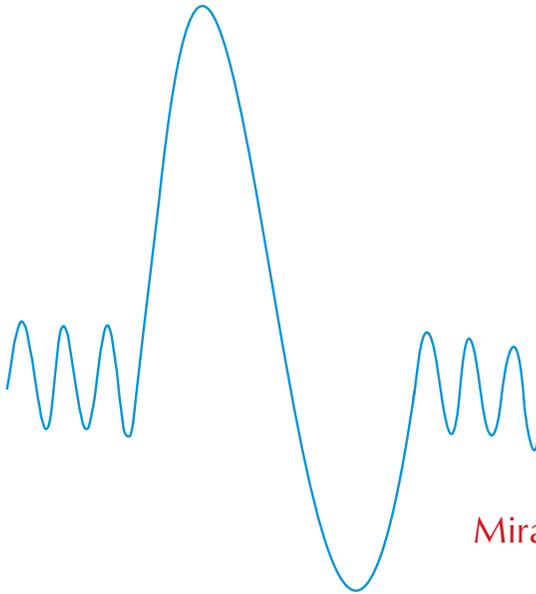


# Die Praktikabilität des BODE-Index bei schwer exazerbierten COPD-Patienten



Mira F. Colzman

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



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2011

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2011

© 2011 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

**Die Praktikabilität des BODE-Index  
bei schwer exazerbierten COPD-Patienten**

**INAUGURALDISSERTATION**

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

vorgelegt von

**Mira Friederike Colsman**

aus Wuppertal

Gießen 2010

Aus der Pneumologischen Klinik Waldhof Elgershausen

Ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. Harald Morr

Gutachter: Prof. Dr. Harald Morr

Gutachter: PD Dr. Jens-Oliver Steiß

Tag der Disputation: 23.03.2011

**Erklärung gemäß der Promotionsordnung**

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten 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.

**Für meinen Bruder Jonas Colsman**

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Definition der COPD .....	1
1.2	Einteilung nach GOLD .....	1
1.3	Pathophysiologie der COPD .....	2
1.4	Die Exazerbation .....	3
1.5	Prognostische Indizes.....	4
1.6	Der BODE-Index.....	6
1.7	Ziele der Arbeit .....	8
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b> .....	<b>9</b>
2.1	<b>Einschluss- Ausschluss- und Abbruchkriterien</b> .....	<b>9</b>
2.1.1	Einschlusskriterien .....	9
2.1.2	Ausschlusskriterien .....	9
2.1.3	Abbruchkriterien .....	10
2.2	<b>Patientenkollektiv</b> .....	<b>10</b>
2.3	<b>Untersuchungszeitraum</b> .....	<b>11</b>
2.4	<b>Messparameter</b> .....	<b>11</b>
2.4.1	Body-Mass-Index.....	11
2.4.2	Einsekundenkapazität.....	12
2.4.3	6-Minuten-Gehtest und Wegstrecke .....	12
2.4.4	Modifizierte MRC-Dyspnoeskala (MMRC-Dyspnoeskala) .....	12
2.4.5	Sauerstoff .....	13
2.4.6	Glukokortikoide .....	13
2.5	<b>Durchführung und zeitlicher Verlauf</b> .....	<b>13</b>
2.6	<b>Statistik</b> .....	<b>15</b>
2.7	<b>Einverständniserklärung</b> .....	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>16</b>

---

<b>3.1</b>	<b>Allgemeine Charakteristika für die Kollektive mit und ohne BODE-Index .....</b>	<b>16</b>
3.1.1	Alter .....	16
3.1.2	Geschlecht .....	17
3.1.3	Krankenhausliegezeit .....	18
3.1.4	Passagere Sauerstofftherapie.....	19
3.1.5	Sauerstofflangzeittherapie.....	21
3.1.6	Glukokortikoide – systemisch und inhalativ .....	21
<b>3.2</b>	<b>Ausschlusskriterien und Korrelationen im Kollektiv ohne BODE-Index .....</b>	<b>24</b>
3.2.1	Ausschlusskriterien .....	24
3.2.2	Alter, passagere und Langzeitsauerstofftherapie .....	25
3.2.3	Liegezeit, passagere und Sauerstofflangzeittherapie .....	27
<b>3.3</b>	<b>Korrelationen im Kollektiv mit BODE-Index .....</b>	<b>28</b>
3.3.1	Liegezeit, passagere und Sauerstofflangzeittherapie .....	28
3.3.2	Der BODE-Index .....	30
3.3.3	Aufnahme-BODE-Index vs. passagere und Sauerstofflangzeittherapie .....	31
3.3.4	BODE-Quartile vs. Steroiddosis bei Aufnahme und Entlassung.....	33
3.3.5	Aufnahme-BODE-Quartile und Liegezeit .....	36
3.3.6	Follow-up Zeit – 6 Monate nach Entlassung .....	36
3.3.6.1	Exazerbationen.....	37
3.3.6.2	Glukokortikoiddosis bei Exazerbation.....	38
3.3.6.3	Aufnahme-BODE-Quartile und Exazerbationsfrequenz.....	39
3.3.6.4	Aufnahme-BODE-Index und Steroiddosis 6 Monate poststationär .....	41
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>45</b>
<b>4.1</b>	<b>Kritische Bewertung des Untersuchungsaufbaus und Verlaufs .....</b>	<b>45</b>
<b>4.2</b>	<b>Gemeinsamkeiten und Unterschiede des Kollektivs mit- und ohne BODE-Index .....</b>	<b>47</b>
4.2.1	Gemeinsamkeiten.....	47
4.2.2	Unterschiede.....	48

---

<b>4.3</b>	<b>Kollektiv ohne BODE-Index .....</b>	<b>50</b>
4.3.1	Komorbiditäten .....	50
4.3.2	Sauerstoff, Alter und Liegezeit .....	51
<b>4.4</b>	<b>Kollektiv mit BODE-Index.....</b>	<b>51</b>
4.4.1	Sauerstoff, Alter und Liegezeit .....	51
4.4.2	BODE-Index unter stationärer Behandlung .....	52
4.4.3	Aufnahme-BODE-Index und Sauerstofftherapie.....	52
4.4.4	Aufnahme-BODE-Index und Glukokortikoide.....	53
4.4.5	Aufnahme-BODE-Index und Liegezeit .....	53
4.4.6	Vergleich mit der Originalstudie.....	53
4.4.7	Follow-up-Zeit – 6 Monate nach Entlassung.....	55
4.4.7.1	BODE-Index und Exazerbationsfrequenz.....	55
4.4.7.2	Therapie, respektive Steroiddosis bei Exazerbation .....	56
4.4.7.3	BODE-Index und Glukokortikoiddosis 6 Monaten poststationär .. .....	57
<b>4.5</b>	<b>Ausblick.....</b>	<b>57</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>Summary.....</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>64</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>72</b>
<b>8.1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>72</b>
<b>8.2</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>73</b>
<b>8.3</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>77</b>
<b>8.4</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>79</b>



## **1 Einleitung**

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) gehört zu den häufigsten Erkrankungen weltweit, deren Mortalität und Morbidität weiter ansteigt. Sie wird laut Schätzungen der WHO im Jahre 2030 die dritthäufigste Todesursache sein (90).

### **1.1 Definition der COPD**

Nach WHO-Definition (62) liegt eine chronische Bronchitis vor, wenn Husten und Auswurf über wenigstens drei Monate in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Jahren bestehen. Das Lungenemphysem wird pathomorphologisch definiert als irreversible Erweiterung und Destruktion der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen (18). Für die COPD charakteristisch ist eine nicht vollständig reversible und progrediente Obstruktion der Atemwege, assoziiert mit einer abnormen Entzündungsreaktion der Lunge durch schädliche inhalative Gase oder Partikel. Meist wird die COPD durch Zigarettenrauch hervorgerufen. Neu in der Definition der „*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*“ (GOLD) ist, dass die COPD keine ausschließliche Lungenerkrankung ist, sondern auch signifikante systemische Auswirkungen und Konsequenzen hat (16).

### **1.2 Einteilung nach GOLD**

Nach den Leitlinien der *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* von 2007 wird die COPD durch den Quotienten aus forcierter Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) und der Vitalkapazität (VC) sowie anhand der postbronchodilatatorischen  $FEV_1$  in vier Schweregrade (leicht, mittel, schwer und sehr schwer) eingeteilt (s. Tabelle 1).

Schweregrad	Kriterien
<b>I (leicht)</b>	$FEV_1 \geq 80\%$ Soll, $FEV_1/VC < 70\%$ mit / ohne Symptomatik (Husten, Auswurf)
<b>II (mittel)</b>	$50\% \text{ Soll} \leq FEV_1 < 80\% \text{ Soll}$ , $FEV_1/VC < 70\%$ mit chronischen Symptomen / ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
<b>III (schwer)</b>	$30\% \text{ Soll} < FEV_1 < 50\% \text{ Soll}$ , $FEV_1/VC < 70\%$ mit chronischen Symptomen / ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
<b>IV (sehr schwer)</b>	$FEV_1 < 30\% \text{ Soll}$ , $FEV_1/VC < 70\%$ oder $FEV_1 < 50\% \text{ Soll}$ plus chronische respiratorische Insuffizienz

**Tabelle 1: Schweregradeinteilung der COPD nach GOLD 2007**

Bei Schweregrad I ist dem Patienten die Einschränkung der Lungenfunktion meist nicht bewusst, Atemnot wird noch nicht bemerkt. Für das Stadium II ist eine Symptomzunahme unter Belastung kennzeichnend, es kommt vor allem zu Dyspnoe. Das Stadium III geht mit einer stärkeren Verminderung der  $FEV_1$  einher, welche jedoch nicht zuverlässig mit dem Ausmaß der Luftnot korreliert. Im Stadium IV, der sehr schweren COPD, beträgt die  $FEV_1 \leq 30\%$  des Solls. Besteht gleichzeitig eine chronische respiratorische Insuffizienz darf die  $FEV_1$  bis zu 50% des Sollwertes erreichen.

### **1.3 Pathophysiologie der COPD**

Pathophysiologisch führt die COPD primär in vier verschiedenen Kompartimenten der Lunge zu strukturellen Veränderungen. Zu diesen zählen die zentralen und peripheren Atemwege, das Lungenparenchym und die pulmonalen Gefäße. Die Veränderungen entstehen durch chronisch-inflammatorische Prozesse (41), ausgelöst vor allem durch die Mediatoren von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und  $CD8^+$  T-Lymphozyten. Genannte Zellen setzen unter anderem Proteasen, Oxidantien und toxische Peptide frei. Zu den wichtigsten zählen Leukotrien B4 (LTB4), Interleukin-8 (IL8) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (49). Weiteren Einfluss auf die Pathogenese der COPD nehmen das Ungleichgewicht im Proteasen-Antiproteasen-System sowie oxidativer Stress.

Daraus resultieren an den großen Atemwegen Hypersekretion von Mukus und Dysfunktion der mukoziliären *Clearance*. An den kleinen Atemwegen entstehen über Bronchiolitis und Fibrose eine Atemflussbehinderung und Hyperinflammation. Am Lungenparenchym wird durch Destruktion und Rarefizierung eine Störung des Gasaustauschs hervorgerufen. Vasokonstriktion und *Remodelling* der Lungengefäße führen zu pulmonalem Hochdruck mit konsekutivem Cor pulmonale (49). Klinisch manifestiert sich die Pathophysiologie durch chronischen Husten, Auswurf und Dyspnoe.

Die Umbauprozesse an der Lunge stehen im Mittelpunkt der Pathogenese. Sekundär kommt es jedoch zu systemischen Veränderungen wie kardiovaskulären Erkrankungen, muskuloskelettalen Manifestationen, und depressiven Symptomen (2). Obwohl von der Inflammation vordergründig die Lunge betroffen ist, sind Entzündungsmarker auch systemisch nachweisbar (2). Das bei COPD-Patienten erhöhte *High Sensitivity C-reactive Protein* (hs-CRP), als Maß der systemischen Inflammation, stellt ein additives Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität dar (74). Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Abnahme der Einsekundenkapazität von 75% auf 65% zu einer Zunahme der kardiovaskulär bedingten Mortalität um 28% führt (4). Schon eine geringe Abnahme der FEV<sub>1</sub> von 109% auf 88% des Solls geht mit einem fünffach erhöhten Risiko für eine kardiovaskulär bedingte Mortalität einher (75). Die muskuloskelettalen Veränderungen, wie Muskelabbau im Rahmen des Verlustes von fettfreier Körpermasse und die erhöhte Osteoporoseneigung, hängen vermutlich ebenfalls mit der systemischen Inflammation sowie mit dem erhöhten Grundumsatz, der Gewebehypoxie, dem Alter und der Immobilität zusammen (87). Eine Studie von *van Manen et al.* zeigte, dass 25% der ambulanten COPD Patienten mit einer FEV<sub>1</sub> < 50% unter Depressionen leiden (84).

