auch auf neurofunktionelle Abläufe überprüft werden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, dass es im Rahmen der COPD zu keiner signifikanten Störung der neurovaskulären Kopplung beziehungsweise neurofunktioneller Parameter kommt und es diesbezüglich weder einen signifikanten Unterschied zwischen rauchenden COPD-Patienten und Patienten mit beendetem Nikotinkonsum noch zwischen Patienten mit und ohne Langzeitsauerstofftherapie gibt. In den folgenden Abschnitten werden diese Ergebnisse und die zugrundeliegenden Methoden diskutiert und versucht, mögliche Erklärungsansätze für die gewonnenen Erkenntnisse zu geben.

4.2 Klinische, funktionelle und laboranalytische Ergebnisse

Nach Anwendung von Ausschlusskriterien und Eliminierung unvollständiger Datensätze konnten schließlich die gewonnenen Daten von 88 Patienten analysiert werden. Mit einem Frauenanteil von etwa 36% entspricht die geschlechterspezifische Krankheitsverteilung damit in etwa den Ergebnissen der groß angelegten BOLD-Studie aus dem Jahr 2007, wonach in der Regel mehr Männer als Frauen an COPD erkranken, wobei sich hier große Unterschiede zwischen einzelnen Ländern aufgrund der Exposition gegenüber verschiedenen Risikofaktoren ergeben. Den höheren Anteil männlicher Patienten erklärt man sich durch das unterschiedliche Rauchverhalten zwischen den Geschlechtern (Buist, McBurnie et al. 2007). Bezüglich des Alters unterschieden sich die Patienten in Hinblick auf eine bestehende Sauerstofftherapie nicht, jedoch waren die weiterhin aktiv rauchenden Patienten signifikant jünger im Vergleich zu den Nichtraucher. Allerdings konnte im Rahmen funktioneller transkranialer Doppleruntersuchungen kein Einfluss des Alterungsprozesses auf die neurovaskuläre Kopplung nachgewiesen werden (Rosengarten, Aldinger et al. 2003). Die untersuchten vaskulären Risikofaktoren wie der Ernährungszustand gemessen am BMI, der HbA1c zur Detektion einer diabetischen Stoffwechsellage sowie der systolische und diastolische Blutdruck waren in allen Patientengruppen sowohl im Vergleich von Rauchern und Nichtrauchern als auch unter Berücksichtigung einer Sauerstofftherapie nach deren Indikation ohne signifikante Abweichungen, sodass deren Einfluss auf die neurovaskuläre Kopplung vernachlässigt werden kann. Laborchemisch ergaben sich unter allen Partizipanten diskret erhöhte CRP-Werte, die sich jedoch zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant unterschieden. CRP stellt als Akut-Phase-Protein einen gebräuchlichen laborchemischen Inflammationsmarker dar und ist beispielsweise im Rahmen systemischer Entzündungen wie der COPD erhöht (Donaldson, Seemungal et al. 2005,

Agassandian, Shurin et al. 2014). Darüber hinaus kann es auch als Prognosefaktor im Rahmen kardiovaskulärer Krankheiten fungieren, indem es an der Entstehung atherosklerotischer Plaques beteiligt ist (Berton, Cordiano et al. 2003). In Korrelation zu mehreren Arbeiten, in denen höhere CRP-Spiegel bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern gefunden werden konnten (Danesh, Wheeler et al. 2004, Gan, Man et al. 2005), ließen sich auch in der vorliegenden Studie niedrigere Werte bei Patienten mit beendetem Nikotinkonsum nachweisen, wenn auch ohne signifikanten Unterschied. Analog zu den bisherigen Erkenntnissen fanden wir bei Rauchern niedrigere NO-Konzentrationen im Vergleich zur Patientengruppe mit beendetem Nikotinkonsum, allerdings lag hier keine statistische Signifikanz vor. Insgesamt lagen die Werte jedoch allseits im Bereich einer gesunden Kontrollgruppe, die im Rahmen einer Studie zur Auswirkungen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS) untersucht wurde (Lavie, Hefetz et al. 2003). Aufgrund ähnlicher Konzentrationen in allen untersuchten Patientengruppen ist auch hier der Einfluss auf die NVC vernachlässigbar. Die Hämoglobinkonzentration war in sämtlichen Gruppen normwertig ohne Hinweise auf eine Polyglobulie. Auch der pH-Wert lag in allen Patientengruppen im Normbereich, sodass hierdurch kein Einfluss auf die Vasoreaktivität zu erwarten war. Nichtraucher und Raucher waren in der aktuellen Arbeit im Mittel ähnlich schwer von der COPD betroffen, sodass hier der Einfluss des Krankheitsstadiums auf neurovaskuläre beziehungsweise -funktionelle Parameter unwahrscheinlich ist. Anders verhält es sich bei den Patienten, deren Daten nach der Indikation für eine LOT analysiert wurden. Hier zeigte sich gemäß der internationalen Leitlinien (Magnussen, Goeckenjan et al. 2001, Vestbo, Hurd et al. 2013) eine signifikante Zunahme der Krankheitsschwere von Patienten ohne Sauerstoffindikation über Patienten mit formaler Indikation, jedoch ohne angewandte LOT bis zur Gruppe mit indizierter und angewandter LOT. Bezüglich der einzelnen Lungenfunktionsparameter ergaben sich keine signifikanten Differenzen zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Wir werten dies im Rahmen der Heterogenität beider Gruppen in Bezug auf die Krankheitsstadien und können auch hier keinen Einfluss auf die neurofunktionellen beziehungsweise -vaskulären Daten erwarten. Analog zur zunehmenden Krankheitsschwere ergab sich eine hoch signifikante Abnahme der FEV₁ von Patienten ohne Sauerstoff-Indikation zu Patienten mit indizierter und angewandter LOT. Gleichzeitig wiesen letztere signifikant niedrigere Sauerstoff- und höhere CO₂-Partialdrücke auf. Darüber hinaus ließen sich bei Patienten mit indizierter und angewandter LOT hoch signifikant schlechtere Werte für die DLCO SB als Zeichen für das gleichzeitige Vorliegen eines Lungenemphysems nachweisen (Boschetto, Miniati et al. 2003). Diese Verteilung der Lungenfunktionsparameter erklärt sich aus dem leitliniengerechten Einsatz der LOT nach Krankheitsschwere, welche sich nach der

GOLD-Klassifikation allein aus der FEV₁ ergibt, während diese in die Berechnung des BODE-Scores zumindest anteilig einfließt. Bezüglich der Hyperkapnie scheint es keinen Einfluss auf die relativen Blutflussänderungen im Rahmen der NVC zu geben, während es aber durchaus zu einem Anstieg der CBFV in Ruhe kommt (Schmitz, Bottiger et al. 1996, Ances, Greenberg et al. 2001, Rosengarten, Spiller et al. 2003). Dieser Effekt ist bedingt durch eine Vasodilatation zerebraler Gefäße als Antwort auf erhöhte CO₂-Partialdrücke (Kety and Schmidt 1948, Wasserman and Patterson 1961). Da es sich hierbei jedoch um eine akute Vasoreaktion handelt, kann der fehlende Unterschied in der Ruhe-CBFV in der vorliegenden Arbeit dadurch erklärt werden, dass Patienten mit einer COPD an chronisch erhöhte CO₂-Partialdrücke adaptiert sind, was sich beispielsweise auch anhand des normalen pH-Werts zeigt, und sich die CBFV langfristig wieder normalisiert.

Anhand der Medikation konnten auf Grundlage des Tabakkonsums keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Sowohl Raucher als auch Nichtraucher erhielten in hohem Prozentsatz bronchodilatatorisch wirksame Medikamente wie inhalative β 2-Sympathomimetika und Anticholinergika sowie entzündungshemmende inhalative Glukokortikoide. Eine bronchodilatatorische Therapie mit Theophyllin war in beiden Gruppen nur sporadisch ausgeprägt. Bezüglich der Therapie mit β 2-Sympathomimetika war auch im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Sauerstofftherapie kein Unterschied in der Applikationshäufigkeit zu finden. Da diese Bronchodilatoren Medikamente der ersten Wahl zur symptomatischen Behandlung der COPD darstellen (Vogelmeier, Buhl et al. 2007), kommen sie bereits in frühen Krankheitsstadien zur Anwendung. Gegenteilig verhält es sich mit Theophyllin. Aufgrund seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils und der geringen therapeutischen Breite wird es lediglich in Einzelfällen und nur als Therapieoption der dritten Wahl eingesetzt, was sich auch im vorliegenden Patientenkollektiv widerspiegelt. Sein negativer Einfluss auf die zerebrale Blutflussregulation (Ko, Ngai et al. 1990) kann aufgrund einer gleichmäßigen Verteilung über die Patientengruppen jedoch vernachlässigt werden. Gemessen an der Anwendungshäufigkeit ergibt sich eine signifikante Zunahme von inhalativen Anticholinergika und Glukokortikoiden zwischen der Patientengruppe ohne Indikation zur LOT und Patienten mit LOT aufgrund einer bestehenden Indikation. Letzteres ergibt sich wiederum aus dem höheren Anteil deutlich schwerer betroffener Patienten mit bestehender LOT und der Abhängigkeit einer Glukokortikoidtherapie von der FEV₁, die unter 50% liegen sollte (Vogelmeier, Buhl et al. 2007). Der Effekt inhalativer Glukokortikoide auf die neurovaskuläre Kopplung wurde bisher nicht speziell untersucht. Unter Stressbedingungen endogen produzierte Glukokortikoide scheinen im Tiermodell die NVC jedoch negativ zu beeinflussen (Longden, Dabertrand et al. 2014). Allerdings sind die

systemischen Auswirkungen lokal applizierter Glukokortikoide gering, wenn auch nicht vollständig vernachlässigbar (Lipworth 1999). Die Auswirkung inhalativer Anticholinergika auf die NVC war bisher kein expliziter Gegenstand klinischer Forschung. Allerdings ergaben sich im Rahmen einer retrospektiven Studie Hinweise darauf, dass das Risiko für ischämische Schlaganfälle und damit insbesondere für zerebrovaskuläre Komplikationen unter inhalativer Therapie mit Anticholinergika deutlich geringer ist im Vergleich zur oralen Therapie (Alzayer, Hughes et al. 2010). Berücksichtigt man die bei Patienten mit Alzheimer-Demenz gestörte NVC und den vermuteten zugrundeliegenden Pathomechanismus, der sich aus dem Verlust cholinergischer Projektionsneurone ergibt (Rosengarten, Paulsen et al. 2009), erscheinen negative Effekte anticholinergischer wirksamer Medikamente auf die NVC zumindest denkbar, wobei hier der systemische Effekt lokal applizierter Anticholinergika insgesamt wohl eher von nachrangiger Bedeutung zu sein scheint (Tashkin, Celli et al. 2008, Michele, Pinheiro et al. 2010).

4.3 Neurophysiologische Ergebnisse

4.3.1 Neurofunktionelle Ergebnisse

Sowohl gemessen an der Amplitude des VEP als Ausdruck der Aktivität des primären visuellen Kortex und damit fungierendem Indikator für die neurovaskuläre Kopplung der A. cerebri posterior als auch gemessen an der prozentualen Verteilung der einzelnen EEG-Bänder als Ausdruck für die allgemeine Hirnaktivität, konnten weder im Vergleich zwischen Nichtrauchern und aktiven Rauchern, noch anhand einer Sauerstofftherapie signifikante Unterschiede nachgewiesen werden. Der Nikotinkonsum konnte bereits in einer Vielzahl von Arbeiten als Einflussgröße auf die elektrische Hirnaktivität im Allgemeinen sowie in Bezug auf die Amplitude visuell evozierter Potentiale identifiziert werden (Hall, Rappaport et al. 1973, Friedman, Goldberg et al. 1974, Woodson, Baettig et al. 1982, Roth and Battig 1991, Foulds, McSorley et al. 1994, Thompson, Tzambazis et al. 2000). Als Effekt auf die allgemeine EEG-Aktivität lässt sich eine Reduktion langsamer θ - und δ -Spektrien sowie eine damit einhergehenden Zunahme schneller α - und β -Frequenzbänder beobachten. Während die Untersuchungen bezüglich der allgemeinen Hirnaktivität im Wesentlichen übereinstimmende Ergebnisse liefern, ist der Effekt von Nikotin auf die VEP-Amplitude nicht einheitlich beschrieben. Konnte in der überwiegenden Zahl der Arbeiten eine Zunahme der Amplitude im Zusammenhang mit dem Konsum von Nikotin nachgewiesen werden, fand Golding 1988 keinen relevanten Einfluss auf das VEP (Golding 1988). Allen genannten Arbeiten ist gemein, dass der Einfluss akuten Tabakkonsums und nicht wie in der

hier vorliegenden Studie des chronischen untersucht wurde. Somit kann aus den aktuell gewonnenen Ergebnissen geschlossen werden, dass chronischer Tabakkonsum die allgemeine Hirnaktivität sowie das VEP in seiner Amplitude und die daraus ableitbare Aktivierung des visuellen Kortex nicht maßgeblich zu beeinflussen scheint. Interessant sind allerdings langfristige Effekte von Nikotin auf die Gedächtnisleistung, wobei sich hier Hinweise auf eine nikotinabhängige Verbesserung kognitiver Prozesse zeigen (Levin 1992, Houlihan, Pritchard et al. 2001). Dies erklärt sich wiederum über die Bindung an nikotinerge Acetylcholinrezeptoren kortikaler Neurone, welche einen wesentlichen Bestandteil kognitiver Verarbeitungsvorgänge darstellen und insbesondere in der Entstehung der Demenz vom Alzheimer-Typ eine entscheidende Rolle spielen (Bartus, Dean et al. 1985). Aufgrund fehlender spezifischer Gedächtnisleistungstests kann im Rahmen dieser Studie jedoch weder über die kognitive Leistung der untersuchten Patienten, noch über einen möglichen Einfluss des Rauchens darauf, eine Aussage getroffen werden.