#### **1.4 Die Exazerbation**

Die Definitionen einer Exazerbation sind sehr unterschiedlich. In manchen Publikationen wird bereits eine Verschlechterung der Dyspnoe und des Hustens, welche über die täglichen Schwankungen hinausgehen, als Exazerbation gewertet (16). In anderen Arbeiten wird die Notwendigkeit einer Notarztbehandlung als Kriterium der Exazerbation gefordert. Nach den Leitlinien der Deutschen

Atemwegsliga (85) liegt eine Exazerbation vor, wenn es akut zu einer Verschlechterung der Dyspnoe, des Hustens und/oder des Auswurfs kommt, welche über die alltäglichen Schwankungen hinaus geht und eine Änderung der Medikation erforderlich macht. Eine Exazerbation ist ein Indiz für die Progression der Erkrankung; häufige Exazerbationen gehen mit einer Verminderung der FEV<sub>1</sub> und der Lebensqualität einher (22).

### **1.5 Prognostische Indizes**

Um die COPD zu diagnostizieren, sie im Verlauf zu beurteilen und den Therapieerfolg messen zu können, werden objektive und subjektive Parameter herangezogen.

Zu diesen Parametern zählen klinisch praktikable wie der Lungenfunktionstest, *Dyspnoe-Scores* und Belastungstests sowie die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der *Body-Mass-Index*. Zu den noch studienorientierten Parametern gehören Messungen von Markern der chronischen Inflammation wie die Analyse von IL-8 und Zählung der CD8<sup>+</sup> Lymphozyten in Schleimhautbiopsien, Beurteilung der Zelldifferenzierung im gewonnenen bronchoalveolären Lavageaspirat (BAL-Aspirat) und Bestimmung der zirkulierenden inflammatorischen Marker wie z.B. TNF- $\alpha$ , seiner löslichen Rezeptoren, IL-6 und CRP. Des Weiteren werden 8-Isoprostan und Leukotrien B4 im Atemkondensat untersucht (49).

Aktuell basiert die Diagnose der COPD neben den Angaben von charakteristischen Symptomen und dem Vorliegen von Risikofaktoren auf dem lungenfunktionsanalytischen Nachweis einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion. Als Marker einer Obstruktion gelten die Einsekundenkapazität, die inspiratorische Vitalkapazität und der Quotient FEV<sub>1</sub>/VC. Definitionsgemäß liegt eine Obstruktion vor, wenn der Quotient FEV<sub>1</sub>/VC < 70% ist, dies gilt unabhängig von Alter und Geschlecht. Die nach Inhalation von Bronchodilatoren bestimmte FEV<sub>1</sub> gilt ferner als Prädiktor der Langzeitprognose (12, 83).

Zum Nachweis der dynamischen Überblähung der Lunge wird die inspiratorische Kapazität (IC) herangezogen. Diese korreliert ebenfalls sehr gut mit dem

subjektiven Dyspnoeempfinden des Patienten, seiner Belastungsfähigkeit und folglich mit der krankheitsbezogenen Lebensqualität (49).

Abgesehen von der IC ist die Korrelation der Lungenfunktionsparameter mit dem subjektiven Krankheitsgefühl, dem Husten und der Luftnot bei der COPD schwach. Für die Erfassung des Dyspnoeempfindens werden die Borg-Skala und die modifizierte *Medical-Research-Council Dyspnoe-Skala* (MMRC-Dyspnoe-Skala) verwendet. Die schon seit 1977 in Deutschland eingesetzte Borg-Skala ist eine 10-Punkte Skala, in Worten ausgedrückt von sehr sehr leicht bis sehr sehr schwer reichend. Der Patient wird angewiesen, sein Dyspnoeempfinden anhand der Skala einzuordnen. Eine Änderung von einem Punkt auf der Skala wird als klinisch relevant angesehen (9). Die MMRC-Dyspnoe Skala ist eine 5-Punkte Skala und beschreibt verschiedene Stadien der Atemnot anhand von Alltagsbeispielen wie Gehen auf ebener Strecke und An- und Auskleiden. Aufgrund der gröberen Einteilung der MMRC-Dyspnoe Skala ist sie weniger sensitiv für kleine Veränderungen als die Borg-Skala, trotzdem korreliert sie gut mit dem Schweregrad der Erkrankung (44).

Ein objektiver Parameter zur Messung der Belastung des Patienten ergibt sich aus dem weitverbreiteten 6-Minuten-Gehtest. Gemessen wird die Gehstrecke in Metern, die der Patient in exakt 6 Minuten auf ebener Strecke zurücklegt. Ein Zuwachs von 50-80m als Folge einer Therapiemaßnahme gilt als signifikant (61). Nach einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2010 ist schon ein Zuwachs von 25m klinisch bedeutsam (33).

Neben den oben beschriebenen Messmethoden wird als Verlaufs- und Therapiekontrolle die krankheitsbezogene Lebensqualität erfasst. Im klinischen Alltag haben sich zwei Fragebögen durchgesetzt: der *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) und der *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ) (30, 39). Der SGRQ fragt über eine Skala von 0 (gesund) bis 100 (schwer krank) drei Komponenten ab: Krankheitssymptome, körperliche Aktivität und Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität. Eine Änderung von 4 Punkten ist klinisch relevant. Beim CRQ werden vier Grundkategorien: Luftnot, Erschöpfung, emotionaler Zustand und Bewältigung erfasst. Die Beurteilung erfolgt auf einer 7-Punkte Skala; je höher die Punktzahl, desto höher die Lebensqualität. Beim CRQ gilt ein Punkteunterschied von 0,5 als aussagekräftig.

Der *Body-Mass-Index* ist vor allem bei schwer erkrankten Patienten ein Prädiktor der Mortalität, da er mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung durch Verlust von fettfreier Körpermasse abfällt (69, 91).

### 1.6 Der BODE-Index

Die bisher beschriebenen Methoden zur Erfassung des Schweregrades und zur Verlaufskontrolle der COPD werden der Komplexität, der klinischen Symptomatologie, den subjektiven und objektiven Folgen für jeden einzelnen Patienten sowie der Aussagekraft als Marker einer erfolgreichen Therapie der Erkrankung nicht gerecht. Keine dieser einzelnen Methoden vermag es, die COPD als Systemerkrankung zu begreifen. Aus diesem Grund haben *Celli et al.* in einer prospektiven klinischen Studie mit 207 Patienten im Jahre 2004 den BODE-Index entwickelt. Er setzt sich zusammen aus dem *Body-Mass-Index* (BMI), der Obstruktion der Atemwege gemessen an der FEV<sub>1</sub>, dem Dyspnoegrad nach der modifizierten MRC-Skala und der *Exercise capacity* gemessen am 6-Min-Gehtest (17) (s. Tabelle 2). Den einzelnen erhobenen Parametern wird ein Zahlenwert zwischen 0 und 3 zugeordnet, für den BMI können 0 Punkte oder 1 Punkt vergeben werden. Addiert ergeben diese Zahlenwerte einen Gesamtwert zwischen 0 und 10, den BODE-Index. Der BODE-Index korreliert mit der Gesamtmortalität sowie mit der COPD-bedingten Mortalität besser als die FEV<sub>1</sub> allein (17).

Parameter	Punkte auf der BODE-Skala			
	0	1	2	3
FEV <sub>1</sub> [% Soll]	≥65	50-64	36-49	≤35
6-Min-Gehtest [m]	>350	250-349	150-249	≤149
MMRC-Dyspnoeskala	0-1	2	3	4
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	>21	<21		

Tabelle 2 BODE-Index (17)

In einer Folgestudie im Jahre 2005 konnten *Ong et al.* nachweisen, dass der BODE-Index nicht nur eine Aussage über die Mortalität trifft, sondern auch als Prädiktor für Krankenhausaufenthalte geeignet ist (54). 2008 untersuchten

*Medinas-Amorós et al.* die Korrelation zwischen BODE-Index und Lebensqualität und konnten beweisen, dass ein schlechterer BODE-Index ebenfalls eine Verschlechterung im SGRQ bedeutet (47).

Der BODE-Index scheint dem Anspruch, die COPD als Systemerkrankung zu verstehen und das subjektive Empfinden des Patienten widerzuspiegeln, somit eher gerecht zu werden.

### **1.7 Ziele der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit dient dem Ziel, die Praktikabilität des BODE-Index an schwer exazerbierten COPD-Patienten in einem Akutkrankenhaus zu evaluieren, da der BODE-Index bisher nur an klinisch stabilen Patienten untersucht wurde.

In der prospektiven klinischen Studie sollen ferner die Korrelation zwischen BODE-Index und der Liegezeit und zwischen BODE-Index und der passageren, sowie der Sauerstofflangzeittherapie untersucht werden. Von Interesse ist ebenfalls der Zusammenhang zwischen BODE-Index und inhalativen sowie systemischen Steroiden. Schließlich soll geklärt werden, ob der BODE-Index mit der Exazerbationsfrequenz innerhalb von sechs Monaten nach Entlassung des Patienten korreliert.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 *Einschluss- Ausschluss- und Abbruchkriterien*

#### 2.1.1 **Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, unabhängig von Alter und Geschlecht, die aufgrund einer exazerbierten COPD stationär in die Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen aufgenommen werden mussten. Die Definition der Exazerbation richtete sich nach den Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga, d. h. eine Exazerbation bedeutete eine akute Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptome (Husten, Auswurf und Dyspnoe), die eine Änderung der Medikation erforderlich machte (85).

#### 2.1.2 **Ausschlusskriterien**

Die Ausschlusskriterien orientierten sich an der Originalstudie von *Celli et al.*, in der der BODE-Index entwickelt wurde. Die Ausschlusskriterien waren:

- Unfähigkeit den Lungenfunktionstest durchzuführen
- Unfähigkeit den 6-Min-Gehtest absolvieren zu können
- ein stattgehabter Myokardinfarkt innerhalb von vier Monaten vor Studienbeginn, instabile Angina pectoris während der Studie oder eine Herzinsuffizienz, aufgrund derer der 6-Min-Gehtest oder die Lungenfunktion nicht durchgeführt werden konnte
- inkonstante Sauerstoffapplikation in den sechs Monaten vor Studienbeginn
- eine Komorbidität, welche wahrscheinlich innerhalb von drei Jahren zum Tode führt, wie z.B. ein Tumor mit geringer Überlebenschance

Lediglich an zwei Stellen wichen unsere Ausschlusskriterien von denen *Cellis* ab:

1. *Celli* schloss Patienten mit einer Herzinsuffizienz von NYHA (*New York Heart Association*) III und IV aus. In der vorliegenden Studie führte eine Herzinsuffizienz nur zum Ausschluss, wenn aufgrund dieser die Durchführung des

6-Min-Gehtests und/oder der Lungenfunktion beeinträchtigt oder nicht möglich war, unabhängig vom NYHA-Grad.

2. *Celli* schloss alle Patienten mit Asthma bronchiale, definiert als Anstieg der FEV<sub>1</sub> um mehr als 15% über den Ausgangswert oder 200ml nach Gabe eines Bronchodilatators aus (17). In der gegenwärtigen Studie wurde Asthma bronchiale nicht als Ausschlusskriterium gewertet, da es zum einen schwierig ist diagnostisch eine asthmatische Krankheit sicher von einer COPD zu trennen und zum anderen, weil langjähriges Asthma konsekutiv zu einer COPD führen kann (60, 73).

### **2.1.3 Abbruchkriterien**

Fühlte sich der Patient während des Lungenfunktions- oder des Gehtests nicht in der Lage, die Untersuchung fortzuführen, wurde diese abgebrochen.

## **2.2 Patientenkollektiv**

Insgesamt wurden 218 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle litten zum Zeitpunkt der Aufnahme unter einer exazerbierten COPD. Aus diesen 218 Patienten wurden zwei Kollektive gebildet.

Das erste Kollektiv bestand aus Patienten, die so schwergradig an der COPD erkrankt waren, dass sie den 6-Min-Gehtest, die Lungenfunktion oder beides nicht durchführen konnten, d. h., dass der BODE-Index nicht erhoben werden konnte oder es kamen zusätzliche, oben beschriebene Ausschlusskriterien zum Tragen. Dieses Kollektiv wird im Folgenden als das „Kollektiv ohne BODE-Index“ bezeichnet.

Das zweite Kollektiv wurde aus Patienten gebildet, die alle Untersuchungen durchlaufen konnten. Dieses Kollektiv wird als das „Kollektiv mit BODE-Index“ beschrieben. Aufgrund von zuletzt unvollständiger Datenlage schieden aus diesem Kollektiv 37 Patienten aus. Bei 42 Patienten lagen alle Daten vollständig vor. In Tabelle 3 sind die anthropometrischen Daten beider Kollektive dargestellt.

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>Kollektiv ohne BODE-Index</b>	<b>Kollektiv mit BODE-Index</b>
<b>Anzahl</b>	181	139	42
<b>Durchschnittsalter [J] ± Standardabweichung</b>	69,5 ± 9,4	69,8 ± 9,7	68,6 ± 8,4
♂	122 (67,4%)	95 (68,3%)	27 (64,3%)
♀	59 (32,6%)	44 (31,7%)	15 (35,7%)

**Tabelle 3: Anthropometrische Merkmale beider Kollektive**

### **2.3 Untersuchungszeitraum**

Der Untersuchungszeitraum betrug genau ein Jahr und umfasste den Zeitraum März 2007 bis Ende Februar 2008. Es wurde ein volles Jahr gewählt, da die Häufigkeit der Exazerbationen bei COPD-Patienten saisonalen Schwankungen unterliegt. Abhängig vom Klima und viralen Epidemien können in den Wintermonaten und in Zeiten hoher Pollenbelastung Exazerbationsspitzen verzeichnet werden (11, 35).

Die Follow-up Zeit wurde auf 6 Monate festgelegt. Nach dieser Zeit wurde der jeweilige Hausarzt kontaktiert. Mit Hilfe eines Fragebogens wurden die aktuelle Glukokortikoidtherapie und eventuelle Änderungen dieser sowie stattgehabte Exazerbationen ermittelt (das Anschreiben an den Hausarzt und der Fragebogen befinden sich im Anhang).

### **2.4 Messparameter**

#### **2.4.1 Body-Mass-Index**

Der BMI setzt das Körpergewicht in Relation zur Körpergröße. Er berechnet sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat. Am Tag der Aufnahme oder am darauf folgenden Tag wurden die Patienten in Unterwäsche bekleidet auf einer Sitzwaage (Soehnle S20, Leifheit AG, Nassau, Deutschland) gewogen. Die Körpergröße wurde an einem Wandmessstab gemessen. Aus diesen Daten wurde der BMI nach oben genannter Formel berechnet.

### 2.4.2 Einsekundenkapazität

Die Einsekundenkapazität bezeichnet das maximale Ausatemvolumen innerhalb von einer Sekunde. Bei der Untersuchung wurde die FEV<sub>1</sub> mit dem Lungenfunktionsgerät (Bodyscope, Ganshorn Medizin Electronic, Niederlauer, Deutschland) gemessen. Gewertet wurde die größte Einsekundenkapazität [% Soll] nach dreimaliger, forcierter Expiration ohne vorangegangene Broncholyse.

### 2.4.3 6-Minuten-Gehtest und Wegstrecke

Der 6-Min-Gehtest wurde im Stationsflur der Klinik Waldhof Elgershausen durchgeführt. Die abgemessene Strecke war 60m lang und eben.

Die Ermittlung der Wegstrecke erfolgte durch den Untersucher. Gemessen wurde die Distanz in Metern, welche der Patient in exakt 6 Minuten zurücklegte. Vorher wurde der Patient angewiesen, in dem für ihn gewohnten Tempo zu gehen (3).

### 2.4.4 Modifizierte MRC-Dyspnoeskala (MMRC-Dyspnoeskala)

Alle Patienten des Kollektivs mit BODE-Index wurden angewiesen, in folgendem Fragebogen Zutreffendes anzukreuzen (s.Tabelle 4). (Die MMRC-Dyspnoeskala wurde aus dem Englischen übersetzt. Das Original befindet sich im Anhang).

Punkte	Grad der Atemlosigkeit
0	Nur bei anstrengenden Tätigkeiten wie z.B. Sport
1	Ich werde kurzatmig, wenn ich eilig einen Hügel hinauf laufe
2	Ich muss aufgrund meiner Luftnot langsamer laufen als Personen gleichen Alters oder muss Atempausen einlegen, wenn ich in meinem Tempo laufe
3	Ich muss nach ca. 90m anhalten um Luft zu holen oder nach ein paar Minuten bei konstanter Geschwindigkeit
4	Meine Luftnot ist zu groß um das Haus zu verlassen oder ich bekomme Luftnot beim An- oder Ausziehen.

Tabelle 4: Modifizierte MRC-Dyspnoeskala

### **2.4.5 Sauerstoff**

Bei all jenen Patienten, die Sauerstoff (O<sub>2</sub>) benötigten, wurde dieser in Litern pro Minute kontinuierlich appliziert. Die Patienten erhielten O<sub>2</sub> über den Sauerstoffanschluss im Patientenzimmer oder über eine mobile Sauerstoffquelle.

### **2.4.6 Glukokortikoide**

Bei jedem Patienten wurde bei Aufnahme und Entlassung die verordnete systemische Glukokortikoiddosierung in mg/d festgehalten. Dabei handelte es sich um Prednison oder Prednisolon. Inhalative Glukokortikoide wurden aufgrund der Vielzahl verschiedener Wirkstoffe und Inhaliersysteme nur qualitativ erfasst.

## ***2.5 Durchführung und zeitlicher Verlauf***

Bei allen Patienten wurde an zwei Zeitpunkten – am Tag der Aufnahme oder dem darauf folgenden Tag (Zeitpunkt 1) und am Tag der Entlassung oder dem vorangegangenen Tag (Zeitpunkt 2) – die Datenerhebung nach folgendem Schema (s. Diagramm 1) durchgeführt. Falls der Patient zu einem der Zeitpunkte Sauerstoff verordnet bekommen hatte, wurde die genaue Indikationsstellung folgendermaßen berücksichtigt. Es wurde differenziert zwischen Sauerstoffinsufflation nur am Tag, nur zur Nacht, nur bei Belastung oder Sauerstofflangzeittherapie (Sauerstoffinsufflation  $\geq$  16 Stunden pro Tag, also mindestens nachts und in Ruhe). Die Glukokortikoidtherapie wurde unterteilt in systemische oder inhalative Steroidgabe bei Aufnahme und Entlassung. Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte an jedem Wochentag.

Sechs Monate nach dem Krankenhausaufenthalt der Patienten des Kollektivs mit BODE-Index wurde der jeweilige Hausarzt mit der Bitte angeschrieben, einen kurzen Fragebogen auszufüllen. Durch diesen Fragebogen sollten inhalative und systemische Glukokortikoiddosis sechs Monate poststationär sowie Anzahl und Datum stattgehabter Exazerbationen ermittelt werden. Des Weiteren wurde nach einer etwaigen Änderung der Glukokortikoiddosis zum Zeitpunkt der Exazerbation gefragt. Anschreiben sowie Fragebogen befinden sich im Anhang. Auf der folgenden Seite ist der zeitliche Ablauf der Studie schematisch dargestellt.

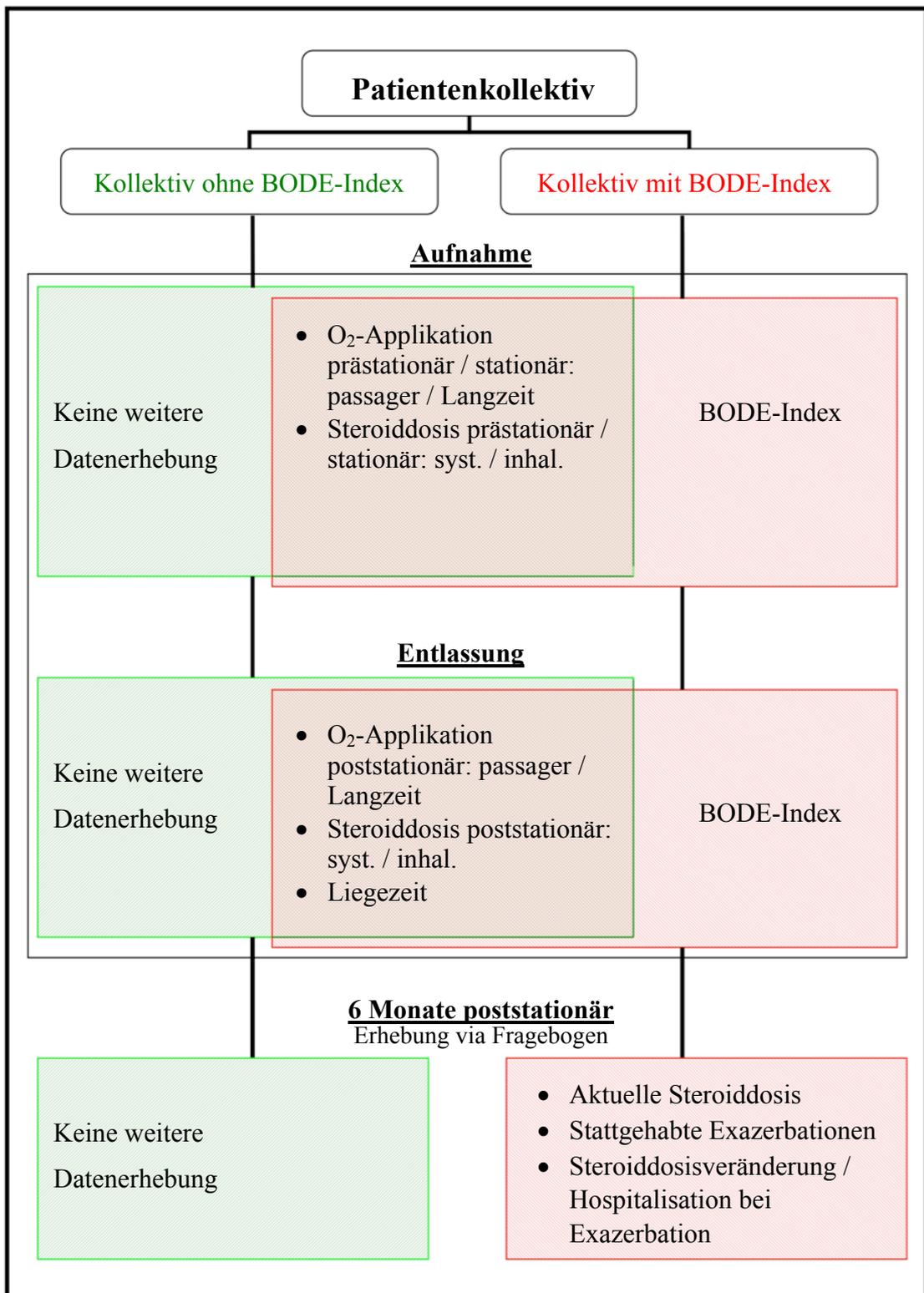


Diagramm 1: Durchführung und zeitlicher Verlauf der Studie

## 2.6 Statistik

Die Datenerfassung erfolgte mit Microsoft Excel, die statistischen Berechnungen und die graphische Darstellung mit SPSS Version 12.0.

Für normalverteilte Daten wurden das arithmetische Mittel und die Standardabweichung berechnet. Der Vergleich von Mittelwerten der Kollektive erfolgte mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Bei nicht normal verteilten Werten wurden Median, Minimum, Maximum und das *Interquartile range* (IQR) 25 und 75 bestimmt. Hierbei erfolgte der Vergleich der Kollektive durch den Mann-Whitney-U-Test.

Normalverteilungen wurden mittels Kolmogorov-Smirnov Test berechnet.

Kriterium für die Annahme oder Ablehnung der jeweiligen Nullhypothese war die berechnete Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art „p“, wobei  $p \leq 0,05$  als signifikant galt. Die Datenanalyse hatte explorativen Charakter.

Die Überprüfung der aufgestellten Nullhypothesen:

- es besteht keine Korrelation zwischen dem Aufnahme-BODE-Index und der Sauerstoffpflichtigkeit
- es besteht keine Korrelation zwischen dem Aufnahme-BODE-Index und der Glukokortikoiddosis bei Exazerbation sowie 6 Monate poststationär
- es besteht keine Korrelation zwischen dem Aufnahme-BODE-Index und der Liegezeit
- es besteht keine Korrelation zwischen dem Aufnahme-BODE-Index und der Exazerbationshäufigkeit innerhalb von 6 Monaten nach Entlassung

erfolgte mit Hilfe des Korrelationstests nach Spearman und anhand des  $\chi^2$ -Tests für Kontingenztafeln. Zusammenhänge kategorialer Merkmale wurden ebenfalls anhand des  $\chi^2$ -Testes beurteilt und durch Kontingenztafeln dargestellt (88).

## 2.7 Einverständniserklärung

Alle Patienten wurden über die Studie sowie ihre Ziele informiert, alle Patienten haben ihr Einverständnis zur Teilnahme erklärt.