Der Einfluss einer Hypoxämie beziehungsweise einer Sauerstofftherapie auf die EEG-Aktivität wurde bisher hauptsächlich an Patienten mit OSAS untersucht (Morisson, Decary et al. 2001, Mathieu, Mazza et al. 2007, Xiromeritis, Hatziefthimiou et al. 2011). Im Rahmen dessen konnte bei den Betroffenen eine Verlangsamung der allgemeinen EEG-Aktivität, also eine Zunahme der θ - und δ -Frequenzspektren beobachtet werden. Dieses Phänomen konnte wiederum in positiven Zusammenhang gebracht werden mit dem Ausmaß der nächtlichen Hypoxämie-Phasen (Morisson, Decary et al. 2001) und korrelierte mit einem Defizit an Aufmerksamkeit in spezifischen Tests (Mathieu, Mazza et al. 2007). Eine nächtliche *continuous positive airway pressure* (CPAP)-Therapie wirkte sich durch Verringerung beziehungsweise Vermeidung der Hypoxämie-Phasen positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit sowie die Frequenzspektren des EEG aus (Morisson, Decary et al. 2001, Lee, Ju et al. 2012). Ähnliches fanden auch Brezinova et al. bezüglich COPD-Patienten mit chronischer Hypoxämie. Auch hier kam es im Rahmen einer Langzeitsauerstofftherapie von mehreren Stunden pro Tag zu einer deutlichen Zunahme schnellerer α - und β -Wellen als Ausdruck gesteigerter Hirnaktivität (Brezinova, Calverley et al. 1979). Der fehlende Unterschied in den EEG-Spektren in der vorliegenden Studie mag genau auf diesem Effekt beruhen. Zwar gab es einen signifikanten Unterschied bezüglich des pO_2 , insbesondere zwischen Patienten ohne Indikation für eine Sauerstofftherapie und Patienten mit bestehender LOT, jedoch wurde der pO_2 unter Raumluftbedingungen gemessen, während gleichzeitig davon auszugehen ist, dass die Patienten unter regelmäßiger Sauerstoffzufuhr deutlich bessere pO_2 -Werte aufweisen. Anhand der

Sauerstoffpartialdrücke lässt sich erkennen, dass die Patienten ohne LOT trotz formaler Indikation unter Raumluftbedingungen an einer signifikant geringer ausgeprägten Hypoxämie litten als die Patienten mit LOT. Dieser Umstand kann eine mögliche Erklärung für die fehlende EEG-Verlangsamung sein, die in dieser Patientengruppe im Vergleich zu Patienten unter LOT zu erwarten gewesen wäre, da sich die Verlangsamung möglicherweise erst unter schwererer Hypoxämie zeigt. Der fehlende Unterschied in den VEP-Amplituden als Maßstab für die lokale neuronale Aktivierung korreliert mit den Ergebnissen einer Arbeit von Tuunanen et al., die keinen relevanten Einfluss auf das VEP unter milden hypoxämischen Bedingungen (Tuunanen, Murray et al. 2006), vergleichbar mit unserem Patientenkollektiv, nachweisen konnte, sodass dadurch gleichzeitig der fehlende positive Effekt einer LOT erklärbar ist.

4.3.2 Neurovaskuläre Ergebnisse

Bezüglich der neurovaskulären Kopplung gemessen an den Parametern Dämpfung, Eigenfrequenz, Verstärkung und Vorhaltezeit ergaben sich am untersuchten Patientenkollektiv weder zwischen Rauchern und Nichtrauchern noch zwischen Patienten mit unterschiedlicher Indikation für eine ambulante Sauerstofftherapie signifikante Unterschiede. Wie eingangs bereits beschrieben, werden als Einflussfaktoren für die neurovaskuläre Kopplung verschiedene Mechanismen diskutiert. So sollen für den initialen schnellen Flussanstieg und den vorübergehenden Überschwingung insbesondere vasoaktive Mediatoren wie NO und Kaliumionen verantwortlich sein (Betz and Csornai 1978, Iadecola 1993, Buerk, Ances et al. 2003). Die anschließende Stabilisierung des CBF auf einem Niveau oberhalb der Ruhedurchblutung steuern hauptsächlich Adenosin und Wasserstoffionen (Betz and Csornai 1978, Ko, Ngai et al. 1990), während das Ausmaß des Flussanstiegs sowie die Ruhe-CBFV im Wesentlichen über cholinerge Nervenendigungen der bereits beschriebenen Projektionsneurone an den zerebralen Gefäßen moduliert werden sollen (Iadecola 1993, Tong and Hamel 1999, Hartlage-Rübsamen and Schliebs 2001). Gemäß dieser Hypothesen gibt es verschiedene Möglichkeiten, die neurovaskuläre Kopplung zu beeinflussen. Der Einfluss des Tabakkonsums auf die NVC wurde in der Vergangenheit bereits wiederholt untersucht. Während der akute Konsum zu einem kurzfristigen Anstieg der CBFV in Ruhe führt (Boyajian and Otis 2000, Terborg, Birkner et al. 2002), konnte für den chronischen Konsum ein gegenteiliger Effekt nachgewiesen werden (Kubota, Yamaguchi et al. 1983, Yamashita, Kobayashi et al. 2000). Der Effekt des Rauchens auf die Änderungen des zerebralen Blutflusses beispielsweise im Rahmen der NVC ergab jedoch inkonsistente Ergebnisse. So konnten sowohl

Rogers et al. als auch Oláh et al. negative Effekte auf die neurovaskuläre Anpassungsreaktion als Auswirkungen chronischen Nikotinkonsums nachweisen (Rogers, Meyer et al. 1984, Oláh, Raiter et al. 2008), während in anderen Arbeiten kein signifikanter Einfluss gefunden werden konnte (Silvestrini, Troisi et al. 1996, Terborg, Bramer et al. 2002).

Wie bereits in einem der vorherigen Abschnitte erläutert, hat das Rauchen nachgewiesene negative Effekte auf die endotheliale Funktion und beeinträchtigt damit die Grundlage der neurovaskulären Kopplung. Dabei kommt es insbesondere durch Glykotoxine, eine hochreaktive im Tabakrauch enthaltene Molekülspezies, sowie durch eine lokale Produktion von Superoxiden zu einer Hemmung endothelialer und neuronaler NO-Synthasen sowie zur Inaktivierung von NO (Bucala, Tracey et al. 1991, Cerami, Founds et al. 1997, Raji, DeMaster et al. 2001). Bei gleichzeitiger Induktion von Endothelin überwiegen so letztlich die vasokonstriktorischen Effekte des Tabakrauchs gegenüber der natürlichen Vasodilatation beispielsweise im Rahmen der neurovaskulären Kopplung (Haak, Jungmann et al. 1994, Demady, Lowe et al. 2003). Messbar ist diese bei Rauchern verminderte endogene NO-Produktion, wie bereits erwähnt, sowohl im Serum als auch in der Ausatemluft (Kharitonov, Robbins et al. 1995, Node, Kitakaze et al. 1997). Interessanterweise ließ sich auch diesbezüglich kein signifikanter Unterschied am vorliegenden Patientenkollektiv nachweisen. Sowohl aktive Raucher, als auch Nichtraucher wiesen vergleichbare NO-Plasma-Spiegel auf. Ein potentieller Erklärungsansatz ist die Überexpression der iNOS bei COPD-Patienten im Rahmen der Inflammationsprozesse (Rihák, Zatloukal et al. 2010, Hirano, Matsunaga et al. 2013). Der damit einhergehende Anstieg der NO-Plasma-Konzentration kompensiert damit möglicherweise die bei gesunden Rauchern niedrigeren NO-Konzentrationen. Unter dieser Voraussetzung würde man jedoch in der Gruppe der Nichtraucher relativ erhöhte Werte erwarten, da die Inaktivierung von NO sowie der eNOS und nNOS entfällt. Andererseits entfällt mit der Tabakabstinenz auch ein großer Teil des oxidativen Stresses, sodass im Zuge dessen die im Rahmen der COPD stattfindenden inflammatorischen Prozesse und damit die Überexpression der iNOS abflauen, wenn auch nicht völlig verschwinden. Bezüglich der NVC konnten bereits Boms et al. im Vergleich klinisch gesunder Raucher mit ehemaligen Rauchern ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Arbeit ermitteln. Im Rahmen einer transkraniellen Doppleruntersuchung ergab sich auch nach zwölf Monaten Nikotinabstinenz kein signifikanter Unterschied gemessen an der neurovaskulären Reaktivität (Boms, Yonai et al. 2010). Interessant wäre an dieser Stelle ein Vergleich unserer Patientengruppen mit COPD-Patienten ohne jeglichen Nikotinkonsum in der Vorgeschichte, um den Einfluss des Rauchens auf die NVC weiter zu differenzieren. Da es sich jedoch

aufgrund der Tatsache, dass der Tabakkonsum in den Industrienationen den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer COPD bildet, sehr schwierig darstellt, eine entsprechende Kontrollgruppe zu finden, verglichen wir unsere Resultate theoretisch mit bereits bestehenden Referenzdaten aus früheren Untersuchungen zur NVC. Analog zu den Untersuchungsergebnissen von Boms et al. hätten wir im Rahmen dessen einen signifikanten Unterschied bezüglich der neurovaskulären Reaktivität zwischen dieser Kontrollgruppe und den COPD-Patienten erwartet, dieser blieb allerdings aus. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte im Zeitpunkt der Aufgabe des Zigarettenkonsums liegen. In verschiedenen Studien konnte eine Verbesserung der CBFV nach Beendigung des Nikotinkonsums festgestellt werden, wobei dieser Effekt jedoch frühestens nach einem Jahr Abstinenz erreicht wird (Rogers, Meyer et al. 1985, Yamashita, Kobayashi et al. 2000). Eine Steigerung der neurovaskulären Reaktivität konnten Boms et al. nach durchschnittlich zwölf Monaten noch nicht nachweisen. Es ist allerdings nicht ausgeschlossen, dass auch diese sich nach deutlich längerer Nikotin-Abstinenz einstellt. Da in unserem Patientenkollektiv die Zeitspanne der Rauchfreiheit im Mittel fünf Jahre betrug, kann dies als möglicher Einflussfaktor durchaus diskutiert werden.

Wie eingangs beschrieben, ist der zerebrale Metabolismus in hohem Maße von Sauerstoff und Glukose abhängig. Um die Substratversorgung der Neurone auch unter systemischen hypoxämischen Bedingungen zu gewährleisten, kommt es über eine Vasodilatation zur Steigerung des zerebralen Blutflusses (Brown, Wade et al. 1985, Gupta, Menon et al. 1997). Viele verschiedene Mediatoren wie bestimmte Ionen, Adenosin, NO sowie ATP-sensitive Kalium-Kanäle konnten mit diesem Effekt in Verbindung gebracht werden (Tomiyama, Brian et al. 1999). Zu einer hämodynamisch relevanten Vasodilatation kommt es allerdings erst ab einem pO_2 von 53mmHg und niedriger, dann kann der CBF mit zunehmender Hypoxämie jedoch bis auf das doppelte ansteigen (Johnston, Steiner et al. 2003). Diese Erkenntnisse korrelieren mit den Ergebnissen unserer Untersuchung, im Rahmen derer alle Patientengruppen sowohl ohne als auch mit Sauerstofflangzeittherapie sogar unter Raumluftbedingungen einen pO_2 von mindestens 60mmHg und keinerlei signifikante Unterschiede bezüglich der CBFV in Ruhe aufwiesen. Auch die neurovaskuläre Kopplung, beschrieben durch ihre Regelkreisparameter, wies bei Patienten ohne Sauerstofftherapie sowohl bei fehlender als auch formal gegebener Indikation und bei Patienten mit LOT keinerlei Unterschiede auf, sodass der Einfluss einer LOT und die damit verbundenen Sauerstoffpartialdrücke keinen Effekt auf die NVC auszuüben scheinen. Vergleichbare Ergebnisse konnten bereits in Studien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) des visuellen

Kortex erhoben werden. Hierbei fanden sich nach visueller Stimulation auch unter hypoxämischen Bedingungen ähnliche Antworten des CBF, während sich gleichzeitig eine höhere Sauerstoffextraktion in den untersuchten Arealen nachweisen ließ (Tuunanen, Murray et al. 2006, Ho, Vidyasagar et al. 2008). Zusammenfassend scheint eine milde Hypoxämie also weder zu einer relevanten Zunahme der Ruhe-CBFV, noch zu einer negativen Beeinflussung der NVC zu führen. Der erhöhte Sauerstoffbedarf unter hypoxämischen Bedingungen scheint dagegen durch eine gesteigerte Sauerstoffextraktion durch die zerebralen Neurone gedeckt zu werden.