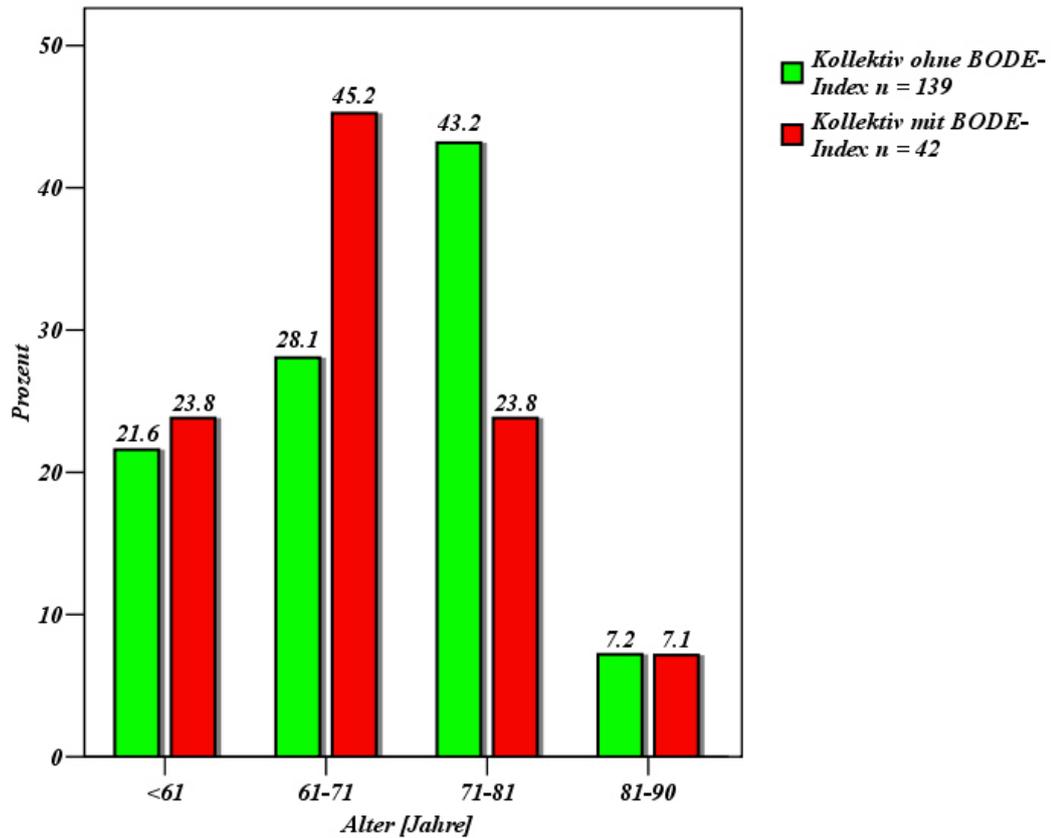
### 3 Ergebnisse

#### 3.1 *Allgemeine Charakteristika für die Kollektive mit und ohne BODE-Index*

##### 3.1.1 Alter

Der Altersdurchschnitt lag im Kollektiv ohne BODE-Index (n=139) bei  $69,8 \pm 9,7$  Jahre, im Kollektiv mit BODE-Index (n=42) bei  $68,6 \pm 8,4$  Jahre. Statistisch war kein signifikanter Unterschied des Durchschnittsalters erkennbar ( $p = 0,46$ ; t-test für unabhängige Stichproben).

Das Diagramm 2 zeigt die Einteilung in Altersklassen (<61, 61-71, 71-81 und 81-90 Jahre). In den Altersklassen <61 und 81-90 Jahre zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven, aber in den Altersklassen 61-71, sowie 71-81 Jahre. In der jüngeren Altersklasse (61-71 Jahre) lagen 45,2% der Patienten mit BODE-Index und nur 28,1% der Patienten ohne BODE-Index. D. h. in der jüngeren Altersklasse (61-71 Jahre) fanden sich 17,1% mehr Patienten mit BODE-Index als ohne BODE-Index. In der älteren Altersklasse (71-81 Jahre) lagen nur 23,8% der Patienten mit BODE-Index aber 43,2% der Patienten ohne BODE-Index ( $p = 0,13$ ;  $\chi^2$ -Test nach Pearson).



**Diagramm 2: Altersverteilung im Kollektivvergleich.** Die Zahlenwerte auf den Balken entsprechen den Prozentpunkten des jeweiligen Kollektivs.

### 3.1.2 Geschlecht

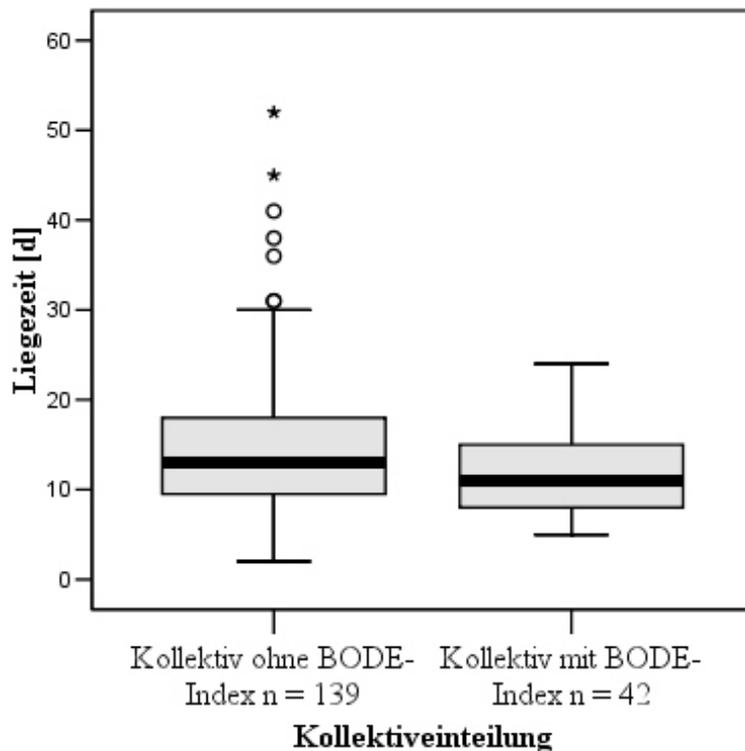
Die Tabelle 5 zeigt die Geschlechterverteilung beider Kollektive. Vergleichend betrachtet fanden sich in beiden Gruppen deutlich mehr Männer als Frauen.

Geschlecht	Kollektiv ohne BODE-Index	Kollektiv mit BODE-Index
♂	95 (68,3%)	27 (64,3%)
♀	44 (31,7%)	15 (35,7%)

**Tabelle 5: Geschlechterverteilung beider Kollektive**

### 3.1.3 Krankenhausliegezeit

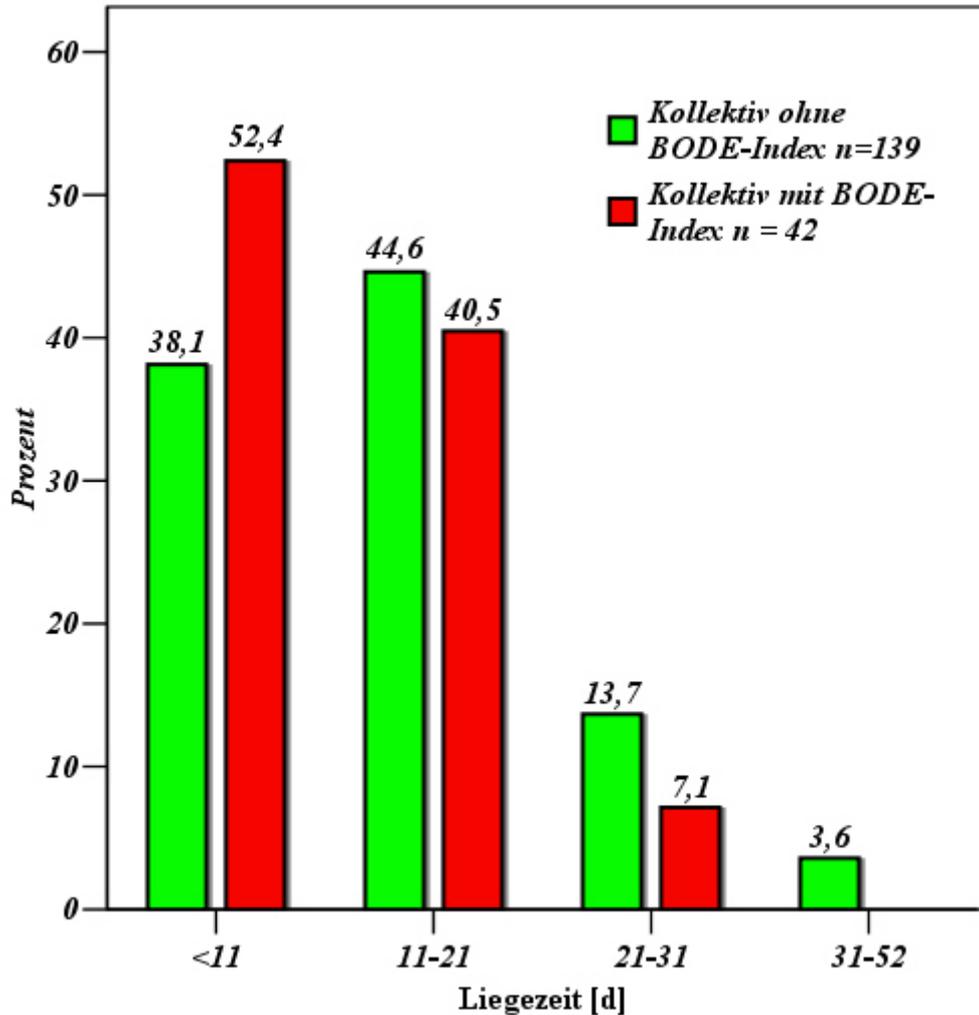
Der Median für die Liegezeit betrug im Kollektiv ohne BODE-Index 13 Tage (min. 2, max. 52 Tage), für das Kollektiv mit BODE-Index 11 Tage (min. 5, max. 24 Tage) (s. Diagramm 3). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p = 0,048$ ; Mann-Whitney-U-Test).



**Diagramm 3: Liegezeit im Kollektivvergleich.** Box = 25-75 Perzentile, Antennen = Bereich ohne Ausreißer, — = Median, ○ = milde Ausreißer (Werte, die mehr als 1,5 Box-Längen von der 25. bzw. 75. Perzentile entfernt liegen), \* = extreme Ausreißer (Werte, die mehr als 3 Box-Längen von der 25., bzw. 75. Perzentile entfernt liegen)

In dem Diagramm 4 wurde die Liegezeit in Gruppen (<11, 11-21, 21-31, 31-53 Tage) abgebildet. Im Kollektiv mit BODE-Index waren 92,9% der Patienten kürzer als 21 Tage und 52,4% kürzer als 11 Tage in stationärer Behandlung. Es gab keinen Patienten, der länger als 31 Tage in der Klinik verblieb. Im Kollektiv ohne BODE-Index waren 82,7% der Patienten kürzer als 21 Tage und nur 38,1% kürzer als 11 Tage im Krankenhaus (14,3% weniger als im Kollektiv mit BODE-

Index). 3,6% der Patienten waren sogar länger als 31 Tage in stationärer Behandlung.