4.4 Angewandte Methoden

Zur Beurteilung der Integrität der neurovaskulären Kopplung, also einer adäquaten Anpassung des zerebralen Blutflusses an eine gesteigerte zerebrale Aktivität, bedarf es einer Technik, die gleichzeitig in der Lage ist sowohl die neuronale Aktivierung als auch die Änderungen der CBFV wiederzugeben. Wir verwendeten für die vorliegende Arbeit dazu eine kombinierte transkranielle Doppler- und EEG-Technik. Diese vereint zwei klinisch erprobte, nicht-invasive und leicht zugängliche Untersuchungsverfahren zur Erfassung neurophysiologischer Vorgänge. Während mittlerweile modernere Erfassungsmethoden wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) oder die funktionelle Magnetresonanztomographie zur Erfassung des neuronalen Aktivitätsniveaus zu Verfügung stehen (Ginsberg, Chang et al. 1988, Colebatch, Deiber et al. 1991, Bandettini, Wong et al. 1992), sprechen einige Vorteile für die Verwendung einer Kombination aus TCD und EEG. Sämtliche der genannten Untersuchungsverfahren erlauben lediglich eine indirekte Aussage über die zerebrale Aktivierung mittels einer Messung der lokalen Hirndurchblutung beziehungsweise deren Änderung im zeitlichen Verlauf (Raichle 1998, Gsell, De Sadeleer et al. 2000). Daraus ergibt sich als Voraussetzung zur Interpretation gewonnener Ergebnisse eine intakte NVC (Gsell, De Sadeleer et al. 2000). Aufgrund der speziellen Fragestellung nach einer neurovaskulären Entkopplung, bedarf es einer Kombination aller dieser Techniken mit einer Methode zur getrennten Erfassung der zerebralen Aktivität wie der EEG. Im klinischen Alltag ist eine simultane Aufzeichnung von beispielsweise MRT und EEG jedoch sehr aufwendig und teuer, sodass die kombinierte TCD-EEG-Methode eine kostengünstige und besser verfügbare Alternative darstellt, im Rahmen derer sich die einzelnen Untersuchungsmethoden gegenseitig nicht beeinflussen. Die dafür

notwendigen Geräte bilden in der Regel einen festen Bestandteil der Untersuchungsroutine in neurologischen Kliniken, können zumeist leicht transportiert werden und bedürfen zur Bedienung keiner zusätzlichen Ausbildung. Darüber hinaus kann die Technik zur Durchführung der Untersuchung leicht erlernt werden und der zeitliche Aufwand ist vergleichsweise gering, sodass die Methode zum Beispiel auch Patienten auf Intensivstationen gut zugänglich ist. Während Kontraindikationen wie Metallimplantate oder Herzschrittmacher beziehungsweise bestimmte körperliche Voraussetzungen, wie schweres Übergewicht oder Wirbelsäulenfehlstellungen eine Untersuchung mittels fMRT zum Teil unmöglich machen, können auch diese Patienten der simultanen TCD-EEG-Technik zugeführt werden. Diese wird in der Regel gut toleriert und zieht keine bekannten unerwünschten Nebenwirkungen nach sich. Aufgrund dessen kann die Untersuchung im Vergleich zur PET oder SPECT, im Rahmen derer es zu einer deutlichen Röntgen- beziehungsweise radioaktiven Strahlenbelastung des Körpers kommt, beliebig oft wiederholt werden. Schließlich erlaubt die kombinierte TCD-EEG-Methode eine Erfassung der Änderung der CBFV in hoher zeitlicher Auflösung in Bezug zum auslösenden Reiz, während mittels der szintigraphischen oder magnetresonanztomographischen Methoden Änderungen lediglich im Minuten- beziehungsweise im Sekundenbereich aufgezeichnet werden können (Norris 2006, Heiss 2014). Unter Berücksichtigung der an der NVC mutmaßlich beteiligten Mechanismen, die sich auf molekularer Ebene abspielen, erscheint eine hohe zeitliche Auflösung der jeweiligen Untersuchungsmethode von großem Vorteil. Darüber hinaus stellen sowohl die EEG als auch die TCD im klinischen Alltag erprobte Untersuchungsmethoden dar, sodass die Interpretation von Ergebnissen anhand standardisierter Normwerte erfolgen und der Einfluss von Komorbiditäten oder Medikamenten in den überwiegenden Fällen berücksichtigt werden kann.

Die Stimulation verschiedener kortikaler Areale und die Ableitung evozierter Potentiale stellt eine probate Methode zur Untersuchung sensorischer Systeme dar. Die Reizung des visuellen Kortex birgt dabei einige entscheidende Vorteile gegenüber anderen kortikalen Arealen vor allem in Bezug auf die kombinierte TCD-EEG-Methode. Zum einen kann die visuelle Reizung einfach und schmerzfrei durchgeführt sowie beliebig oft wiederholt werden. Darüber hinaus können die gewonnenen evozierten elektroenzephalographischen und hämodynamischen Antworten in direktem Bezug zueinander sowie zum auslösenden Reiz gesetzt werden. Durch die nahezu ausschließliche Versorgung des visuellen Kortex durch das P2-Segment der ACP, die ihrerseits kaum an der Versorgung anderer Kortexareale beteiligt ist, können die evozierten Flussantworten einfach und

präzise aufgezeichnet und als Ausdruck kortikaler Aktivierung interpretiert werden. Voraussetzung dafür ist die gleichzeitige Ableitung der typisch konfigurierten visuell evozierten Potentiale, wobei hier ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen einzelnen Komponenten des VEP und der Blutflussänderung im Rahmen der NVC besteht. So korreliert die Amplitude der frühen Potentialantworten, deren Generator im Bereich des primären visuellen Kortex vermutet wird, insbesondere mit dem Parameter Verstärkung (Aaslid 1987, Zaletel, Struel et al. 2004, Rosengarten, Molnar et al. 2006). Mittels dieses Parameters sowie drei weiterer (Dämpfung, Eigenfrequenz und Vorhaltezeit) kann die Blutflussänderung im Rahmen der NVC als mathematisches Regelkreismodell zweiter Ordnung beschrieben und systematisch analysiert werden. Dies hat den Vorteil, dass verschiedene Komponenten der NVC einzeln betrachtet und bestimmten pathophysiologischen Vorgängen zugeordnet werden können. So konnte beispielsweise der Beginn einer endothelialen Dysfunktion als Grundlage der Entwicklung einer manifesten Atherosklerose mit lediglich einer Beeinträchtigung der initialen schnellen Flussantwort in Verbindung gebracht werden, ohne dabei jedoch die endgültige Anpassung der CBFV negativ zu beeinflussen (Rosengarten, Dost et al. 2002). Durch die frühzeitige Detektion noch reversibler zerebrovaskulärer Prozesse vor dem Eintreten pathomorphologischer Veränderungen, können Risikogruppen stratifiziert und einer entsprechenden Primärprävention zugeführt werden. Ein weiterer Vorteil der Untersuchungsmethode ist die fehlende Beeinflussung der evozierten Flusskurven durch orthostatische Bedingungen, Herzfrequenzvariabilität, den systemischen Blutdruck oder moderate Stenosen der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße (Rosengarten, Budden et al. 2003, Azevedo, Rosengarten et al. 2007). Darüber hinaus können Bewegungsartefakte leicht detektiert und zu Analysezwecken eliminiert werden.

Methodische Nachteile liegen hauptsächlich in der geringen räumlichen Auflösung der simultanen TCD-EEG-Untersuchung. Während mittels der modernen bildgebenden Verfahren noch zwischen Arealen innerhalb des visuellen Kortex unterschieden werden kann (Tuunanen, Murray et al. 2006), können über die Konfiguration des VEP nur grobe Rückschlüsse auf den Ort der Aktivierung geschlossen und durch Insonation der ACP keine Aussagen über periphere Gefäßäste getroffen werden. Darüber hinaus bieten nicht alle Patienten ein suffizientes temporales Ultraschallfenster. Geschätzt können aufgrund dessen etwa 5 bis 10% keiner TCD-Untersuchung zugeführt werden, wobei es sich hierbei zumeist um ältere und weibliche Patienten handelt (Kaps, Reutern et al. 2004). Zusätzlich können bei Patienten mit nicht korrigierbaren Visusstörungen keine verwertbaren Untersuchungsergebnisse erzielt werden.

Insgesamt lassen sich durch die Kombination aus TCD und EEG die Nachteile im räumlichen Auflösungsvermögen relativieren, sodass die simultane Erfassung elektrischer und hämodynamischer Parameter eine adäquate Beurteilung neurovaskulärer Kopplungsvorgänge in hoher zeitlicher Auflösung zulässt.

4.5 Abschließende Beurteilung und Ausblick

Die neurovaskuläre Kopplung stellt durch die bedarfsgerechte Regulierung der zerebralen Durchblutung einen essentiellen Mechanismus zur Gewährleistung einer adäquaten Substratversorgung des Gehirns dar (Aaslid, Lindegaard et al. 1989, Buxton and Frank 1997). Auch wenn die zugrundeliegenden Mechanismen im Detail noch nicht vollständig verstanden sind, birgt eine frühzeitige Detektion von Störungen in diesem sensiblen Regelkreis die Möglichkeit primärpräventiver Ansätze. Insbesondere eine endotheliale Dysfunktion, die noch nicht mit morphologischen Veränderungen einhergeht, jedoch die Grundlage für die Entwicklung einer manifesten Atherosklerose darstellt, kann mit Hilfe einer frühen neurovaskulären Entkopplung festgestellt werden (Rosengarten, Dost et al. 2002). Eine adäquate Untersuchungsmethode zur Beurteilung der neurovaskulären Kopplung stellt die kombinierte TCD-EEG-Methode dar. Sie vereint seit langem erprobte, nicht-invasive und gut verfügbare Verfahren, mit Hilfe derer innerhalb einer Untersuchung zwischen Schädigungen auf neuronaler oder vaskulärer Ebene unterschieden werden kann.

Der Nutzen dieser frühzeitigen Identifizierung insbesondere zerebrovaskulärer Veränderungen wird deutlich anhand der aktuellen Todesursachenstatistik, in der nach wie vor die ischämische Herzkrankheit, gefolgt von Schlaganfällen, in den Industrienationen an erster Stelle steht (Lopez and Murray 1998). Die Erkrankung, die im Jahr 2020 geschätzt an dritter Stelle folgen wird, ist die COPD, die darüber hinaus durch eine Beeinträchtigung der Lebensqualität sowohl zu persönlichen Einschränkungen für den Patienten führt, als auch enorme sozioökonomische Belastungen nach sich zieht (Murray and Lopez 1997). Diese Tatsache ergibt sich nicht nur aus den pulmonalen Symptomen, sondern auch durch die systemischen Auswirkungen der COPD, die unter anderem mit einem erhöhten vaskulären Risiko sowie mit kognitiven Einschränkungen einhergehen (Hole, Watt et al. 1996, Antonelli Incalzi, Marra et al. 2003). Einen gemeinsamen Risikofaktor für die Entwicklung sowohl vaskulärer Erkrankungen als auch der COPD stellt der Nikotinkonsum dar.

Um den Einfluss der COPD respektive des Nikotinkonsums auf die Entwicklung vaskulärer beziehungsweise neurofunktioneller Veränderungen zu differenzieren, wurden in dieser Studie aktiv rauchende COPD-Patienten mit Patienten nach Beendigung des Nikotinkonsums verglichen. Der Vorteil im Vergleich der Patientengruppen untereinander gegenüber einem Vergleich mit einer Kontrollgruppe Gesunder liegt in der weitgehenden Vernachlässigbarkeit anderer Einflussfaktoren auf die NVC wie Medikamente, klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren oder pO_2 beziehungsweise pCO_2 aufgrund einer ähnlichen Verteilung innerhalb der Kollektive. Um der Inhomogenität der Grundgesamtheit gerecht zu werden, würde eine adäquate Kontrollgruppe für unser Patientenkollektiv darüber hinaus eine sehr große Stichprobe erfordern. Eine Kontrollgruppe aus bereits erhobenen Daten birgt wiederum den Nachteil insbesondere fehlender anamnestischer Daten, um potentielle Einflussfaktoren zu detektieren und im Rahmen der Auswertung berücksichtigen zu können.

Im Vergleich aktiv rauchender COPD-Patienten mit Patienten ohne fortgesetzten Nikotinkonsum konnten in der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede bezüglich neurovaskulärer beziehungsweise neurofunktioneller Abläufe ermittelt werden, was sich mit Ergebnissen aus früheren Arbeiten über die Auswirkung des Nikotinkonsums auf die NVC gesunder Probanden deckt (Boms, Yonai et al. 2010). Trotz in dieser Studie fehlender Unterschiede bezüglich der NVC zwischen Rauchern und ehemaligen Rauchern, ergeben sich doch indirekte Hinweise auf eine Regenerierung der Kopplungsvorgänge nach einer gewissen Dauer der Nikotin-Abstinenz. Dies unterstreicht wiederum die Tatsache, dass die Beendigung des Nikotinkonsums weiterhin die wichtigste Maßnahme darstellt, um die Entstehung nikotinassoziierter Krankheiten wie der COPD zu verhindern beziehungsweise den Krankheitsprogress einzudämmen (Vogelmeier, Buhl et al. 2007).

Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium gehört die Langzeitsauerstofftherapie zum festen Bestandteil eines adäquaten Therapieregimes (Qaseem, Wilt et al. 2011), da sie nicht nur positive Auswirkungen auf die Belastbarkeit hat (Leach, Davidson et al. 1992), sondern darüber hinaus die kognitive Performance verbessern soll (Thakur, Blanc et al. 2010). Im Rahmen unserer Untersuchungen konnten keine Unterschiede in der neurofunktionellen Verarbeitung beziehungsweise der NVC abhängig von einer Sauerstofftherapie ermittelt werden. Durch die Untersuchung des visuellen Systems können jedoch nur eingeschränkt Rückschlüsse auf andere Kortexareale getroffen werden, insbesondere neurofunktionelle Parameter betreffend. So können wir nicht beurteilen, ob es diesbezüglich Veränderungen beispielsweise im Bereich des präfrontalen Kortex gibt, wie sie Incalzi et al.

detektieren konnten (Incalzi, Marra et al. 2003), beziehungsweise ob dort der Einfluss einer LOT sichtbar wird. Darüber hinaus lässt sich an unserem Patientenkollektiv aufgrund fehlender neuropsychologischer Testungen keine objektive Aussage über ein mögliches kognitives Defizit treffen. Insgesamt lässt sich allerdings feststellen, dass die Patientengruppen ohne LOT entweder aufgrund fehlender Indikationskriterien oder aufgrund von Kontraindikationen keinen Nachteil bezüglich neurovaskulärer oder neurofunktioneller Performance im Vergleich zu Patienten mit LOT zeigten, was im Umkehrschluss einen möglichen Hinweis auf den positiven Effekt einer LOT im fortgeschrittenen Krankheitsstadium geben könnte.