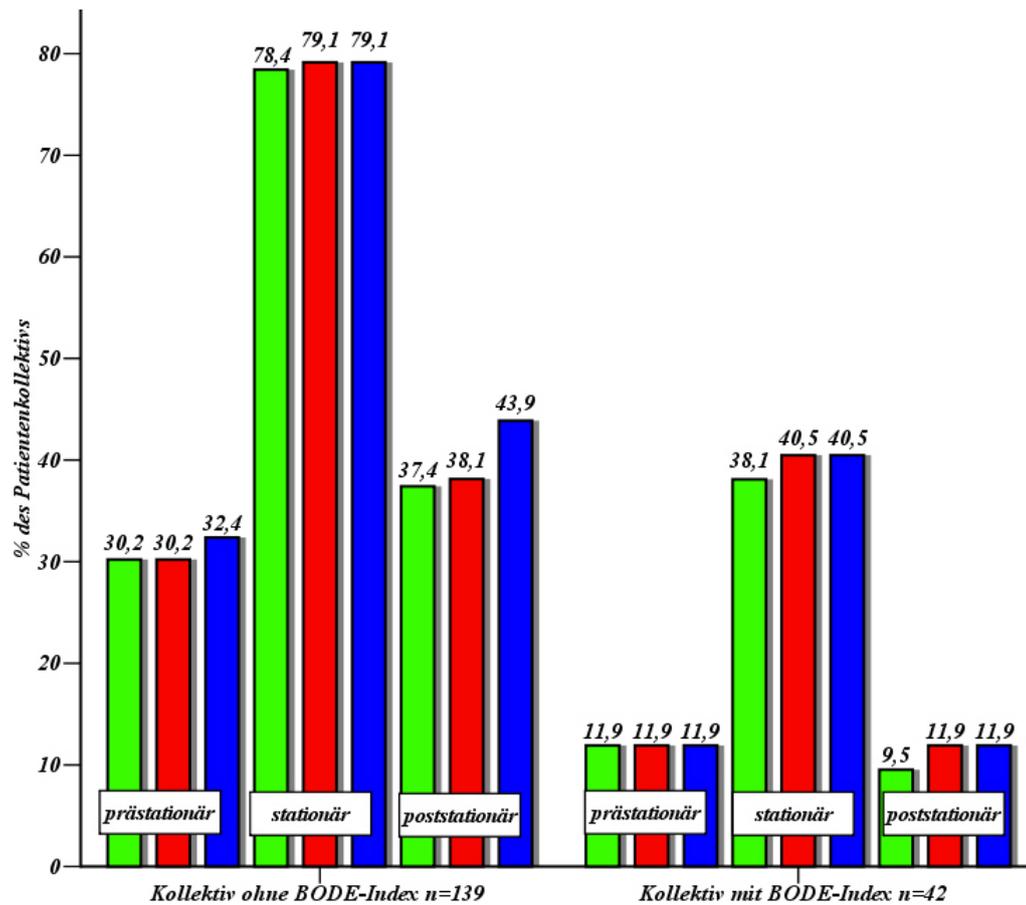


**Diagramm 4: Liegezeit im Kollektivvergleich.** Die Zahlenwerte auf den Balken entsprechen den Prozentpunkten des jeweiligen Kollektivs.

### 3.1.4 Passagere Sauerstofftherapie

Bei der Anzahl der Sauerstoffverordnungen ließ sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Kollektiven feststellen. Für alle Indikationsstellungen der Sauerstoffinsufflation (prästationär, stationär und nach Entlassung) erhielten in der Gruppe ohne BODE-Index mehr Patienten Sauerstoff als in dem Kollektiv mit BODE-Index (s. Diagramm 5). Für die Indikationsstellung prästationär ist der

Unterschied statistisch signifikant ( $p \leq 0,05$ ; Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson). Für die Indikationsstellungen stationär und poststationär lässt sich statistisch mit  $p \leq 0,005$  (Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson) ein hoch signifikanter Unterschied berechnen. Da die Patienten z.B. nachts und in Ruhe oder nachts und bei Belastung Sauerstoff erhielten waren Mehrfachnennungen möglich.

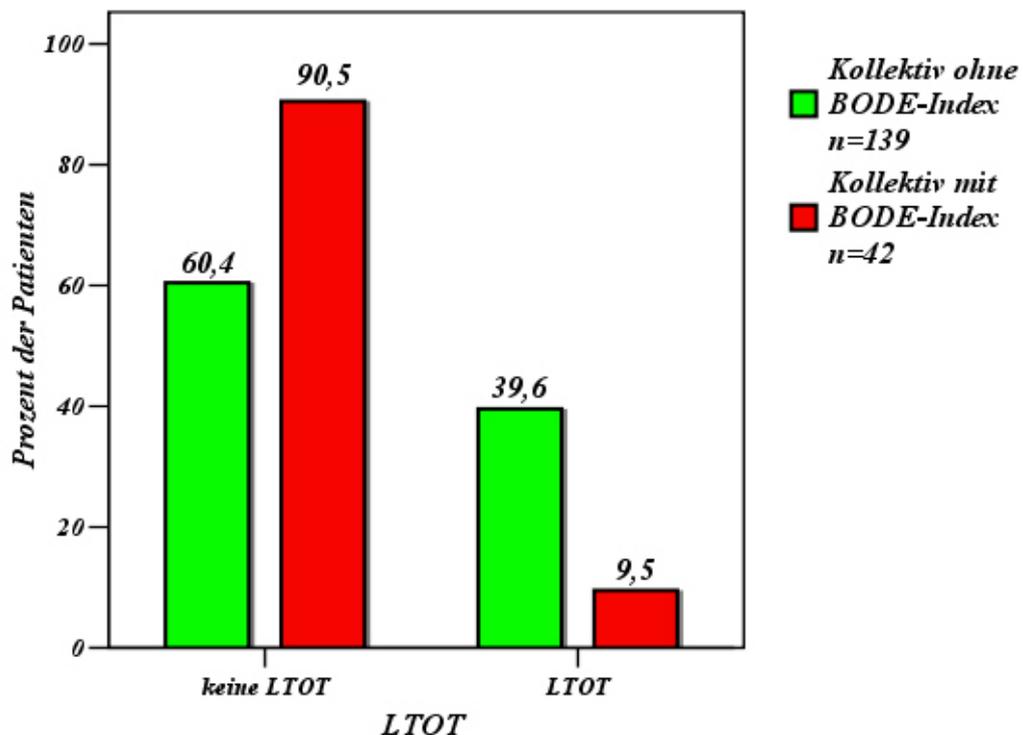


**Diagramm 5: Sauerstoffapplikation unterteilt nach Indikationsstellung im Kollektivvergleich**  
 grün = O<sub>2</sub>-Applikation in Ruhe, rot = O<sub>2</sub>-Applikation bei Belastung, blau = O<sub>2</sub>-Applikation nachts.  
 Die Zahlenwerte auf den Balken entsprechen den Prozentpunkten. Mehrfachnennungen waren möglich.

Insgesamt erhielten in dem Kollektiv ohne BODE-Index 81,3% (113 Patienten), im Kollektiv mit BODE-Index hingegen nur 45,2% (19 Patienten) der Patienten Sauerstoff ( $p \leq 0,0005$ ; Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson).

### 3.1.5 Sauerstofflangzeittherapie

Die Sauerstofflangzeittherapie (LTOT) wird definiert als Sauerstoffinsufflation über mindestens 16 Stunden pro Tag; folglich erhielten Patienten eine LTOT, die mindestens in Ruhe und nachts Sauerstoff benötigten. Das Diagramm 6 nimmt ausschließlich Bezug auf die poststationäre Sauerstoffverordnung. Im Kollektiv ohne BODE-Index erhielten 39,6% der Patienten nach Entlassung eine LTOT. Im Kollektiv mit BODE-Index waren es nur 9,5%. Auch hier ist der Unterschied zwischen beiden Kollektiven hoch signifikant ( $p \leq 0,0005$ ;  $\chi^2$ -Test nach Pearson).



**Diagramm 6: Indikation zur Sauerstofflangzeittherapie nach Entlassung im Kollektivvergleich.** Die Zahlenwerte auf den Balken entsprechen den Prozentpunkten des jeweiligen Kollektivs.

### 3.1.6 Glukokortikoide – systemisch und inhalativ

In der Tabelle 6 ist die systemische Glukokortikoiddosis bei Aufnahme und Entlassung im Kollektivvergleich dargestellt. Angegeben wurden Median,

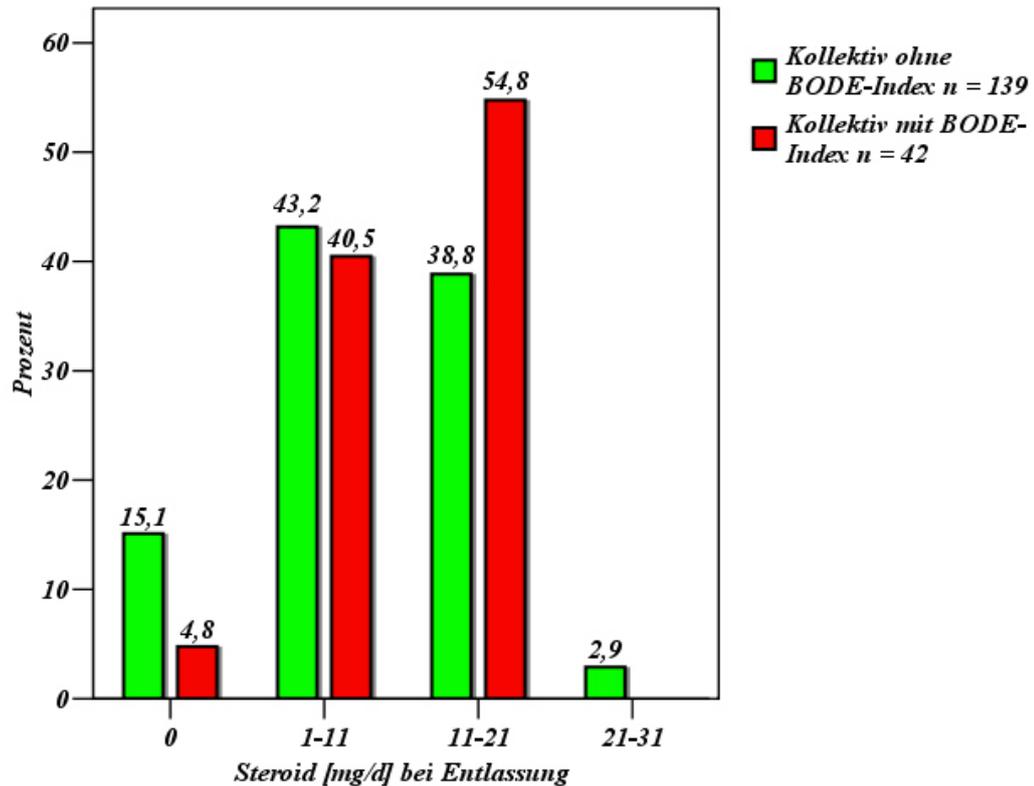
*Interquartile range* (IQR) sowie Minimum und Maximum. Bei Aufnahme war statistisch kein Unterschied zwischen den Kollektiven belegbar ( $p = 0,85$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Bei Entlassung benötigten die Patienten mit BODE-Index tendenziell mehr Steroide (der Median lag 5mg/d höher), jedoch erreichte diese Differenz kein Signifikanzniveau ( $p = 0,06$ ; Mann-Whitney-U-Test).

<b>Systemische Steroide [mg/d]</b>	<b>ohne BODE-Index (n = 139) Median (IQR 25-75) [Min. ; Max.]</b>	<b>mit BODE-Index (n = 42) Median (IQR 25-75) [Min. ; Max.]</b>	<b>p*</b>
<b>bei Aufnahme</b>	30,0 (20-30) [0 ; 60]	30,0 (23,8-30) [0 ; 60]	0,85
<b>bei Entlassung</b>	10,0 (5-15) [0 ; 30]	15,0 (10-18,1) [0 ; 20]	0,06

**Tabelle 6: systemische Glukokortikoiddosis bei Aufnahme und Entlassung im Kollektivvergleich** \* = Mann-Whitney-U-Test

Das Diagramm 7 zeigt die Steroidverordnung bei Entlassung, eingeteilt in Gruppen (<11mg/d, 11-21mg/d und 21-31mg/d), im Kollektivvergleich. Obwohl die Patienten mit BODE-Index im Median eine höhere Glukokortikoiddosis bei Entlassung erhielten, gab es keinen Patienten in diesem Kollektiv, bei dem insgesamt mehr als 20mg/d verordnet wurde. Somit lag die Maximaldosis im Kollektiv ohne BODE-Index 10mg/d höher als im Kollektiv mit BODE-Index. Kein Patient beider Kollektive erhielt mehr als 31mg/d bei Entlassung.



**Diagramm 7: Systemische Steroide bei Entlassung im Kollektivvergleich.** Die Zahlenwerte auf den Balken entsprechen den Prozentpunkten des jeweiligen Kollektivs.

Neben der systemischen Glukokortikoiddosis wurde untersucht, ob in beiden Kollektiven bei gleich vielen Patienten die Indikation zur Gabe von inhalativen Steroiden bestand. Die Tabelle 7 zeigt, dass keine Differenz zwischen den Kollektiven nachweisbar war.

Inhalative Steroide	ohne BODE-Index (n = 139)	mit BODE-Index (n = 42)	p*
Aufnahme	25 (18%)	7 (16,7%)	0,84
Entlassung	16 (11,5%)	4 (9,5%)	0,72

**Tabelle 7: Inhalative Steroide bei Aufnahme und Entlassung im Kollektivvergleich** \* = Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson

## 3.2 *Ausschlusskriterien und Korrelationen im Kollektiv ohne BODE-Index*

### 3.2.1 **Ausschlusskriterien**

Das Kollektiv ohne BODE-Index ist dadurch definiert, dass aufgrund von mindestens einem der in Tabelle 8 aufgeführten Ausschlusskriterien der BODE-Index nicht erhoben werden konnte.

<b>Ausschlusskriterium</b>	<b>Patienten [n]</b>	<b>Patienten [%]</b>
<b>Unfähigkeit den 6-Min-Gehtest durchzuführen</b>	118	84,9 %
○ aufgrund von Allgemeinbefinden, Dyspnoe, muskulärer Schwäche	111	79,9 %
○ aufgrund von Erkrankungen der Beine	7	5,0 %
<b>Lungenfunktion nicht durchführbar</b>	89	64 %
<b>Kardiale Symptomatik</b>	23	16,5 %
<b>Inkonstante O<sub>2</sub>-Applikation in den 6 Monaten vor Studienbeginn</b>	7	5 %
<b>Komorbidität, welche innerhalb von drei Jahren zum Tod führt</b>	1	0,7 %

**Tabelle 8:** Verteilung der Ausschlusskriterien im Kollektiv ohne BODE-Index. Mehrfachnennungen waren möglich.

Bei 79,9% der Patienten war die COPD so stark ausgeprägt, dass diese Patienten den 6-Min-Gehtest aufgrund von zu schlechtem Allgemeinbefinden, Dyspnoe oder muskulärer Schwäche nicht durchführen konnten. Nur 5% der Patienten waren durch eine Erkrankung der Beine, wie z. B. eine Fraktur oder eine Beinamputation eingeschränkt mobil und deshalb nicht in der Lage, den 6-Min-Gehtest zu bewältigen. 64% der Patienten konnten angesichts ihres schlechten Allgemeinzustandes oder starken Hustens keine Lungenfunktionsprüfung absolvieren.

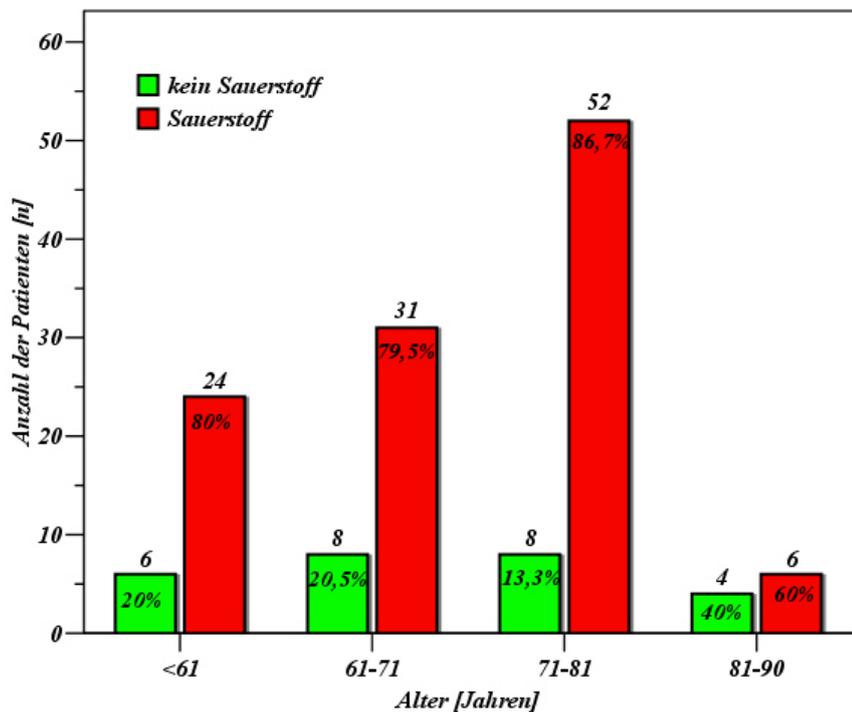
Das Ausschlusskriterium kardiale Symptomatik fasste instabile Angina pectoris während der Studie, ein stattgehabter Myokardinfarkt innerhalb von vier Monaten vor Studienbeginn und eine Herzinsuffizienz, die die Durchführung des 6-Min-

Gehtests unmöglich machte, zusammen. 16,5% des Kollektivs ohne BODE-Index litten unter dieser so definierten kardialen Symptomatik.

Insgesamt erhielten 5% der Patienten eine inkonstante Sauerstoffapplikation in den sechs Monaten vor Studienbeginn und mussten deshalb zum Kollektiv ohne BODE-Index gezählt werden. Bei einem Patienten gab ein kleinzelliges Bronchialkarzinom Anlass zum Ausschluss.

### 3.2.2 Alter, passagere und Langzeitsauerstofftherapie

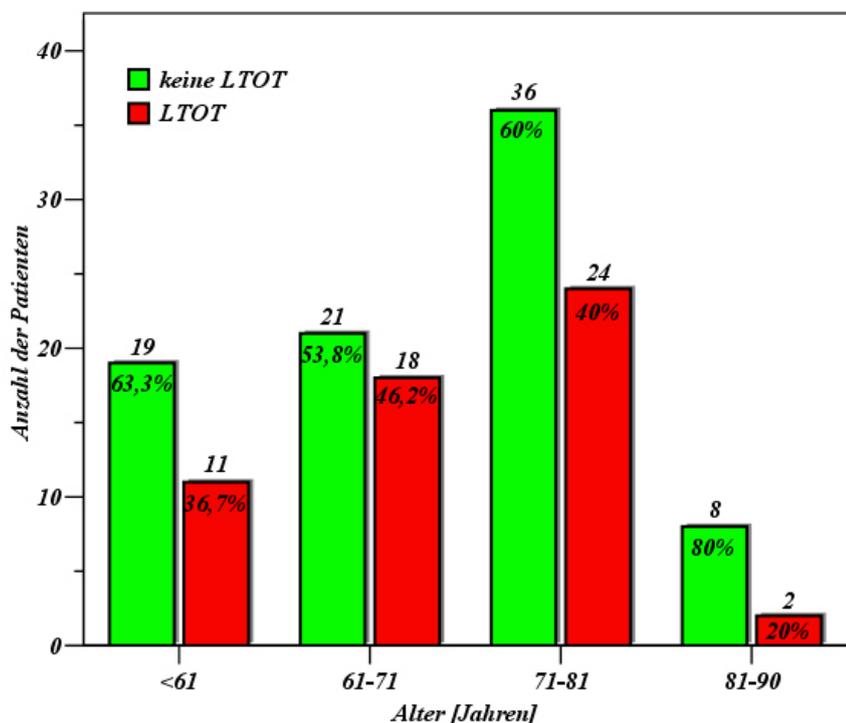
In dem Diagramm 8 wird gezeigt, bei welcher Anzahl der Patienten einer Altersklasse die Indikation zur passageren Sauerstoffinsufflation bestand. Hier wurden alle Indikationsstellungen (in Ruhe, bei Belastung oder nachts) zu einem kategorialen Merkmal „Sauerstoffinsufflation –Ja/Nein“ zusammengefasst.



**Diagramm 8: Alter in Korrelation zur passageren Sauerstoffpflichtigkeit.** Die Zahlenwerte auf den Balken entsprechen der Anzahl der Patienten, die in den Balken den Prozentpunkten des Kollektivs innerhalb der jeweiligen Altersklasse.

In den Altersklassen <61, 61-70 und 71-81 Jahre stieg die Anzahl der Patienten, die passager Sauerstoff benötigten, kontinuierlich bis auf 86,7% in der Altersklasse 71-81 Jahre an. In der Altersklasse 81-90 Jahre brauchten jedoch nur noch 60% O<sub>2</sub>, bei 40% der Patienten bestand keine Indikation zur passageren Sauerstofftherapie. Statistisch ist kein Zusammenhang zwischen Alter und Indikation zur passageren Sauerstofftherapie nachweisbar ( $p = 0,24$ ; Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson). Aufgrund der geringen Fallzahl in der Altersklasse 81-90 Jahre ist die statistische Auswertung jedoch nicht aussagekräftig.

Das Diagramm 9 zeigt die Verteilung der Sauerstofflangzeittherapie nach Entlassung in Korrelation zum Alter. Es wird deutlich, dass die Indikation der LTOT altersunabhängig war. Die Anzahl der Patienten, die eine Sauerstofflangzeittherapie benötigten stieg nicht mit zunehmendem Alter an, d. h. es kann nicht von einer Korrelation zwischen den beiden Parametern ausgegangen werden ( $p = 0,49$ ; Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson).



**Diagramm 9: Verteilung der Indikation zur poststationären Sauerstofflangzeittherapie in den verschiedenen Altersklassen.** Die Zahlenwerte auf den Balken entsprechen der Anzahl der Patienten, die in den Balken den Prozentpunkten des Kollektivs innerhalb der jeweiligen Altersklasse.

### 3.2.3 Liegezeit, passagere und Sauerstofflangzeittherapie

Die Liegezeit (<11, 11-21, 21-31 und 31-52 Tage) wurde mit der Anzahl der Patienten, denen passager Sauerstoff verordnet wurde korreliert (s. Tabelle 9). Auch hier wurden alle Indikationsstellungen (in Ruhe, bei Belastung oder nachts) zu einem kategorialen Merkmal zusammengefasst. Ein statistischer Zusammenhang zwischen der Liegezeit und der Indikation zur passageren Sauerstofftherapie bestand nicht, d. h., dass die Anzahl der Patienten, die passager Sauerstoff benötigten, nicht mit einer längeren Liegezeit zunahm ( $p = 0,61$ ; Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson). Allerdings gab es keinen Patienten, der länger als 31 Tage in stationärer Behandlung war und dabei nicht wenigstens als passager sauerstoffpflichtig eingestuft wurde.

		Sauerstoff		Gesamt
		kein Sauerstoff	Sauerstoff	
Liegezeit [d] <11	Anzahl	12	41	53
	%	22,6%	77,4%	100,0%
11-21	Anzahl	11	51	62
	%	17,7%	82,3%	100,0%
21-31	Anzahl	3	16	19
	%	15,8%	84,2%	100,0%
31-52	Anzahl	0	5	5
	%	,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	26	113	139
	%	18,7%	81,3%	100,0%

**Tabelle 9: Liegezeit vs. Indikation zur passageren Sauerstofftherapie**

Die Korrelation von Krankenhausliegezeit und Sauerstofflangzeittherapie nach Entlassung zeigte, dass bei einer Liegezeit von <21 Tagen nur bei 33,9% der Patienten die Notwendigkeit einer LTOT bestand. Bei einer Liegezeit von  $\geq 21$  Tagen wurde 63,2% der Patienten eine Sauerstofflangzeittherapie verordnet. Von den Patienten mit einer Liegezeit von 31-52 Tagen erhielten sogar 80% poststationär eine Sauerstofflangzeittherapie. Deutlich wird, dass bei einer Liegezeit von  $\geq 21$  Tagen die Häufigkeit der Indikation für eine LTOT deutlich

zunahm (s. Tabelle 10). Dieser Zusammenhang ist statistisch signifikant ( $p = 0,025$ ;  $\chi^2$ -Test nach Pearson).

			LTOT		Gesamt
			keine LTOT	LTOT	
Liegezeit [d]	<11	Anzahl	35	18	53
		%	66,0%	34,0%	100,0%
	11-21	Anzahl	41	21	62
		%	66,1%	33,9%	100,0%
	21-31	Anzahl	7	12	19
		%	36,8%	63,2%	100,0%
	31-52	Anzahl	1	4	5
		%	20,0%	80,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	84	55	139
		%	60,4%	39,6%	100,0%

**Tabelle 10: Liegezeit vs. Indikation zur poststationären Sauerstofflangzeittherapie**

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass im Kollektiv ohne BODE-Index weder eine Korrelation zwischen dem Alter und der passageren Sauerstoffinsufflation, noch zwischen der Liegezeit und der passageren Sauerstoffinsufflation bestand.

In Hinblick auf die Sauerstofflangzeittherapie nach Entlassung zeigte sich, dass diese mit längerer Liegezeit häufiger indiziert war ( $p = 0,025$ ).

### **3.3 Korrelationen im Kollektiv mit BODE-Index**

#### **3.3.1 Liegezeit, passagere und Sauerstofflangzeittherapie**

Ein Zusammenhang zwischen der Liegezeit und der passageren  $O_2$ -Pflichtigkeit (in Ruhe, bei Belastung oder nachts) konnte, wie schon im Kollektiv ohne BODE-Index, nicht nachgewiesen werden. In

Tabelle 11 ist zu sehen, dass die Anzahl der Patienten, die vorübergehend Sauerstoff benötigten zwar mit einer längeren Liegezeit zunahm, jedoch war dieser Zuwachs nicht signifikant ( $p = 0,69$ ;  $\chi^2$ -Test nach Pearson).

		Sauerstoff		Gesamt
		kein Sauerstoff	Sauerstoff	
Liegezeit [d] <11	Anzahl	13	9	22
	%	59,1%	40,9%	100,0%
11-21	Anzahl	9	8	17
	%	52,9%	47,1%	100,0%
21-31	Anzahl	1	2	3
	%	33,3%	66,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	23	19	42
	%	54,8%	45,2%	100,0%

**Tabelle 11: Liegezeit vs. Indikation zur passageren Sauerstofftherapie**

Wird die Liegezeit mit der LTOT korreliert, lässt sich aufgrund der sehr kleinen Fallzahl ein Zusammenhang statistisch nicht absichern, da nur 4 Patienten im Kollektiv mit BODE-Index poststationär eine LTOT erhielten.