Vor dem Hintergrund derzeitiger Erkenntnisse über das erhöhte kardiovaskuläre Risiko sowie einer eingeschränkten Vasoreaktivität von COPD-Patienten (Blum, Sinsolo et al. 2014, Rodriguez-Miguel, Seigler et al. 2015) scheinen die Ergebnisse dieser Arbeit besonders aufgrund der Verwendung eines sehr sensitiven Untersuchungsverfahrens auf den ersten Blick enttäuschend. Trotz fehlender eindeutiger Auswirkungen des Rauchverhaltens beziehungsweise einer LOT auf neurofunktionelle und -vaskuläre Vorgänge im Vergleich der Patienten untereinander, wäre zumindest im Vergleich mit vorliegenden Referenzdaten gesunder Probanden eine Beeinträchtigung der NVC, sei es durch die COPD oder den Nikotinkonsum, zu erwarten gewesen. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass in den bisherigen Studien zumeist COPD-Patienten mit zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen wurden, sodass die vaskuläre Dysfunktion nicht automatisch als Folge der COPD gewertet werden kann, sondern am ehesten im Rahmen einer multifaktoriellen Genese. Dazu passen auch die aktuellen Resultate der *Rotterdam Study*, wonach COPD-Patienten doppelt so häufig an makroangiopathischen Veränderungen der A. carotis leiden, und in der überwiegenden Zahl der Fälle makroangiopathisch bedingte Schlaganfälle erleiden (Portegies, Lahousse et al. 2015). Diese zerebrovaskulären Risikofaktoren waren in unserem Kollektiv entweder nicht vorhanden oder medikamentös sehr gut eingestellt, was an den klinisch erhobenen Parametern deutlich wird. Dass sich der Nikotinkonsum in der aktuellen Studie insgesamt nicht negativ auf die NVC auswirkt, kann an der überwiegenden Anzahl ehemaliger Raucher im Kollektiv liegen. Interessant ist auch der Einfluss akuter Exazerbationen im Rahmen einer COPD auf das zerebrovaskuläre Risiko. Hier konnten Portegies et al. ein sechsfach erhöhtes Schlaganfall-Risiko nach einer schweren Infektexazerbation im Vergleich zu Patienten in einer stabilen Phase der Erkrankung ermitteln (Portegies, Lahousse et al. 2015). Bereits Rosengarten et al. fanden im Rahmen ambulant erworbener Pneumonien eine reversible

Beeinträchtigung der neurovaskulären Kopplung (Rosengarten, Krekel et al. 2012), sodass das erhöhte zerebrovaskuläre Risiko im Rahmen der COPD möglicherweise in höherem Maße von den akuten Entzündungsvorgängen während einer Infektexazerbation abhängig ist als von den beschriebenen chronischen Inflammationsreaktionen und die NVC im stabilen Intervall der Erkrankung in Abwesenheit anderer Risikofaktoren unbeeinflusst bleibt.

Insgesamt lässt sich anhand der gewonnenen Daten schlussfolgern, dass insbesondere die komplexen neurovaskulären Kopplungsvorgänge in der Lage sind, mutmaßlich gefäßschädigende Einflüsse, wie sie im Rahmen des Nikotinkonsums oder einer systemischen Erkrankung wie der COPD beobachtet wurden, funktionell zu kompensieren und damit eine bedarfsgerechte Substratversorgung des Gehirns auch unter pathophysiologischen Umständen zu gewährleisten.

Aufgrund fehlender Hinweise für eine neurovaskuläre Entkopplung in unserem Patientenkollektiv bleibt die Frage nach potentiellen Ursachen für das erhöhte zerebrovaskuläre Risiko im Rahmen der COPD in dieser Arbeit leider unbeantwortet und es bedarf weiterführender Untersuchungen auch in Hinblick auf die Ätiologie der chronischen Entzündungsreaktionen, die nach Beendigung des Nikotinkonsums aufrecht erhalten werden. Die LOT konnte keinen eindeutigen Vorteil bezüglich neurovaskulärer oder -funktioneller Parameter erzielen, sodass ihr positiver Effekt auf die kognitive Performance im Rahmen unserer Untersuchungsmethode kein objektivierbares Korrelat fand. Ihr leitliniengerechter Einsatz vor allem in Bezug auf die körperliche Leistungsfähigkeit und die Atemmechanik bleibt jedoch sicherlich unumstritten.

5 Zusammenfassung

Aufgrund der steigenden Prävalenz Nikotin-assoziiertes Erkrankungen wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und damit verbundenen Komplikationen sowie Einschränkungen bezüglich der Lebensqualität und -erwartung, wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluss fortgesetzten Nikotinkonsums sowie einer Langzeitsauerstoffbehandlung auf die neurovaskuläre Kopplung (NVC) bei COPD-Patienten untersucht. Ziel war es zum einen, ein sensitives Untersuchungsverfahren zu etablieren und damit Möglichkeiten einer Primärprävention, insbesondere zerebrovaskulärer Komplikationen, durch die frühzeitige Detektion einer endothelialen Dysfunktion als Indikator einer manifesten Atherosklerose zu entwickeln. Zum anderen sollte anhand des Patientenkollektivs zwischen dem Einfluss systemischer Inflammationsvorgänge im Rahmen der COPD und den Auswirkungen des Nikotinkonsums auf die NVC differenziert werden. Darüber hinaus sollte der Einsatz der Langzeitsauerstofftherapie (LOT) speziell in Hinblick auf eine Verbesserung der neurofunktionellen Performance analysiert werden.

Untersucht wurden hierzu COPD-Patienten aus der Allgemein-pneumologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Gießen und Marburg am Standort Gießen. Innerhalb eines Zeitraums von 13 Monaten konnten so insgesamt 88 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, welche zu Analyse Zwecken schließlich anhand ihres Rauchverhaltens einerseits und andererseits nach dem Vorliegen einer LOT beziehungsweise der formalen Indikation dazu in Gruppen eingeteilt wurden.

Zur Beurteilung der NVC verwendeten wir eine kombinierte Technik aus transkranieller Dopplersonographie und Elektroenzephalographie (EEG), mit Hilfe derer einfach und nicht-invasiv eine simultane Aufzeichnung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) sowie der neuronalen Aktivität möglich ist. Durch visuelle Stimulation mittels einer Muster-Umkehrsequenz konnten so evozierte Potentiale über dem primären visuellen Kortex sowie evozierte Flussantworten des P2-Segments der A. cerebri posterior generiert werden. Zur Auswertung gelangten schließlich die einzelnen Frequenzspektren des Ruhe-EEG zur Beurteilung der allgemeinen Hirnaktivität, die N75-P100-Amplitude der visuell evozierten Potentiale (VEP) sowie die Änderung der CBFV, die im Rahmen eines mathematischen Modells zweiter Ordnung mit Hilfe der vier Parameter Dämpfung, Eigenfrequenz, Verstärkung und Vorhaltezeit beschrieben werden kann.

Mittels dieser Untersuchungsmethoden konnte anhand des vorliegenden Patientenkollektivs kein Unterschied zwischen aktiven und ehemaligen Rauchern bezüglich neurovaskulärer Kopplungsvorgänge nachgewiesen werden.

Darüber hinaus gab es keine eindeutigen Hinweise für eine Verbesserung der NVC oder der neuronalen Aktivität im Rahmen einer LOT.

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko im Rahmen der COPD kann anhand unserer Ergebnisse weder durch den Nikotinkonsum oder die Erkrankung selbst hinreichend erklärt werden und es bedarf weiterführender Untersuchungen, insbesondere im Hinblick auf die langfristigen Auswirkungen akuter Exazerbationen.

Der fehlende Einfluss einer LOT auf die NVC kann die positiven Auswirkungen der Sauerstoffapplikation auf die kognitive Funktion durch eine Verbesserung neurovaskulärer oder neurofunktioneller Abläufe nicht objektivieren.

6 Summary

Due to the increasing prevalence of nicotine-associated diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and related complications such as impairment in life quality and expectancy, we investigated the influence of continued nicotine consumption as well as long term oxygen therapy (LOT) on the neurovascular coupling (NVC) in patients suffering from COPD. Our target was to establish a sensitive technique to detect early endothelial dysfunction as an indicator for atherosclerosis for developing a way of primary prevention particularly of cerebrovascular complications. Furthermore investigating a certain group of patients we aim to distinguish the influence of systemic inflammatory processes within patients suffering from COPD from implications of smoking on NVC. Finally we evaluated the application of LOT particularly with regard to an improvement of neurofunctional performance.

For this reason COPD-Patients admitted to the internal medicine department for diagnostic workup and severity classification of COPD disease from the university hospital Gießen and Marburg were examined. Within 13 months 88 patients were enrolled and distributed into groups on the basis of their smoking habitation, the presence of a LOT and its formal indication respectively.

To assess the NVC we used a technique combining transcranial dopplersonography and electroencephalography (EEG). With this easy and non-invasive method it is possible to simultaneously record cerebral blood flow velocity (CBFV) and neuronal activity. By visual stimulation with a modified checker-board test we generated evoked potentials of the primary visual cortex as well as evoked flow responses of the a. cerebri posteriors P2-segment. We analyzed the percentage distribution of the typical EEG-bands to evaluate the general cerebral activity, the N75-P100-amplitude of the visual evoked potentials as well as the changes in CBFV, which can be described as a mathematical second time delayed system including the parameters attenuation, natural frequency, gain and rate time. Using these methods there was no significant difference in NVC of active and former smokers. In addition there was no explicit evidence for improvement in NVC or neuronal activity under LOT.

Based on our results the increased cardiovascular risk in patients with COPD can be explained neither by nicotine consumption nor by the disease itself and further assessments are needed especially with regard of long-term effects of acute exacerbations.

With the lack of influence of LOT on NVC there is no objectification of the positive effect of LOT on cognitive function by improvement of neurovascular or neurofunctional processes.

Abkürzungsverzeichnis

4-HNE	4-Hydroxynonenal
6-MWT	<i>six-minutes walk test</i> , 6-Minuten-Gehtest
A	Arteria
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ANOVA	<i>analysis of variance</i> , eindimensionale Varianzanalyse
BGA	Blutgasanalyse
BiPAP	<i>biphasic positive airway pressure</i>
BMI	Body-Mass-Index
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i>
BOLD	<i>Burden of Obstructive Lung Disease</i>
CBF	<i>cerebral blood flow</i> , zerebraler Blutfluss
CBFV	<i>cerebral blood flow velocity</i> , zerebrale Blutflussgeschwindigkeit
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> , chronisch obstruktive Lungenkrankheit
COX	<i>Cyclooxygenase</i> , Zyklooxygenase
CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i>
CPP	<i>cerebral perfusion pressure</i> , CPP
CRP	C-reaktives Protein
DALY	<i>disabilityadjusted life years</i>
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DLCO SB	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität nach der single-breath-Methode
EDRF	<i>Endothelial Derived Relaxing Factor</i>
EEG	Elektroenzephalographie, Elektroenzephalogramm
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
EPSP	exzitatorisches postsynoptisches Potenzial
ERDF	<i>endothelial derived relaxing factor</i>
FEV ₁	forciertes Einsekundenvolumen, 1-Sekunden-Kapazität
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Hämoglobin-A1c, glykiertes Hämoglobin

IL-1 β	Interleukin-1 beta
IL-8	Interleukin-8
IFN- γ	Interferon gamma
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LOT	Langzeitsauerstofftherapie
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MMRC	<i>modified Medical Research Council</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	<i>mechanistic Target of Rapamycin</i>
NF κ B	<i>Nuclear Factor κB</i>
NO $_3^-$	Nitrat
nNOS	neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	<i>non-steroidal antirheumatic drugs</i> , nicht-steroidale Antirheumatika
NVC	<i>neurovascular coupling</i> , neurovaskuläre Kopplung
OECD	<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>
OSAS	obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
pCO $_2$	Kohlendioxidpartialdruck
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pO $_2$	Sauerstoffpartialdruck
PY	<i>pack year</i> , Packungsjahr
RNS	reaktive Stickstoff-Spezies
ROS	reaktive Sauerstoff-Spezies
SPECT	<i>single photon emission computed tomography</i> , Single-Photon-Emissions-Computertomographie
TCD	transkranielle Dopplersonographie
TNF- α	Tumor-Nekrosefaktor- α
VC	inspiratorische Vitalkapazität
VC13	Vanadium(III)chlorid
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEP	visuell evoziertes Potential

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Intrakranielle Gefäßversorgung und akustische Schallfenster	16
Abb. 2: Änderung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit.....	17
Abb. 3: Elektrodenpositionen nach dem internationalen 10/20-System	19

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Schweregradeinteilung der COPD	5
Tab. 2: BODE-Index	5
Tab. 3: Mechanismen zentraler und peripherer Fatigue	8
Tab. 4: Lungenfunktionsparameter	13
Tab. 5: Einteilung der EEG-Bänder.....	18
Tab. 6: Demographische, funktionelle und laboranalytische Daten bezüglich des Rauchverhaltens	26
Tab. 7: Demographische, funktionelle und laboranalytische Daten bezüglich einer Sauerstofftherapie.....	29
Tab. 8: Neurophysiologische Daten bezüglich des Rauchverhaltens	31
Tab. 9: Neurophysiologische Daten bezüglich einer Sauerstofftherapie.....	32

Literaturverzeichnis

- Aaslid, R. (1987). "Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation." Stroke: a journal of cerebral circulation 18(4): 771–775.
- Aaslid, R. (1999). "Hemodynamics of cerebrovascular spasm." Acta Neurochir Suppl 72: 47-57.
- Aaslid, R., K. F. Lindegaard, W. Sorteberg and H. Nornes (1989). "Cerebral autoregulation dynamics in humans." Stroke: a journal of cerebral circulation 20(1): 45–52.
- Aaslid, R., T. M. Markwalder and H. Nornes (1982). "Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries." Journal of neurosurgery 57(6): 769–774.
- Abboud, R. T. and S. Vimalanathan (2008). "Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema." The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 12(4): 361–367.
- Adcock, I. M., C. R. Brown, O. Kwon and P. J. Barnes (1994). "Oxidative stress induces NF kappa B DNA binding and inducible NOS mRNA in human epithelial cells." Biochem Biophys Res Commun 199(3): 1518-1524.
- Agassandian, M., G. V. Shurin, Y. Ma and M. R. Shurin (2014). "C-reactive protein and lung diseases." Int J Biochem Cell Biol 53: 77-88.
- Al-shair, K., R. Dockry, B. Mallia-Milanes, U. Kolsum, D. Singh and J. Vestbo (2009). "Depression and its relationship with poor exercise capacity, BODE index and muscle wasting in COPD." Respiratory medicine 103(10): 1572–1579.
- Alzayer, R., J. Hughes, R. Parsons and Y. P. Lee (2010). "Comparison of risk of neurovascular and cardiovascular side effects between tiotropium and other anticholinergic agents." Qual Prim Care 18(3): 189-199.
- American Clinical Neurophysiology, S. (2006). "Guideline 5: Guidelines for standard electrode position nomenclature." J Clin Neurophysiol 23(2): 107-110.
- Ances, B. M., J. H. Greenberg and J. A. Detre (2001). "The effects of graded hypercapnia on the activation flow coupling response due to forepaw stimulation in alpha-chloralose anesthetized rats." Brain Res 911(1): 82-88.
- Anderson, C. M. and M. Nedergaard (2003). "Astrocyte-mediated control of cerebral microcirculation." Trends Neurosci 26(7): 340-344; author reply 344-345.
- Antonelli Incalzi, R., C. Marra, A. Giordano, M. L. Calcagni, A. Cappa, S. Basso, G. Pagliari and L. Fuso (2003). "Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease--a neuropsychological and spect study." Journal of neurology 250(3): 325–332.
- Aoshiba, K. and A. Nagai (2003). "Oxidative stress, cell death, and other damage to alveolar epithelial cells induced by cigarette smoke." Tobacco induced diseases 1(3): 219–226.
- Archer, S. L., J. M. Huang, V. Hampl, D. P. Nelson, P. J. Shultz and E. K. Weir (1994). "Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 91(16): 7583–7587.
- Azevedo, E., B. Rosengarten, R. Santos, J. Freitas and M. Kaps (2007). "Interplay of cerebral autoregulation and neurovascular coupling evaluated by functional TCD in different orthostatic conditions." Journal of neurology 254(2): 236–241.
- Bandettini, P. A., E. C. Wong, R. S. Hinks, R. S. Tikofsky and J. S. Hyde (1992). "Time course EPI of human brain function during task activation." Magn Reson Med 25(2): 390-397.

- Barbera, J. A., A. Riverola, J. Roca, J. Ramirez, P. D. Wagner, D. Ros, B. R. Wiggs and R. Rodriguez-Roisin (1994). "Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease." Am J Respir Crit Care Med 149(2 Pt 1): 423-429.
- Baron, A. D. (1999). "Vascular reactivity." Am J Cardiol 84(1A): 25J-27J.
- Bartus, R. T., R. L. Dean, M. J. Pontecorvo and C. Flicker (1985). "The cholinergic hypothesis: a historical overview, current perspective, and future directions." Ann N Y Acad Sci 444: 332-358.
- Baseler, H. A., E. E. Sutter, S. A. Klein and T. Carney (1994). "The topography of visual evoked response properties across the visual field." Electroencephalography and clinical neurophysiology 90(1): 65-81.
- Becker, V. U., H. C. Hansen, U. Brewitt and A. Thie (1996). "Visually evoked cerebral blood flow velocity changes in different states of brain dysfunction." Stroke; a journal of cerebral circulation 27(3): 446-449.
- Berger, H. (1938). Das Elektronkephalogramm des Menschen. Nova Acta Leopoldina. Halle Saale, Dt. Akademie d. Naturforscher. 6: 173-309.
- Berne, R. M., H. R. Winn and R. Rubio (1981). "The local regulation of cerebral blood flow." Prog Cardiovasc Dis 24(3): 243-260.
- Berton, G., R. Cordiano, R. Palmieri, S. Pianca, V. Pagliara and P. Palatini (2003). "C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure." Am Heart J 145(6): 1094-1101.
- Betz, E. and M. Csornai (1978). "Action and interaction of perivascular H⁺, K⁺ and Ca⁺⁺ on pial arteries." Pflugers Arch 374(1): 67-72.
- Blanc, P. D., M. D. Eisner, G. Earnest, L. Trupin, J. R. Balmes, E. H. Yelin, S. E. Gregorich and P. P. Katz (2009). "Further exploration of the links between occupational exposure and chronic obstructive pulmonary disease." Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine 51(7): 804-810.
- Blum, A., C. Simsolo and R. Sirchan (2014). "Vascular responsiveness in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)." Eur J Intern Med 25(4): 370-373.
- Boms, N., Y. Yonai, S. Molnar, B. Rosengarten, N. M. Bornstein, L. Csiba and L. Olah (2010). "Effect of smoking cessation on visually evoked cerebral blood flow response in healthy volunteers." Journal of vascular research 47(3): 214-220.
- Boschetto, P., M. Miniati, D. Miotto, F. Braccioni, E. De Rosa, I. Bononi, A. Papi, M. Saetta, L. M. Fabbrì and C. E. Mapp (2003). "Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary." Eur Respir J 21(3): 450-454.
- Boyajian, R. A. and S. M. Otis (2000). "Acute effects of smoking on human cerebral blood flow: a transcranial Doppler ultrasonography study." J Neuroimaging 10(4): 204-208.
- Brezinova, V., P. M. Calverley, D. C. Flenley and H. R. Townsend (1979). "The effects of long-term oxygen therapy on the EEG in patients with chronic stable ventilatory failure." Bull Eur Physiopathol Respir 15(4): 603-609.
- Brooks, D., S. Solway and W. J. Gibbons (2003). "ATS statement on six-minute walk test." American journal of respiratory and critical care medicine 167(9): 1287.
- Brown, M. M., J. P. Wade and J. Marshall (1985). "Fundamental importance of arterial oxygen content in the regulation of cerebral blood flow in man." Brain 108 (Pt 1): 81-93.
- Bucala, R., K. J. Tracey and A. Cerami (1991). "Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes." J Clin Invest 87(2): 432-438.

- Buerk, D. G., B. M. Ances, J. H. Greenberg and J. A. Detre (2003). "Temporal dynamics of brain tissue nitric oxide during functional forepaw stimulation in rats." *Neuroimage* 18(1): 1-9.
- Buist, A. S., M. A. McBurnie, W. M. Vollmer, S. Gillespie, P. Burney, D. M. Mannino, A. M. Menezes, S. D. Sullivan, T. A. Lee, K. B. Weiss, R. L. Jensen, G. B. Marks, A. Gulsvik, E. Nizankowska-Mogilnicka and B. C. R. Group (2007). "International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study." *Lancet* 370(9589): 741-750.
- Buxton, R. B. and L. R. Frank (1997). "A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation." *J Cereb Blood Flow Metab* 17(1): 64-72.
- Calverley, P. M., J. A. Anderson, B. Celli, G. T. Ferguson, C. Jenkins, P. W. Jones, C. Crim, L. R. Willits, J. C. Yates, J. Vestbo and T. Investigators (2010). "Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results." *Thorax* 65(8): 719-725.
- Cavalcante, A. G. M., P. F. C. d. Bruin, V. M. S. d. Bruin, E. D. B. Pereira, M. M. Cavalcante, D. M. Nunes and C. S. Viana (2012). "Restless legs syndrome, sleep impairment, and fatigue in chronic obstructive pulmonary disease." *Sleep medicine* 13(7): 842-847.
- Cavarra, E., M. Lucattelli, F. Gambelli, B. Bartalesi, S. Fineschi, A. Szarka, F. Giannerini, P. A. Martorana and G. Lungarella (2001). "Human SLPI inactivation after cigarette smoke exposure in a new in vivo model of pulmonary oxidative stress." *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* 281(2): L412-417.
- Celli, B. R., C. G. Cote, J. M. Marin, C. Casanova, M. d. Montes Oca, R. A. Mendez, V. Pinto Plata and H. J. Cabral (2004). "The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease." *The New England journal of medicine* 350(10): 1005-1012.
- Celli, B. R. and W. MacNee (2004). "Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper." *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 23(6): 932-946.
- Cerami, C., H. Founds, I. Nicholl, T. Mitsuhashi, D. Giordano, S. Vanpatten, A. Lee, Y. Al-Abed, H. Vlassara, R. Bucala and A. Cerami (1997). "Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products." *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(25): 13915-13920.
- Cholet, N., G. Bonvento and J. Seylaz (1996). "Effect of neuronal NO synthase inhibition on the cerebral vasodilatory response to somatosensory stimulation." *Brain Res* 708(1-2): 197-200.
- Christen, Y. (2000). "Oxidative stress and Alzheimer disease." *Am J Clin Nutr* 71(2): 621S-629S.
- Colebatch, J. G., M. P. Deiber, R. E. Passingham, K. J. Friston and R. S. Frackowiak (1991). "Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects." *Journal of neurophysiology* 65(6): 1392-1401.
- Cooper, R., A. L. Winter, H. J. Crow and W. G. Walter (1965). "Comparison of Subcortical, Cortical and Scalp Activity Using Chronically Indwelling Electrodes in Man." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 18: 217-228.
- Cr ee, C.-P. (2009). Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie): Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. München, Orlando, Fla, Dustri-Verl. Feistle.
- Cr ee, C.-P., D. Berdel, D. Heise, P. Kardos, D. K hler, W. Leupold, H. Magnussen, W. Marek, R. Mergel, H. Mitfessel, M. Rolke, S. Sorichter, W. Worth and H. Wuthe (2006). "Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie." *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 60(9): 576-584.

- Dahl, M., A. Tybjaerg-Hansen, J. Vestbo, P. Lange and B. G. Nordestgaard (2001). "Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease." *Am J Respir Crit Care Med* 164(6): 1008-1011.
- Dahlen, I. and C. Janson (2002). "Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease." *Chest* 122(5): 1633-1637.
- Danesh, J., J. G. Wheeler, G. M. Hirschfield, S. Eda, G. Eiriksdottir, A. Rumley, G. D. Lowe, M. B. Pepys and V. Gudnason (2004). "C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease." *N Engl J Med* 350(14): 1387-1397.
- Danesh, J., P. Whincup, M. Walker, L. Lennon, A. Thomson, P. Appleby, J. R. Gallimore and M. B. Pepys (2000). "Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses." *BMJ* 321(7255): 199-204.
- Davi, G. and C. Patrono (2007). "Platelet activation and atherothrombosis." *N Engl J Med* 357(24): 2482-2494.
- Demady, D. R., E. R. Lowe, A. C. Everett, S. S. Billecke, Y. Kamada, A. Y. Dunbar and Y. Osawa (2003). "Metabolism-based inactivation of neuronal nitric-oxide synthase by components of cigarette and cigarette smoke." *Drug Metab Dispos* 31(7): 932-937.
- Dinh-Xuan, A. T., T. W. Higgenbottom, C. A. Clelland, J. Pepke-Zaba, G. Cremona, A. Y. Butt, S. R. Large, F. C. Wells and J. Wallwork (1991). "Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease." *N Engl J Med* 324(22): 1539-1547.
- Donaldson, G. C., J. R. Hurst, C. J. Smith, R. B. Hubbard and J. A. Wedzicha (2010). "Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD." *Chest* 137(5): 1091-1097.
- Donaldson, G. C., T. A. Seemungal, I. S. Patel, A. Bhowmik, T. M. Wilkinson, J. R. Hurst, P. K. Maccallum and J. A. Wedzicha (2005). "Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD." *Chest* 128(4): 1995-2004.
- Doppler, C. (1842). Ueber das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *Abhandlungen der k. böhm. Gesellschaft der Wissenschaften*. Prag, Borrosch & André. 2: 18.
- Du, B. Y. (1991). "[The effects of passive smoking on health]." *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases* 14(2): 76-78, 126.
- Dunnill, M. S., G. R. Massarella and J. A. Anderson (1969). "A comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis, and in emphysema." *Thorax* 24(2): 176-179.
- Eduard, W., N. Pearce and J. Douwes (2009). "Chronic bronchitis, COPD, and lung function in farmers: the role of biological agents." *Chest* 136(3): 716-725.
- Ekici, M., A. Ekici, A. Akin, V. Altinkaya and E. Bulcun (2008). "Chronic airway diseases in adult life and childhood infections." *Respiration: international review of thoracic diseases* 75(1): 55-59.
- Engstrom, G., B. Hedblad, S. Valind and L. Janzon (2001). "Asymptomatic leg and carotid atherosclerosis in smokers is related to degree of ventilatory capacity: longitudinal and cross-sectional results from 'Men born in 1914', Sweden." *Atherosclerosis* 155(1): 237-243.
- Engstrom, G., P. Lind, B. Hedblad, P. Wollmer, L. Stavenow, L. Janzon and F. Lindgarde (2002). "Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins." *Circulation* 106(20): 2555-2560.

- Enoka, R. M. and D. G. Stuart (1992). "Neurobiology of muscle fatigue." *J Appl Physiol* (1985) 72(5): 1631-1648.
- Evora, P. R. (2000). "An open discussion about endothelial dysfunction: is it timely to propose a classification?" *Int J Cardiol* 73(3): 289-292.
- Fahndrich, S., C. Guttman and R. Bals (2011). "Chronic obstructive pulmonary disease: pathophysiology, diagnosis, and therapy." *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 136(37): 1847-1860; quiz 1861-1842.
- Farber, H. W. and J. Loscalzo (2004). "Pulmonary arterial hypertension." *N Engl J Med* 351(16): 1655-1665.
- Favier, F. B., F. Costes, A. Defour, R. Bonnefoy, E. Lefai, S. Bauge, A. Peinnequin, H. Benoit and D. Freyssenet (2010). "Downregulation of Akt/mammalian target of rapamycin pathway in skeletal muscle is associated with increased REDD1 expression in response to chronic hypoxia." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298(6): R1659-1666.
- Fernandez Torre, J., G. Alarcon, C. Binnie, J. Seoane, J. Juler, C. Guy and C. Polkey (1999). "Generation of scalp discharges in temporal lobe epilepsy as suggested by intraoperative electrocorticographic recordings." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 51 - 58.
- Ferrer, M., J. Alonso, J. Morera, R. M. Marrades, A. Khalaf, M. C. Aguar, V. Plaza, L. Prieto and J. M. Anto (1997). "Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group." *Ann Intern Med* 127(12): 1072-1079.
- Filley, G. F. (1967). "Emphysema and chronic bronchitis: clinical manifestations and their physiologic significance." *The Medical clinics of North America* 51(2): 283-292.
- Fitzpatrick, S. F., M. M. Tambuwala, U. Bruning, B. Schaible, C. C. Scholz, A. Byrne, A. O'Connor, W. M. Gallagher, C. R. Lenihan, J. F. Garvey, K. Howell, P. G. Fallon, E. P. Cummins and C. T. Taylor (2011). "An intact canonical NF-kappaB pathway is required for inflammatory gene expression in response to hypoxia." *J Immunol* 186(2): 1091-1096.
- Foulds, J., K. McSorley, J. Sneddon, C. Feyerabend, M. J. Jarvis and M. A. Russell (1994). "Effect of subcutaneous nicotine injections of EEG alpha frequency in non-smokers: a placebo-controlled pilot study." *Psychopharmacology (Berl)* 115(1-2): 163-166.
- Franklin, W., F. C. Lowell, A. L. Michelson and I. W. Schiller (1956). "Chronic obstructive pulmonary emphysema; a disease of smokers." *Annals of internal medicine* 45(2): 268-274.
- Friedman, G. D., A. L. Klatsky and A. B. Siegelau (1976). "Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death." *N Engl J Med* 294(20): 1071-1075.
- Friedman, J., H. Goldberg, T. B. Horvath and R. A. Meares (1974). "The effect of tobacco smoking on evoked potentials." *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1(3): 249-258.
- Fujii, T., S. Hayashi, J. C. Hogg, H. Mukae, T. Suwa, Y. Goto, R. Vincent and S. F. van Eeden (2002). "Interaction of alveolar macrophages and airway epithelial cells following exposure to particulate matter produces mediators that stimulate the bone marrow." *Am J Respir Cell Mol Biol* 27(1): 34-41.
- Gan, W. Q., S. F. Man and D. D. Sin (2005). "The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation." *Chest* 127(2): 558-564.
- Gan, W. Q., S. F. P. Man, A. Senthilselvan and D. D. Sin (2004). "Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis." *Thorax* 59(7): 574-580.
- Garvey, J. F., C. T. Taylor and W. T. McNicholas (2009). "Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation." *Eur Respir J* 33(5): 1195-1205.