Keiner von diesen 4 Patienten war jedoch kürzer als 11 Tage in stationärer Behandlung (s. Tabelle 12).

		LTOT		Gesamt
		keine LTOT	LTOT	
Liegezeit [d] <11	Anzahl	22	0	22
	%	100,0%	,0%	100,0%
11-21	Anzahl	15	2	17
	%	88,2%	11,8%	100,0%
21-31	Anzahl	1	2	3
	%	33,3%	66,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	38	4	42
	%	90,5%	9,5%	100,0%

**Tabelle 12: Liegezeit vs. Indikation zur poststationären Sauerstofflangzeittherapie**

### 3.3.2 Der BODE-Index

In der Tabelle 13 sind die für den BODE-Index entscheidenden Parameter als Mittelwerte mit Standardabweichung und zugehörigem Konfidenzintervall aufgeführt. In der Tabelle 14 sind die sich daraus ergebenden BODE-Indizes bei Aufnahme und Entlassung dargestellt.

Parameter	Mittelwert ± Standardabweichung [Konfidenzintervall]
FEV <sub>1</sub> [% des Soll]	40 ± 18 [34,7 ; 45,9]
MMRC-Dyspnoeskala	2,7 ± 0,94 [2,4 ; 3,0]
6-Min-Gehtest [m]	252 ± 99 [221,5 ; 283,3]
BMI	27 ± 5 [25,1 ; 28,4]

Tabelle 13: Die einzelnen Parameter des BODE-Index

BODE-Index bei Aufnahme	BODE-Index bei Entlassung	p*
5,7 ± 2,2	4,6 ± 2,3	0,001

Tabelle 14: BODE-Index bei Aufnahme und Entlassung \* = t-Test für abhängige Stichproben

Durchschnittlich hat sich der BODE-Index während des stationären Aufenthalts um 1,1 Punkte verbessert ( $p < 0,001$ ; t-Test für abhängige Stichproben).

Im Folgenden wurde der BODE-Index in Quartile (0-2, 3-4, 5-6, 7-10) eingeteilt und die Anzahl der Patienten pro Quartil bei Aufnahme und Entlassung verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

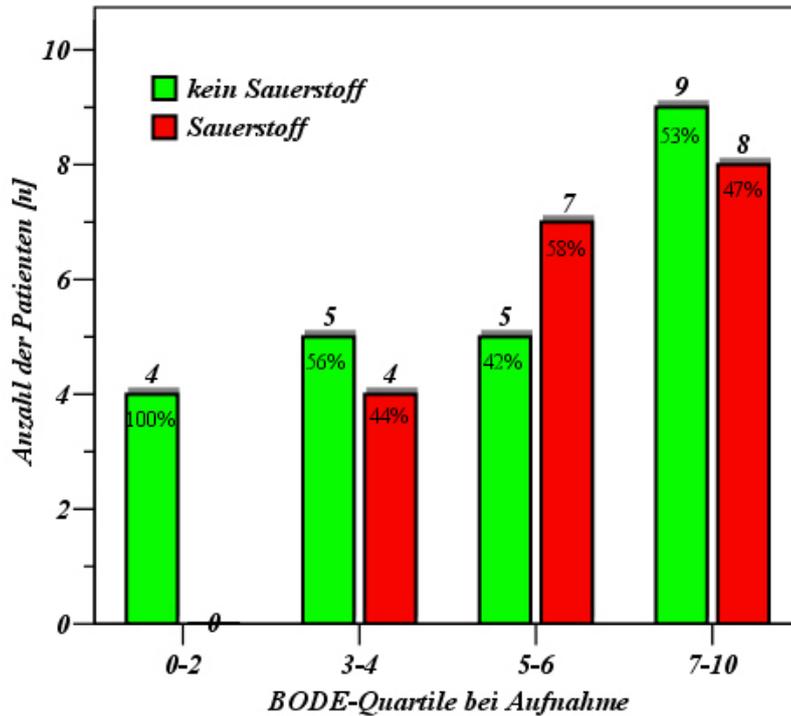
<b>BODE-Quartile</b>	<b>Aufnahme</b>	<b>Entlassung</b>	<b>p*</b>
<b>0-2</b>	4 (9,5%)	12 (28,6%)	0,046
<b>3-4</b>	9 (21,4%)	8 (19%)	0,808
<b>5-6</b>	12 (28,6%)	12 (28,6%)	1
<b>7-10</b>	17 (40,5%)	10 (23,8%)	0,003

**Tabelle 15: Vergleich der BODE-Quartile bei Aufnahme und Entlassung** \* = Chi<sup>2</sup>-Anpassungstest

Bei Aufnahme lagen 9,5% der Patienten im Quartil 0-2, bei Entlassung waren es 28,6%. Diese Differenz erreichte mit  $p = 0,046$  (Chi<sup>2</sup>-Anpassungstest) Signifikanzniveau. Im Quartil 7-10 waren bei Entlassung 16,7% weniger Patienten als bei Aufnahme. Auch diese Differenz war mit  $p = 0,003$  (Chi<sup>2</sup>-Anpassungstest) hoch signifikant. In den Quartilen 3-4 und 5-6 zeigte sich keine statistisch nachweisbare Veränderung.

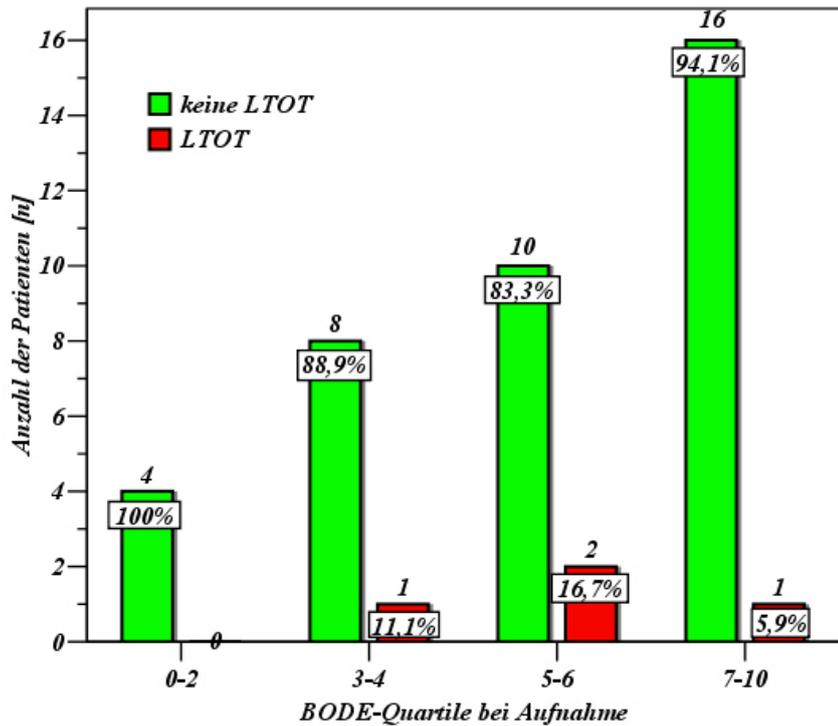
### **3.3.3 Aufnahme-BODE-Index vs. passagere und Sauerstofflangzeittherapie**

In dem Diagramm 10 wurden die BODE-Quartile bei Aufnahme mit der Indikation zur passageren Sauerstofftherapie (prästationär, stationär, nach Entlassung) korreliert. Das Diagramm zeigt, dass bei Patienten mit einem hohen BODE-Index nicht häufiger die Indikation zur passageren Sauerstofftherapie bestand als bei Patienten mit einem mittleren BODE-Index, folglich nahm der Anteil der Patienten, die Sauerstoff benötigten, nicht mit steigenden BODE-Quartilen zu ( $p = 0,25$ ; Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson). Bei keinem Patienten mit einem BODE-Index von 0-2 bestand die Indikation für eine passagere Sauerstofftherapie.



**Diagramm 10: BODE-Quartile bei Aufnahme vs. Indikation zur passageren Sauerstofftherapie.** Die Zahlenwerte auf den Balken entsprechen der Anzahl der Patienten, die Zahlenwerte in den Balken den Prozentpunkten des Kollektivs innerhalb der jeweiligen Altersklasse.

Es benötigten nur 4 Patienten (9,5%) des Kollektivs mit BODE-Index poststationär eine Sauerstofflangzeittherapie. In den Quartilen 3-4 und 7-10 waren es jeweils nur ein Patient, im Quartil 5-6 zwei. In dem Quartil 0-2 gab es keinen Patienten, der einer LTOT bedurfte. Statistisch zeigte sich keine Signifikanz ( $p = 0,70$ , Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson). Das Diagramm 11 zeigt den Zusammenhang zwischen den BODE-Quartilen bei Aufnahme und der Sauerstofflangzeittherapie nach Entlassung.



**Diagramm 11: BODE-Quartile bei Aufnahme vs. Indikation zur poststationären Sauerstofflangzeittherapie.** Die Zahlenwerte auf den Balken entsprechen der Anzahl der Patienten, die Zahlenwerte in den Balken den Prozentpunkten des Kollektivs innerhalb der jeweiligen Altersklasse.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass keine lineare Beziehung zwischen steigendem BODE-Index und der Indikation zur passageren oder Sauerstofflangzeittherapie bestand. Auffällig war jedoch, dass bei keinem Patienten des BODE-Quartils 0-2 die Notwendigkeit einer Sauerstoffinsufflation (weder passager noch langfristig) gegeben war.

### 3.3.4 BODE-Quartile vs. Steroiddosis bei Aufnahme und Entlassung

Untersucht wurde die Korrelation zwischen den BODE-Quartilen bei Aufnahme und der Glukokortikoiddosis, eingeteilt in 0, 1-11, 11-21, 21-31, und 31-61mg/d, bei Aufnahme und Entlassung. Wie in Tabelle 16 und Tabelle 17 zu sehen ist, kann nicht von einem Zusammenhang ausgegangen werden, d. h., dass mit schlechterem BODE-Index die Steroiddosis weder stieg noch fiel.

			Steroide [mg/d] bei Aufnahme					Gesamt
			0	1-11	11-21	21-31	31-61	
BODE-Quartile bei Aufnahme	0-2	Anzahl	1	0	0	2	1	4
		%	25,0%	,0%	,0%	50,0%	25,0%	100,0%
	3-4	Anzahl	3	0	0	6	0	9
		%	33,3%	,0%	,0%	66,7%	,0%	100,0%
	5-6	Anzahl	0	0	1	8	3	12
		%	,0%	,0%	8,3%	66,7%	25,0%	100,0%
	7-10	Anzahl	0	2	3	8	4	17
		%	,0%	11,8%	17,6%	47,1%	23,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	4	2	4	24	8	42
		%	9,5%	4,8%	9,5%	57,1%	19,0%	100,0%

**Tabelle 16: BODE-Quartile bei Aufnahme vs. Steroiddosis [mg/d] bei Aufnahme**

			Steroide [mg/d] bei Entlassung			Gesamt
			0	1-11	11-21	
BODE-Quartile bei Aufnahme	0-2	Anzahl	1	0	3	4
		%	25,0%	,0%	75,0%	100,0%
	3-4	Anzahl	1	5	3	9
		%	11,1%	55,6%	33,3%	100,0%
	5-6	Anzahl	0	4	8	12
		%	,0%	33,3%	66,7%	100,0%
	7-10	Anzahl	0	8	9	17
		%	,0%	47,1%	52,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	2	17	23	42
		%	4,8%	40,5%	54,8%	100,0%

**Tabelle 17: BODE-Quartile bei Aufnahme vs. Steroiddosis [mg/d] bei Entlassung**

Das gleiche Bild ergab sich für die Korrelation zwischen BODE-Index bei Aufnahme und der Anzahl der Patienten, die Glukokortikoide inhalierten. Bei Aufnahme war die Anzahl der Patienten, die inhalative Steroide benötigten von Quartil zu Quartil wechselnd. Eine Korrelation war nicht nachzuweisen ( $p = 0,73$ ; Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson, s. Tabelle 18).