- Geldmacher, H., H. Biller, A. Herbst, K. Urbanski, M. Allison, A. S. Buist, J. M. Hohlfeld and T. Welte (2008). "Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Ergebnisse der BOLD-Studie." Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 133(50): 2609–2614.
- Ghoorah, K., A. d. Soyza and V. Kunadian (2012). "Increased Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Potential Mechanisms Linking the Two Conditions: A Review." Cardiology in review.
- Ginsberg, M. D., J. Y. Chang, R. E. Kelley, F. Yoshii, W. W. Barker, G. Ingenito and T. E. Boothe (1988). "Increases in both cerebral glucose utilization and blood flow during execution of a somatosensory task." Annals of neurology 23(2): 152–160.
- Golding, J. F. (1988). "Effects of cigarette smoking on resting EEG, visual evoked potentials and photic driving." Pharmacol Biochem Behav 29(1): 23-32.
- Gößwald, A., M. Lange, P. Kamtsiuris and B.-M. Kurth (2012). "DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. Bundesweite Quer- und Längsschnittstudie im Rahmen des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts." Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 55(6-7): 775–780.
- Graf, W. and H.-M. Hamer (2012). "Elektroenzephalografie. Eine Übersicht." Nervenheilkunde 31(5): 325 - 333.
- Grant, I., R. K. Heaton, A. J. McSweeney, K. M. Adams and R. M. Timms (1982). "Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease." Arch Intern Med 142(8): 1470-1476.
- Griendling, K. K. and G. A. FitzGerald (2003). "Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS." Circulation 108(16): 1912-1916.
- Griffith, T. M., D. H. Edwards, M. J. Lewis, A. C. Newby and A. H. Henderson (1984). "The nature of endothelium-derived vascular relaxant factor." Nature 308(5960): 645-647.
- Gsell, W., C. De Sadeleer, Y. Marchalant, E. T. MacKenzie, P. Schumann and F. Dauphin (2000). "The use of cerebral blood flow as an index of neuronal activity in functional neuroimaging: experimental and pathophysiological considerations." J Chem Neuroanat 20(3-4): 215-224.
- Gupta, A. K., D. K. Menon, M. Czosnyka, P. Smielewski and J. G. Jones (1997). "Thresholds for hypoxic cerebral vasodilation in volunteers." Anesth Analg 85(4): 817-820.
- Haak, T., E. Jungmann, C. Raab and K. H. Usadel (1994). "Elevated endothelin-1 levels after cigarette smoking." Metabolism 43(3): 267-269.
- Hales, C. A. (1985). "The site and mechanism of oxygen sensing for the pulmonary vessels." Chest 88(4 Suppl): 235S-240S.
- Hall, R. A., M. Rappaport, H. K. Hopkins and R. Griffin (1973). "Tobacco and evoked potential." Science 180(4082): 212-214.
- Halliwel, B. (1996). "Antioxidants in human health and disease." Annual review of nutrition 16: 33–50.
- Hamid, Q., D. R. Springall, V. Riveros-Moreno, P. Chanez, P. Howarth, A. Redington, J. Bousquet, P. Godard, S. Holgate and J. M. Polak (1993). "Induction of nitric oxide synthase in asthma." Lancet 342(8886-8887): 1510-1513.
- Harder, D. R., C. Zhang and D. Gebremedhin (2002). "Astrocytes function in matching blood flow to metabolic activity." News Physiol Sci 17: 27-31.
- Harper, A. M. (1966). "Autoregulation of cerebral blood flow: influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex." J Neurol Neurosurg Psychiatry 29(5): 398-403.

- Hartlage-Rubsamen, M. and R. Schliebs (2001). "Rat basal forebrain cholinergic lesion affects neuronal nitric oxide synthase activity in hippocampal and neocortical target regions." Brain Res 889(1-2): 155-164.
- Hartlage-Rübsamen, M. and R. Schliebs (2001). "Rat basal forebrain cholinergic lesion affects neuronal nitric oxide synthase activity in hippocampal and neocortical target regions." Brain research 889(1-2): 155–164.
- Hbejan, K. (2011). "Smoking effect on ischemic heart disease in young patients." Heart Views 12(1): 1-6.
- Heiss, W. D. (1983). "Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue." Stroke 14(3): 329-331.
- Heiss, W. D. (2014). "Radionuclide imaging in ischemic stroke." J Nucl Med 55(11): 1831-1841.
- Hirano, T., K. Matsunaga, H. Sugiura, Y. Minakata, A. Koarai, K. Akamatsu, T. Ichikawa, K. Furukawa and M. Ichinose (2013). "Relationship between alveolar nitric oxide concentration in exhaled air and small airway function in COPD." J Breath Res 7(4): 046002.
- Ho, Y. C., R. Vidyasagar, Y. Shen, G. M. Balanos, X. Golay and R. A. Kauppinen (2008). "The BOLD response and vascular reactivity during visual stimulation in the presence of hypoxic hypoxia." Neuroimage 41(2): 179-188.
- Hodge, G., J. Nairn, M. Holmes, P. N. Reynolds and S. Hodge (2007). "Increased intracellular T helper 1 proinflammatory cytokine production in peripheral blood, bronchoalveolar lavage and intraepithelial T cells of COPD subjects." Clin Exp Immunol 150(1): 22-29.
- Hole, D. J., G. C. Watt, G. Davey-Smith, C. L. Hart, C. R. Gillis and V. M. Hawthorne (1996). "Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study." BMJ 313(7059): 711-715; discussion 715-716.
- Horton, J. C. and W. F. Hoyt (1991). "The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map." Archives of ophthalmology 109(6): 816–824.
- Hossmann, K. A. (1994). "Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia." Annals of neurology 36(4): 557–565.
- Houlihan, M. E., W. S. Pritchard and J. H. Robinson (2001). "Effects of smoking/nicotine on performance and event-related potentials during a short-term memory scanning task." Psychopharmacology (Berl) 156(4): 388-396.
- Hughes, J. M. and N. B. Pride (2001). "In defence of the carbon monoxide transfer coefficient Kco (TL/VA)." The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology 17(2): 168–174.
- Humans, I. W. G. o. t. E. o. C. R. t. (2004). "Tobacco smoke and involuntary smoking." IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer 83: 1–1438.
- Hung, W. W., J. P. Wisnivesky, A. L. Siu and J. S. Ross (2009). "Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease." American journal of respiratory and critical care medicine 180(2): 134–137.
- Iadecola, C. (1993). "Regulation of the cerebral microcirculation during neural activity: is nitric oxide the missing link?" Trends in neurosciences 16(6): 206–214.
- Iadecola, C. (2004). "Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease." Nat Rev Neurosci 5(5): 347-360.
- Incalzi, R. A., A. Gemma, C. Marra, R. Muzzolon, O. Capparella and P. Carbonin (1993). "Chronic obstructive pulmonary disease. An original model of cognitive decline." Am Rev Respir Dis 148(2): 418-424.

- Incalzi, R. A., C. Marra, A. Giordano, M. L. Calcagni, A. Cappa, S. Basso, G. Pagliari and L. Fuso (2003). "Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease--a neuropsychological and spect study." Journal of neurology 250(3): 325-332.
- Ishii, M. and S. Teramoto (2007). "[Childhood respiratory infection in the pathogenesis of COPD]." Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine 65(4): 617-622.
- Jakovcevic, D. and D. R. Harder (2007). "Role of astrocytes in matching blood flow to neuronal activity." Current topics in developmental biology 79: 75-97.
- Johnston, A. J., L. A. Steiner, A. K. Gupta and D. K. Menon (2003). "Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity." Br J Anaesth 90(6): 774-786.
- Kalandidi, A., D. Trichopoulos, A. Hatzakis, S. Tzannes and R. Saracci (1990). "The effect of involuntary smoking on the occurrence of chronic obstructive pulmonary disease." Sozial- und Präventivmedizin 35(1): 12-16.
- Kannel, W. B., H. Hubert and E. A. Lew (1983). "Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease: the Framingham study." Am Heart J 105(2): 311-315.
- Kaps, M., G.-M. Reutern, E. Stolz and H.-J. Büdingen (2004). Ultraschall in der Neurologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Kasahara, Y., R. M. Tuder, L. Taraseviciene-Stewart, T. D. Le Cras, S. Abman, P. K. Hirth, J. Waltenberger and N. F. Voelkel (2000). "Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema." J Clin Invest 106(11): 1311-1319.
- Kelly, F. J. and J. C. Fussell (2011). "Air pollution and airway disease." Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 41(8): 1059-1071.
- Kent, B. D., P. D. Mitchell and W. T. McNicholas (2011). "Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression." Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 6: 199-208.
- Kety, S. S. and C. F. Schmidt (1948). "The Effects of Altered Arterial Tensions of Carbon Dioxide and Oxygen on Cerebral Blood Flow and Cerebral Oxygen Consumption of Normal Young Men." J Clin Invest 27(4): 484-492.
- Kharitonov, S. A., R. A. Robbins, D. Yates, V. Keatings and P. J. Barnes (1995). "Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide." Am J Respir Crit Care Med 152(2): 609-612.
- Kim, H. C., M. Mofarrah and S. N. Hussain (2008). "Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease." Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 3(4): 637-658.
- Kim, W. D., D. H. Eidelman, J. L. Izquierdo, H. Ghezzi, M. P. Saetta and M. G. Cosio (1991). "Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphologic and functional entities." The American review of respiratory disease 144(6): 1385-1390.
- Ko, K. R., A. C. Ngai and H. R. Winn (1990). "Role of adenosine in regulation of regional cerebral blood flow in sensory cortex." Am J Physiol 259(6 Pt 2): H1703-1708.
- Kontos, H. A. (1989). "Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements." Stroke; a journal of cerebral circulation 20(1): 1-3.
- Kubota, K., T. Yamaguchi, Y. Abe, T. Fujiwara, J. Hatazawa and T. Matsuzawa (1983). "Effects of smoking on regional cerebral blood flow in neurologically normal subjects." Stroke 14(5): 720-724.
- Lampert, T., E. Lippe and S. Müters (2013). "Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland." Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 56(5-6): 802-808.
- Lassen, N. A. (1964). "Autoregulation of Cerebral Blood Flow." Circ Res 15: SUPPL:201-204.

- Laurell, C.-B. and S. Eriksson (2013). "The electrophoretic α 1-globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency." *COPD* 10 Suppl 1: 3–8.
- Lavie, L., A. Hefetz, R. Luboshitzky and P. Lavie (2003). "Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment." *J Mol Neurosci* 21(1): 57-63.
- Leach, R. M., A. C. Davidson, S. Chinn, C. H. Twort, I. R. Cameron and N. T. Bateman (1992). "Portable liquid oxygen and exercise ability in severe respiratory disability." *Thorax* 47(10): 781-789.
- Lee, S. D., G. Ju, J. W. Kim and I. Y. Yoon (2012). "Improvement of EEG slowing in OSAS after CPAP treatment." *J Psychosom Res* 73(2): 126-131.
- Levin, E. D. (1992). "Nicotinic systems and cognitive function." *Psychopharmacology (Berl)* 108(4): 417-431.
- Liew, F. Y. and F. E. Cox (1991). "Nonspecific defence mechanism: the role of nitric oxide." *Immunol Today* 12(3): A17-21.
- Lindauer, U., A. Kunz, S. Schuh-Hofer, J. Vogt, J. P. Dreier and U. Dirnagl (2001). "Nitric oxide from perivascular nerves modulates cerebral arterial pH reactivity." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281(3): H1353-1363.
- Lipworth, B. J. (1999). "Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis." *Arch Intern Med* 159(9): 941-955.
- Liu, W., A. A. Akhand, M. Kato, I. Yokoyama, T. Miyata, K. Kurokawa, K. Uchida and I. Nakashima (1999). "4-hydroxynonenal triggers an epidermal growth factor receptor-linked signal pathway for growth inhibition." *Journal of cell science* 112 (Pt 14): 2409–2417.
- Liu, W., M. Kato, A. A. Akhand, A. Hayakawa, H. Suzuki, T. Miyata, K. Kurokawa, Y. Hotta, N. Ishikawa and I. Nakashima (2000). "4-hydroxynonenal induces a cellular redox status-related activation of the caspase cascade for apoptotic cell death." *Journal of cell science* 113 (Pt 4): 635–641.
- Longden, T. A., F. Dabertrand, D. C. Hill-Eubanks, S. E. Hammack and M. T. Nelson (2014). "Stress-induced glucocorticoid signaling remodels neurovascular coupling through impairment of cerebrovascular inwardly rectifying K⁺ channel function." *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(20): 7462-7467.
- Lopez, A. D. and C. C. Murray (1998). "The global burden of disease, 1990-2020." *Nature medicine* 4(11): 1241–1243.
- MacNee, W. (2001). "Oxidants/antioxidants and chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis to therapy." *Novartis Foundation symposium* 234: 169-185; discussion 185-168.
- Macnee, W. (2007). "Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease." *Clinics in chest medicine* 28(3): 479-513, v.
- MacNee, W. and I. Rahman (2001). "Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease?" *Trends in molecular medicine* 7(2): 55–62.
- Magnussen, H., G. Goekenjan, D. Kohler, H. Matthys, H. Morr, H. Worth, H. Wuthe and F. Deutsche Gesellschaft fur Pneumologie Wissenschaft Sektion: Klinische Pneumologie (2001). "[Guidelines to long-term oxygen therapy]." *Pneumologie* 55(10): 454-464.
- Maltais, F., M. Decramer, R. Casaburi, E. Barreiro, Y. Burelle, R. Debigare, P. N. Dekhuijzen, F. Franssen, G. Gayan-Ramirez, J. Gea, H. R. Gosker, R. Gosselink, M. Hayot, S. N. Hussain, W. Janssens, M. I. Polkey, J. Roca, D. Saey, A. M. Schols, M. A. Spruit, M. Steiner, T. Taivassalo, T. Troosters, I. Vogiatzis, P. D. Wagner and A. E. A. H. C. o. L. M. D. i. COPD (2014). "An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement:

- update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease." Am J Respir Crit Care Med 189(9): e15-62.
- Martinez, C. H., C. R. Richardson, M. K. Han and C. T. Cigolle (2014). "Chronic obstructive pulmonary disease, cognitive impairment, and development of disability: the health and retirement study." Ann Am Thorac Soc 11(9): 1362-1370.
- Mathieu, A., S. Mazza, D. Petit, A. Decary, J. Massicotte-Marquez, J. Malo and J. Montplaisir (2007). "Does age worsen EEG slowing and attention deficits in obstructive sleep apnea syndrome?" Clin Neurophysiol 118(7): 1538-1544.
- Matsuura, T., H. Takuwa, R. Bakalova, T. Obata and I. Kanno (2009). "Effect of cyclooxygenase-2 on the regulation of cerebral blood flow during neuronal activation in the rat." Neurosci Res 65(1): 64-70.
- Mazitova, N. N., A. A. Saveliev, Z. M. Berheeva and N. K. Amirov (2012). "COPD and occupation: a retrospective cohort study of industrial workers." Arhiv za higijenu rada i toksikologiju 63(3): 345-356.
- McCurdy, M. R., A. Sharafkhaneh, H. Abdel-Monem, J. Rojo and F. K. Tittel (2011). "Exhaled nitric oxide parameters and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease." J Breath Res 5(1): 016003.
- McQuillan, L. P., G. K. Leung, P. A. Marsden, S. K. Kostyk and S. Kourembanas (1994). "Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and posttranscriptional mechanisms." Am J Physiol 267(5 Pt 2): H1921-1927.
- Michele, T. M., S. Pinheiro and S. Iyasu (2010). "The safety of tiotropium--the FDA's conclusions." N Engl J Med 363(12): 1097-1099.
- Miller, R. G., J. A. Kent-Braun, K. R. Sharma and M. W. Weiner (1995). "Mechanisms of human muscle fatigue. Quantitating the contribution of metabolic factors and activation impairment." Adv Exp Med Biol 384: 195-210.
- Morisson, F., A. Decary, D. Petit, G. Lavigne, J. Malo and J. Montplaisir (2001). "Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive airway pressure." Chest 119(1): 45-52.
- Muller, K. C., L. Welker, K. Paasch, B. Feindt, V. J. Erpenbeck, J. M. Hohlfeld, N. Krug, M. Nakashima, D. Branscheid, H. Magnussen, R. A. Jorres and O. Holz (2006). "Lung fibroblasts from patients with emphysema show markers of senescence in vitro." Respir Res 7: 32.
- Murray, C. J. and A. D. Lopez (1997). "Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study." Lancet 349(9064): 1498-1504.
- Nadeem, A., H. G. Raj and S. K. Chhabra (2005). "Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease." Inflammation 29(1): 23-32.
- Nakamura, A., N. Kasamatsu, I. Hashizume, T. Shirai, S. Hanzawa, S. Momiki, K. Sasaki, M. Kinoshita, O. Okada, K. Tatsumi and T. Kuriyama (2000). "Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema." Respiration 67(5): 502-506.
- Neubauer, S., R. Welte, A. Beiche, H.-H. Koenig, K. Buesch and R. Leidl (2006). "Mortality, morbidity and costs attributable to smoking in Germany: update and a 10-year comparison." Tobacco control 15(6): 464-471.
- Newell, D. W. and R. Aaslid (1992). Transcranial doppler. New York, Raven Press.
- Ng, T.-P., M. Niti, W.-C. Tan, Z. Cao, K.-C. Ong and P. Eng (2007). "Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission,

- symptom burden, functional status, and quality of life." Archives of internal medicine 167(1): 60–67.
- Niwa, K., E. Araki, S. G. Morham, M. E. Ross and C. Iadecola (2000). "Cyclooxygenase-2 contributes to functional hyperemia in whisker-barrel cortex." J Neurosci 20(2): 763-770.
- Node, K., M. Kitakaze, H. Yoshikawa, H. Kosaka and M. Hori (1997). "Reversible reduction in plasma concentration of nitric oxide induced by cigarette smoking in young adults." Am J Cardiol 79(11): 1538-1541.
- Norris, D. G. (2006). "Principles of magnetic resonance assessment of brain function." J Magn Reson Imaging 23(6): 794-807.
- Odom, J. V., M. Bach, M. Brigell, G. E. Holder, D. L. McCulloch, A. P. Tormene and Vaegan (2010). "ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update)." Doc Ophthalmol 120(1): 111-119.
- OECD. (2014). "Health at a Glance: Europe 2014." Retrieved 28.10.2015, from http://dx.doi.org/10.1787/health_glance_eur-2014-en.
- Oláh, L., Y. Raiter, C. Candale, S. Molnár, B. Rosengarten, N. M. Bornstein and L. Csiba (2008). "Visually evoked cerebral vasomotor response in smoking and nonsmoking young adults, investigated by functional transcranial Doppler." Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco 10(2): 353–358.
- Oliveira, A., H. Barros, M. J. Maciel and C. Lopes (2007). "Tobacco smoking and acute myocardial infarction in young adults: a population-based case-control study." Prev Med 44(4): 311-316.
- Omata, N., T. Murata, Y. Fujibayashi, A. Waki, N. Sadato, M. Yoshimoto, Y. Wada and Y. Yonekura (2000). "Hypoxic but not ischemic neurotoxicity of free radicals revealed by dynamic changes in glucose metabolism of fresh rat brain slices on positron autoradiography." J Cereb Blood Flow Metab 20(2): 350-358.
- Oncel, C., S. Baser, M. Cam, B. Akdag, B. Taspinar and F. Evyapan (2010). "Peripheral neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease." COPD 7(1): 11–16.
- Orie, N. G. M., H. Sluiter, K. d. Vries, G. Tammeling and J. Witkop (1961). "The host factor in bronchitis." Bronchitis: an international symposium: 43–59.
- Ozge, A., S. Atiş and S. Sevim (2001). "Subclinical peripheral neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease." Electromyography and clinical neurophysiology 41(3): 185–191.
- Parish, S., R. Collins, R. Peto, L. Youngman, J. Barton, K. Jayne, R. Clarke, P. Appleby, V. Lyon, S. Cederholm-Williams and et al. (1995). "Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14,000 cases and 32,000 controls in the United Kingdom. The International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators." BMJ 311(7003): 471-477.
- Payen, J. F., B. Wuyam, P. Levy, H. Reutenauer, P. Stieglitz, B. Paramelle and J. F. Le Bas (1993). "Muscular metabolism during oxygen supplementation in patients with chronic hypoxemia." Am Rev Respir Dis 147(3): 592-598.
- Peinado, V. I., J. A. Barberá, P. Abate, J. Ramirez, J. Roca, S. Santos and R. Rodriguez-Roisin (1999). "Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease." American journal of respiratory and critical care medicine 159(5 Pt 1): 1605–1611.
- Peinado, V. I., J. A. Barbera, J. Ramirez, F. P. Gomez, J. Roca, L. Jover, J. M. Gimferrer and R. Rodriguez-Roisin (1998). "Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD." Am J Physiol 274(6 Pt 1): L908-913.

- Pelegriño, N. R., S. E. Tanni, R. A. Amaral, A. Y. Angeleli, C. Correa and I. Godoy (2013). "Effects of active smoking on airway and systemic inflammation profiles in patients with chronic obstructive pulmonary disease." Am J Med Sci 345(6): 440-445.
- Pinamonti, S., M. Muzzoli, M. C. Chicca, A. Papi, F. Ravenna, L. M. Fabbri and A. Ciaccia (1996). "Xanthine oxidase activity in bronchoalveolar lavage fluid from patients with chronic obstructive pulmonary disease." Free radical biology & medicine 21(2): 147-155.
- Portegies, M. L., L. Lahousse, G. F. Joos, A. Hofman, P. J. Koudstaal, B. H. Stricker, G. G. Brusselle and M. A. Ikram (2015). "Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke: the Rotterdam Study." Am J Respir Crit Care Med.
- Pryor, W. A. and K. Stone (1993). "Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyhydrate, and peroxyhydrate." Ann NY Acad Sci 686: 12-27; discussion 27-18.
- Qaseem, A., T. J. Wilt, S. E. Weinberger, N. A. Hanania, G. Criner, T. van der Molen, D. D. Marciniuk, T. Denberg, H. Schunemann, W. Wedzicha, R. MacDonald, P. Shekelle, P. American College of, P. American College of Chest, S. American Thoracic and S. European Respiratory (2011). "Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society." Ann Intern Med 155(3): 179-191.
- Quint, J. K., R. Baghai-Ravary, G. C. Donaldson and J. A. Wedzicha (2008). "Relationship between depression and exacerbations in COPD." Eur Respir J 32(1): 53-60.
- Rahman, I., A. A. M. van Schadewijk, A. J. L. Crowther, P. S. Hiemstra, J. Stolk, W. Macnee and W. I. d. Boer (2002). "4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease." American journal of respiratory and critical care medicine 166(4): 490-495.
- Raichle, M. E. (1998). "Behind the scenes of functional brain imaging: a historical and physiological perspective." Proc Natl Acad Sci U S A 95(3): 765-772.
- Raichle, M. E., R. L. Grubb, Jr., M. H. Gado, J. O. Eichling and M. M. Ter-Pogossian (1976). "Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. In vivo studies in man." Arch Neurol 33(8): 523-526.
- Raij, L., E. G. DeMaster and E. A. Jaimes (2001). "Cigarette smoke-induced endothelium dysfunction: role of superoxide anion." J Hypertens 19(5): 891-897.
- Ream, E. and A. Richardson (1996). "Fatigue: a concept analysis." International journal of nursing studies 33(5): 519-529.
- Reid, L. (1958). "The pathological changes in chronic bronchitis and emphysema." Postgrad Med J 34(387): 24-29.
- Repine, J. E., A. Bast and I. Lankhorst (1997). "Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group." American journal of respiratory and critical care medicine 156(2 Pt 1): 341-357.
- Ricciardolo, F. L., G. Caramori, K. Ito, A. Capelli, P. Brun, G. Abatangelo, A. Papi, K. F. Chung, I. Adcock, P. J. Barnes, C. F. Donner, A. Rossi and A. Di Stefano (2005). "Nitrosative stress in the bronchial mucosa of severe chronic obstructive pulmonary disease." J Allergy Clin Immunol 116(5): 1028-1035.
- Rihák, V., P. Zatloukal, J. Chládková, A. Zimulová, Z. Havlíková and J. Chládek (2010). "Nitrite in exhaled breath condensate as a marker of nitrosative stress in the airways of patients with asthma, COPD, and idiopathic pulmonary fibrosis." Journal of clinical laboratory analysis 24(5): 317-322.
- Riva-Rocci, S. (1896). "Un nuovo sfigmomanometro." Gazzetta Medica Di Torino 47: 981-1017.

- Robbins, R. A., P. J. Barnes, D. R. Springall, J. B. Warren, O. J. Kwon, L. D. Buttery, A. J. Wilson, D. A. Geller and J. M. Polak (1994). "Expression of inducible nitric oxide in human lung epithelial cells." Biochem Biophys Res Commun 203(1): 209-218.
- Rodrigues, G. H., O. C. Gebara, C. C. Gerbi, H. Pierri and M. Wajngarten (2015). "Depression as a Clinical Determinant of Dependence and Low Quality of Life in Elderly Patients with Cardiovascular Disease." Arq Bras Cardiol 104(6): 443-449.
- Rodriguez-Miguel, P., N. Seigler, L. Bass, T. A. Dillard and R. A. Harris (2015). "Assessments of endothelial function and arterial stiffness are reproducible in patients with COPD." Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 10: 1977-1986.
- Rogers, R. L., J. S. Meyer, B. W. Judd and K. F. Mortel (1985). "Abstention from cigarette smoking improves cerebral perfusion among elderly chronic smokers." JAMA 253(20): 2970-2974.
- Rogers, R. L., J. S. Meyer, T. G. Shaw, K. F. Mortel and J. Thornby (1984). "The effects of chronic cigarette smoking on cerebrovascular responsiveness to 5 per cent CO₂ and 100 per cent O₂ inhalation." J Am Geriatr Soc 32(6): 415-420.
- Roland, M., A. Bhowmik, R. J. Sapsford, T. A. Seemungal, D. J. Jeffries, T. D. Warner and J. A. Wedzicha (2001). "Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease." Thorax 56(1): 30-35.
- Rosengarten, B., C. Aldinger, A. Kaufmann and M. Kaps (2001). "Comparison of visually evoked peak systolic and end diastolic blood flow velocity using a control system approach." Ultrasound in medicine & biology 27(11): 1499-1503.
- Rosengarten, B., C. Aldinger, A. Spiller and M. Kaps (2003). "Neurovascular coupling remains unaffected during normal aging." Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging 13(1): 43-47.
- Rosengarten, B., C. Budden, S. Osthaus and M. Kaps (2003). "Effect of heart rate on regulative features of the cortical activity-flow coupling." Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland) 16(1): 47-52.
- Rosengarten, B., A. Dost, A. Kaufmann, L. Gortner and M. Kaps (2002). "Impaired cerebrovascular reactivity in type 1 diabetic children." Diabetes care 25(2): 408-410.
- Rosengarten, B. and M. Kaps (2002). "Peak systolic velocity Doppler index reflects most appropriately the dynamic time course of intact cerebral autoregulation." Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland) 13(4): 230-234.
- Rosengarten, B. and M. Kaps (2010). "A simultaneous EEG and transcranial Doppler technique to investigate the neurovascular coupling in the human visual cortex." Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland) 29(3): 211-216.
- Rosengarten, B., D. Krekel, S. Kuhnert and R. Schulz (2012). "Early neurovascular uncoupling in the brain during community acquired pneumonia." Critical care (London, England) 16(2): R64.
- Rosengarten, B., S. Molnar, J. Trautmann and M. Kaps (2006). "Simultaneous VEP and transcranial Doppler ultrasound recordings to investigate activation-flow coupling in humans." Ultrasound in medicine & biology 32(8): 1171-1180.
- Rosengarten, B., S. Paulsen, O. Burr and M. Kaps (2009). "Neurovascular coupling in Alzheimer patients: effect of acetylcholine-esterase inhibitors." Neurobiology of aging 30(12): 1918-1923.
- Rosengarten, B., A. Spiller, C. Aldinger and M. Kaps (2003). "Control system analysis of visually evoked blood flow regulation in humans under normocapnia and hypercapnia." Eur J Ultrasound 16(3): 169-175.
- Ross, R. (1999). "Atherosclerosis--an inflammatory disease." N Engl J Med 340(2): 115-126.

- Roth, N. and K. Battig (1991). "Effects of cigarette smoking upon frequencies of EEG alpha rhythm and finger tapping." Psychopharmacology (Berl) 105(2): 186-190.
- Ryan, S. F. (1963). "Pulmonary Embolism and Thrombosis in Chronic Obstructive Emphysema." Am J Pathol 43: 767-773.
- Saetta, M., G. Turato, F. M. Facchini, L. Corbino, R. E. Lucchini, G. Casoni, P. Maestrelli, C. E. Mapp, A. Ciaccia and L. M. Fabbri (1997). "Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis." Am J Respir Crit Care Med 156(5): 1633-1639.
- Salvi, S. S. and P. J. Barnes (2009). "Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers." Lancet 374(9691): 733-743.
- Satoh, K., T. Kobayashi, T. Misao, Y. Hitani, Y. Yamamoto, Y. Nishiyama and M. Ohkawa (2001). "CT assessment of subtypes of pulmonary emphysema in smokers." Chest 120(3): 725-729.
- Scharf, S. M., M. Iqbal, C. Keller, G. Criner, S. Lee, H. E. Fessler and G. National Emphysema Treatment Trial (2002). "Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema." Am J Respir Crit Care Med 166(3): 314-322.
- Schaur, R. J., G. Dussing, E. Kink, E. Schauenstein, W. Posch, E. Kukovetz and G. Egger (1994). "The lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal is formed by--and is able to attract--rat neutrophils in vivo." Free radical research 20(6): 365-373.
- Schikowski, T., I. C. Mills, H. R. Anderson, A. Cohen, A. Hansell, F. Kauffmann, U. Krämer, A. Marcon, L. Perez, J. Sunyer, N. Probst-Hensch and N. Künzli (2013). "Ambient air pollution--a cause for COPD?" The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology.
- Schmitz, B., B. W. Bottiger and K. A. Hossmann (1996). "Brief hypercapnia enhances somatosensory activation of blood flow in rat." J Cereb Blood Flow Metab 16(6): 1307-1311.
- Schunemann, H. J., J. Dorn, B. J. Grant, W. Winkelstein, Jr. and M. Trevisan (2000). "Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study." Chest 118(3): 656-664.
- Sexton, P., P. Black, L. Wu, F. Sommerville, M. Hamed, D. Milne, P. Metcalf and J. Kolbe (2013). "Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Non-smokers: A Case-Comparison Study." COPD.
- Shapiro, S. D. (2003). "Proteolysis in the lung." The European respiratory journal. Supplement 44: 30s-32s.
- Shephard, D. A. (1976). "The 1975 Declaration of Helsinki and consent." Can Med Assoc J 115(12): 1191-1192.
- Silvestrini, M., E. Troisi, M. Matteis, L. M. Cupini and G. Bernardi (1996). "Effect of smoking on cerebrovascular reactivity." J Cereb Blood Flow Metab 16(4): 746-749.
- Sin, D. D. and S. F. Man (2003). "Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease." Circulation 107(11): 1514-1519.
- Skinner, H. B. (1979). "Velocity-diameter relationships of the microcirculation." Med Inform (Lond) 4(4): 243-256.
- Snider, G., J. Kleinerman, W. Thurlbeck and Z. Bengali (1985). "The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop." Am Rev Respir Dis 132(1): 182-185.
- Sokoloff, L. (1981). "Relationships among local functional activity, energy metabolism, and blood flow in the central nervous system." Fed Proc 40(8): 2311-2316.

- Stefanovic, B., F. Bosetti and A. C. Silva (2006). "Modulatory role of cyclooxygenase-2 in cerebrovascular coupling." Neuroimage 32(1): 23-32.
- Stenmark, K. R., K. A. Fagan and M. G. Frid (2006). "Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms." Circ Res 99(7): 675-691.
- Stocker, R. and J. F. Keaney, Jr. (2004). "Role of oxidative modifications in atherosclerosis." Physiol Rev 84(4): 1381-1478.
- Stocks, J. and S. Sonnappa (2013). "Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease." Therapeutic advances in respiratory disease 7(3): 161–173.
- Stuart-Harris, C., D. C. Flenley, J. M. Bishop, P. Howard, P. D. Oldham and P. M. Calverley (1981). "Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party." Lancet 1(8222): 681-686.
- Stuss, D. T., I. Peterkin, D. A. Guzman, C. Guzman and A. K. Troyer (1997). "Chronic obstructive pulmonary disease: effects of hypoxia on neurological and neuropsychological measures." Journal of clinical and experimental neuropsychology 19(4): 515–524.
- Sugiura, H. and M. Ichinose (2011). "Nitrate stress in inflammatory lung diseases." Nitric Oxide 25(2): 138-144.
- Szabo, K., B. Rosengarten, T. Juhasz, E. Lako, L. Csiba and L. Olah (2014). "Effect of non-steroid anti-inflammatory drugs on neurovascular coupling in humans." J Neurol Sci 336(1-2): 227-231.
- Tada, H., H. Kato, T. Misawa, F. Sasaki, S. Hayashi, H. Takahashi, Y. Kutsumi, T. Ishizaki, T. Nakai and S. Miyabo (1992). "31P-nuclear magnetic resonance evidence of abnormal skeletal muscle metabolism in patients with chronic lung disease and congestive heart failure." Eur Respir J 5(2): 163-169.
- Tashkin, D. P., B. Celli, S. Senn, D. Burkhart, S. Kesten, S. Menjoge, M. Decramer and U. S. Investigators (2008). "A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease." N Engl J Med 359(15): 1543-1554.
- Taylor, J. L., G. Todd and S. C. Gandevia (2006). "Evidence for a supraspinal contribution to human muscle fatigue." Clin Exp Pharmacol Physiol 33(4): 400-405.
- Terborg, C., T. Birkner, B. Schack and O. W. Witte (2002). "Acute effects of cigarette smoking on cerebral oxygenation and hemodynamics: a combined study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography." J Neurol Sci 205(1): 71-75.
- Terborg, C., S. Bramer, C. Weiller and J. Rother (2002). "Short-term effect of cigarette smoking on CO(2)-induced vasomotor reactivity in man: a study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography." J Neurol Sci 205(1): 15-20.
- Thakur, N., P. D. Blanc, L. J. Julian, E. H. Yelin, P. P. Katz, S. Sidney, C. Iribarren and M. D. Eisner (2010). "COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy." International journal of chronic obstructive pulmonary disease 5: 263–269.
- Theander, K. and M. Unosson (2004). "Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease." Journal of advanced nursing 45(2): 172–177.
- Thompson, J. C., K. Tzambazis, C. Stough, K. Nagata and R. B. Silberstein (2000). "The effects of nicotine on the 13 Hz steady-state visually evoked potential." Clin Neurophysiol 111(9): 1589-1595.
- Tomashefski, J. F., Jr., R. G. Crystal, H. P. Wiedemann, E. Mascha, J. K. Stoller and G. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study (2004). "The bronchopulmonary pathology of alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency: findings of the Death Review Committee of the

- national registry for individuals with Severe Deficiency of Alpha-1 Antitrypsin." Hum Pathol 35(12): 1452-1461.
- Tomiyama, Y., J. E. Brian, Jr. and M. M. Todd (1999). "Cerebral blood flow during hemodilution and hypoxia in rats : role of ATP-sensitive potassium channels." Stroke 30(9): 1942-1947; discussion 1947-1948.
- Tong, X. K. and E. Hamel (1999). "Regional cholinergic denervation of cortical microvessels and nitric oxide synthase-containing neurons in Alzheimer's disease." Neuroscience 92(1): 163–175.
- Tuunainen, P. I., I. J. Murray, N. R. Parry and R. A. Kauppinen (2006). "Heterogeneous oxygen extraction in the visual cortex during activation in mild hypoxic hypoxia revealed by quantitative functional magnetic resonance imaging." J Cereb Blood Flow Metab 26(2): 263-273.
- Valdueza, J. M., K. Schmierer, S. Mehraein and K. M. Einhaupl (1996). "Assessment of normal flow velocity in basal cerebral veins. A transcranial doppler ultrasound study." Stroke 27(7): 1221-1225.
- van Eeden, S. F., W. C. Tan, T. Suwa, H. Mukae, T. Terashima, T. Fujii, D. Qui, R. Vincent and J. C. Hogg (2001). "Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM(10))." Am J Respir Crit Care Med 164(5): 826-830.
- Vapaatalo, H. and E. Mervaala (2001). "Clinically important factors influencing endothelial function." Med Sci Monit 7(5): 1075-1085.
- Vernooy, J. H., M. Kucukaycan, J. A. Jacobs, N. H. Chavannes, W. A. Buurman, M. A. Dentener and E. F. Wouters (2002). "Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum." Am J Respir Crit Care Med 166(9): 1218-1224.
- Vestbo, J., S. S. Hurd, A. G. Agustí, P. W. Jones, C. Vogelmeier, A. Anzueto, P. J. Barnes, L. M. Fabbri, F. J. Martinez, M. Nishimura, R. A. Stockley, D. D. Sin and R. Rodriguez-Roisin (2013). "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary." Am J Respir Crit Care Med 187(4): 347-365.
- Vial, W. C. (1986). "Cigarette smoking and lung disease." The American journal of the medical sciences 291(2): 130–142.
- Voelkel, N. F., I. S. Douglas and M. Nicolls (2007). "Angiogenesis in chronic lung disease." Chest 131(3): 874-879.
- Vogelmeier, C., R. Buhl, 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 and H. Worth (2007). "Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)." Pneumologie (Stuttgart, Germany) 61(5): e1-40.
- Vollsåeter, M., O. D. Røksund, G. E. Eide, T. Markestad and T. Halvorsen (2013). "Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood." Thorax 68(8): 767–776.
- Wasserman, A. J. and J. L. Patterson, Jr. (1961). "The cerebral vascular response to reduction in arterial carbon dioxide tension." J Clin Invest 40: 1297-1303.
- WHO. (2014, 06.07.2015). "Tobacco." Fact Sheet Nr. 339 Retrieved 28.10.2015, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html>.

- Woodson, P. P., K. Baettig, M. W. Etkin, W. M. Kallman, G. J. Harry, M. J. Kallman and J. A. Rosecrans (1982). "Effects of nicotine on the visual evoked response." Pharmacol Biochem Behav 17(5): 915-920.
- Wright, J. L., L. Lawson, P. D. Pare, R. O. Hooper, D. I. Peretz, J. M. Nelems, M. Schulzer and J. C. Hogg (1983). "The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise." Am Rev Respir Dis 128(4): 702-707.
- Xiromeritis, A. G., A. A. Hatziefthimiou, G. M. Hadjigeorgiou, K. I. Gourgoulianis, D. N. Anagnostopoulou and N. V. Angelopoulos (2011). "Quantitative spectral analysis of vigilance EEG in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: EEG mapping in OSAS patients." Sleep Breath 15(1): 121-128.
- Yamaguchi, Y., J. Haginaka, S. Morimoto, Y. Fujioka and M. Kunitomo (2005). "Facilitated nitration and oxidation of LDL in cigarette smokers." Eur J Clin Invest 35(3): 186-193.
- Yamashita, K., S. Kobayashi and S. Yamaguchi (2000). "Cerebral blood flow and cessation of cigarette smoking in healthy volunteers." Intern Med 39(11): 891-893.
- York, E. L., R. L. Jones, D. Menon and B. J. Sproule (1980). "Effects of secondary polycythemia on cerebral blood flow in chronic obstructive pulmonary disease." Am Rev Respir Dis 121(5): 813-818.
- Yoshida, T. and R. M. Tuder (2007). "Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease." Physiological reviews 87(3): 1047-1082.
- Zaletel, M., M. Strucl, Z. Rodi and B. Zvan (2004). "The relationship between visually evoked cerebral blood flow velocity responses and visual-evoked potentials." NeuroImage 22(4): 1784-1789.
- Zonta, M., M. C. Angulo, S. Gobbo, B. Rosengarten, K.-A. Hossmann, T. Pozzan and G. Carmignoto (2003). "Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation." Nature neuroscience 6(1): 43-50.
- Zureik, M., A. Benetos, C. Neukirch, D. Courbon, K. Bean, F. Thomas and P. Ducimetiere (2001). "Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men." Am J Respir Crit Care Med 164(12): 2181-2185.

Publikation

B Rosengarten, M Schmid, A Steinmann, T Gessler and S Kuhnert, Neurovascular coupling and EEG band distribution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. IJCNMH 2014; 1:3

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. M. Kaps, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit an der Neurologischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen in Zusammenarbeit mit der Allgemein-pneumologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik II zu realisieren.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. B. Rosengarten für die thematische Inspiration, verlässliche Betreuung und stets konstruktive Kritik.

Darüber hinaus danke ich Herrn Dr. T. Gessler, Herrn Dr. S. Kuhnert sowie dem gesamten Team der Allgemein-pneumologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik II für die stets aufgeschlossene Zusammenarbeit und ihre kompetente fachliche Unterstützung.

Mein weiterer Dank gilt allen Patienten der Allgemein-pneumologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik II, die durch ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie die vorliegende Arbeit erst ermöglichten.

Insbesondere danke ich Anna S., ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Uneingeschränkter Dank gilt meinen Eltern und Armin S., die mir stets mit ihrer kompromisslosen Liebe und grenzenlosem Vertrauen beistanden. Ihrer Unterstützung habe ich es zu verdanken, dass ich meinen Traum, Ärztin zu werden, realisieren konnte. Ich bin euch unendlich dankbar!

Abschließend danke ich Christian S., der mir mit seiner Liebe die nötige Motivation und Kraft gab, diese Arbeit zu Ende zu bringen.