Bei Entlassung (s. Tabelle 19) ist zu sehen, dass der prozentuale Anteil der Patienten, die inhalative Steroide benötigten, mit schlechterem BODE-Index leicht

abfiel. Dieser Abfall erreichte aber kein Signifikanzniveau ( $p = 0,70$ ;  $\chi^2$ -Test nach Pearson).

			inhalatives Steroid bei Aufnahme		Gesamt
			kein inhalatives Cortison	inhalatives Cortison	
BODE-Quartile bei Aufnahme	0-2	Anzahl	3	1	4
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	3-4	Anzahl	8	1	9
		%	88,9%	11,1%	100,0%
	5-6	Anzahl	9	3	12
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	7-10	Anzahl	15	2	17
		%	88,2%	11,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	35	7	42
		%	83,3%	16,7%	100,0%

**Tabelle 18: BODE-Quartile in Korrelation zur inhalativen Glukokortikoidverordnung bei Aufnahme**

			Inhalatives Steroid bei Entlassung		Gesamt
			kein inhalatives Cortison	inhalatives Cortison	
BODE-Quartile bei Aufnahme	0-2	Anzahl	3	1	4
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	3-4	Anzahl	8	1	9
		%	88,9%	11,1%	100,0%
	5-6	Anzahl	11	1	12
		%	91,7%	8,3%	100,0%
	7-10	Anzahl	16	1	17
		%	94,1%	5,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	38	4	42
		%	90,5%	9,5%	100,0%

**Tabelle 19: BODE-Quartile in Korrelation zur inhalativen Glukokortikoiddosis bei Entlassung**

### 3.3.5 Aufnahme-BODE-Quartile und Liegezeit

Die Liegezeit (gruppiert in <11, 11-21 und 21-31 Tage) wurde mit den BODE-Quartilen bei Aufnahme korreliert (s. Tabelle 20). Von den Patienten mit einer Liegezeit <11 Tage fielen alle in das Quartil 0-2. Bei einer Liegezeit von 11-21 Tagen dominierten die Patienten mit einem BODE-Index von 7-10 (65%), betrug die Liegezeit 21-31 Tage besaßen alle Patienten einem BODE-Index von mindestens 5. Folglich hatten die Patienten mit einer kürzeren Liegezeit auch einen besseren BODE-Index. Dieser Zusammenhang ist statistisch signifikant ( $p = 0,013$ ;  $\chi^2$ -Test nach Pearson).

			Liegezeit [d]			Gesamt
			<11	11-21	21-31	
BODE-Quartile bei Aufnahme	0-2	Anzahl	4	0	0	4
		%	100%	,0%	,0%	100,0%
	3-4	Anzahl	5	4	0	9
		%	55,6%	44,4%	,0%	100,0%
	5-6	Anzahl	7	2	3	12
		%	58,3%	16,7%	25,0%	100,0%
	7-10	Anzahl	6	11	0	17
		%	35,3%	64,7%	,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	22	17	3	42	
	%	52,4%	40,5%	7,1%	100,0%	

Tabelle 20: BODE-Quartile bei Aufnahme in Korrelation zur Liegezeit [d]

### 3.3.6 Follow-up Zeit – 6 Monate nach Entlassung

An alle Hausärzte der Patienten des Kollektivs mit BODE Index ( $n = 42$ ) wurde 6 Monate nach Entlassung des jeweiligen Patienten ein Fragebogen geschickt. Durch diesen wurden stattgehabte Exazerbationen, etwaige Medikationsänderungen sowie die Glukokortikoiddosis 6 Monate poststationär erfasst. Von den 42 versendeten Fragebögen betrug die Rücklaufquote 93% (39 Fragebögen). Die Auswertung der Ergebnisse ist im Folgenden dargestellt.

### 3.3.6.1 Exazerbationen

Von den 39 Patienten waren 20 (51%) in Bezug auf ihre COPD stabil, sie erlitten keine Exazerbation und es bedurfte somit keiner COPD-bedingten Medikationsänderung. Bei den verbleibenden 19 Patienten (49%) war pro Patient mindestens eine Exazerbation innerhalb der 6 Monate nach Entlassung zu verzeichnen. 28,2% exazerbierten einmalig, 15,4% zweimalig und 5,1% dreimalig innerhalb des genannten Zeitraums. Ein Patient verstarb an den Folgen seiner COPD. Durchschnittlich konnten 0,74 Exazerbationen pro Patient innerhalb der 6 Monate verzeichnet werden. In dem Diagramm 12 ist die Anzahl der Patienten pro Exazerbationsfrequenz dargestellt.

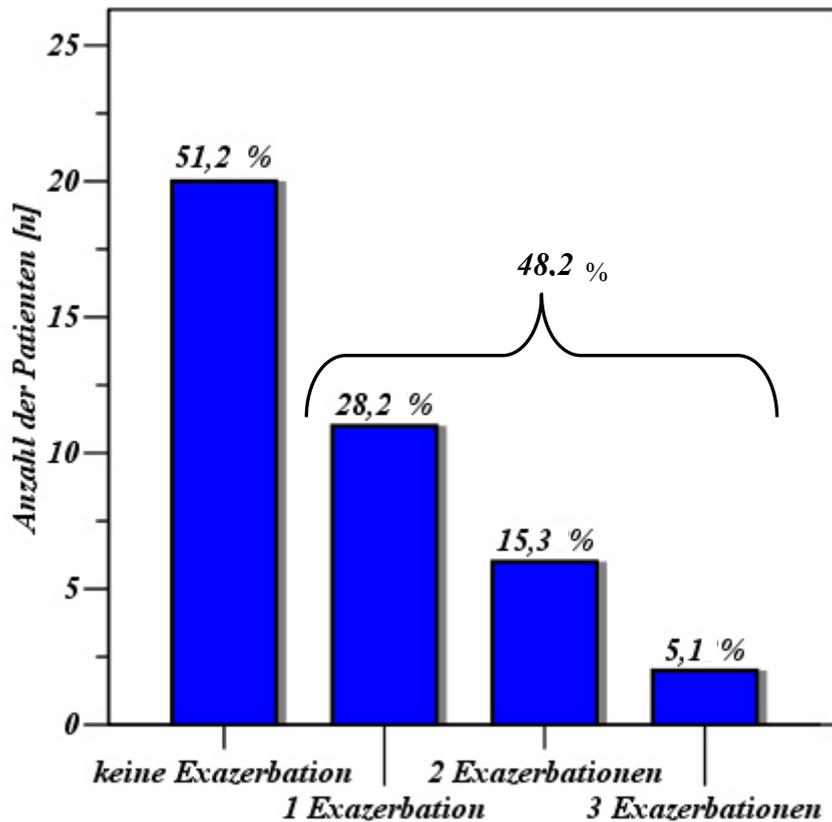
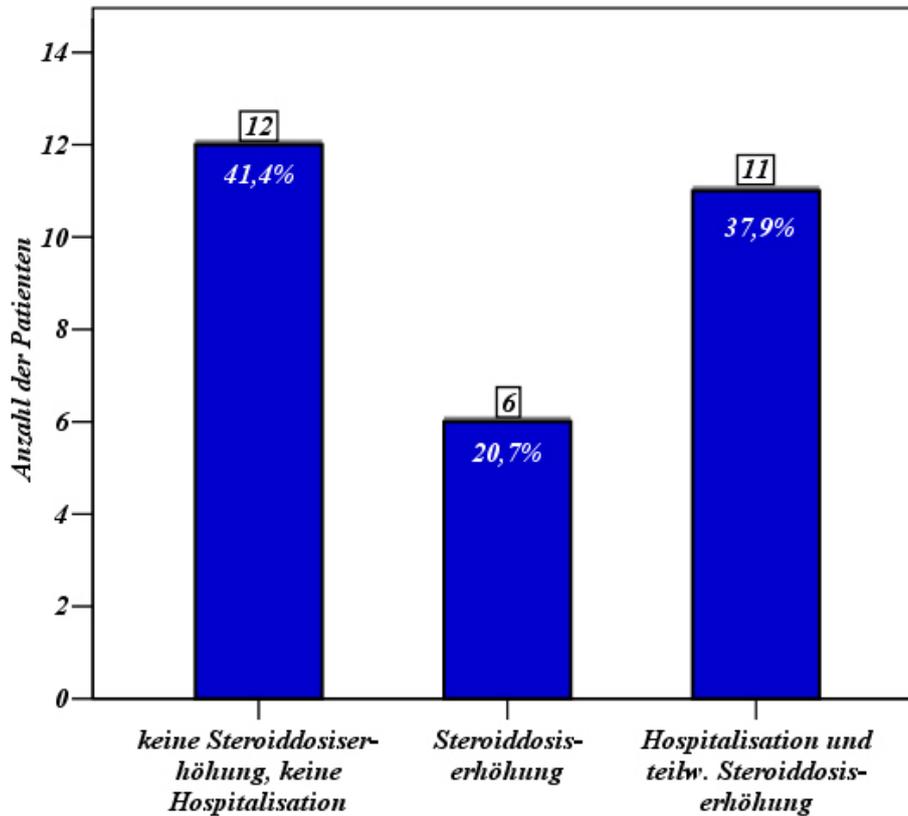


Diagramm 12: Anzahl der Patienten pro Exazerbationsfrequenz.

### **3.3.6.2 *Glukokortikoiddosis bei Exazerbation***

Es wurden ausschließlich die Änderung der Glukokortikoiddosis und die Notwendigkeit einer stationären Behandlung bei Exazerbation erfasst. In dem Diagramm 13 ist die Therapie in Bezug auf die Steroiddosis und die stationäre Einweisung dargestellt. Die Maßnahmen wurden in drei Kategorien unterteilt: 1. Keine Steroiddosiserhöhung und keine Hospitalisation, 2. Ausschließliche Erhöhung der Steroiddosis, 3. Stationäre Einweisung, teilweise mit vorangegangener Steroiddosiserhöhung. Da 8 der 19 Patienten mehrmals innerhalb der 6 Monate nach Entlassung exazerbierten, liegen die Daten von insgesamt 29 Exazerbationen vor. 40,4% aller Exazerbationen erhielten keine Steroiddosiserhöhung und wurden nicht hospitalisiert. Bei 20,7% der exazerbierten Patienten wurde die Steroiddosis angehoben. 37,9% der exazerbierten Patienten wurden stationär eingewiesen, einer davon mit vorangegangener Steroiddosiserhöhung. Bei den 7 Patienten, die eine erhöhte Steroiddosis erhielten, wurde diese um durchschnittlich 74mg/d angehoben. Das Minimum lag bei 10 und das Maximum bei 250mg Steroide pro Tag.



**Diagramm 13: Verordnungen bei Exazerbation in Bezug auf die Glukokortikoiddosis und Hospitalisation.** Die Zahlenwerte auf den Balken entsprechen der Anzahl der Patienten, die in den Balken den Prozentpunkten.

### 3.3.6.3 Aufnahme-BODE-Quartile und Exazerbationsfrequenz

Der BODE-Index bei Aufnahme wurde mit der Exazerbationsfrequenz 6 Monate nach Entlassung korreliert (s. Tabelle 21). Es ist zu sehen, dass die Anzahl der Patienten ohne Exazerbation mit steigendem BODE-Index tendenziell abnahm, und die Anzahl der Patienten mit nur einer Exazerbation mit steigendem BODE-Index zunahm, jedoch galt dies nicht für die Patienten mit 2 oder 3 Exazerbationen. Ein Zusammenhang ließ sich statistisch nicht belegen ( $p = 0,42$ ; Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson). Folglich war die Anzahl der Exazerbationen nicht von dem BODE-Index zu Beginn der stationären Therapie abhängig. Generell war auch nicht festzustellen, dass Patienten mit einem geringen BODE-Index häufiger exazerbationsfrei blieben ( $p = 0,60$ ; Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson).

			Exazerbationsfrequenz				Gesamt
			keine Exazerbation	1 Exazerbation	2 Exazerbationen	3 Exazerbationen	
BODE-Quartile bei Aufnahme	0-2	Anzahl	3	0	1	0	4
		%	75,0%	,0%	25,0%	,0%	100,0%
	3-4	Anzahl	5	1	2	0	8
		%	62,5%	12,5%	25,0%	,0%	100,0%
	5-6	Anzahl	5	4	1	2	12
		%	41,7%	33,3%	8,3%	16,7%	100,0%
	7-10	Anzahl	7	6	2	0	15
		%	46,7%	40,0%	13,3%	,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	20	11	6	2	39	
	%	51,3%	28,2%	15,4%	5,1%	100,0%	

**Tabelle 21: Aufnahme-BODE-Index und Exazerbationsfrequenz**

Gleiches gilt für die Korrelationen zwischen dem BODE-Index bei Entlassung, also nach stationärer Therapie, mit der Anzahl der Exazerbationen. Auch hier war kein Zusammenhang feststellbar ( $p = 0,66$ ;  $\text{Chi}^2$ -Test nach Pearson) (s. Tabelle 22).

Ebenfalls bestand keine Korrelation zwischen dem BODE-Index bei Entlassung und der Exazerbationsfreiheit ( $p = 0,52$ ;  $\text{Chi}^2$ -Test nach Pearson).

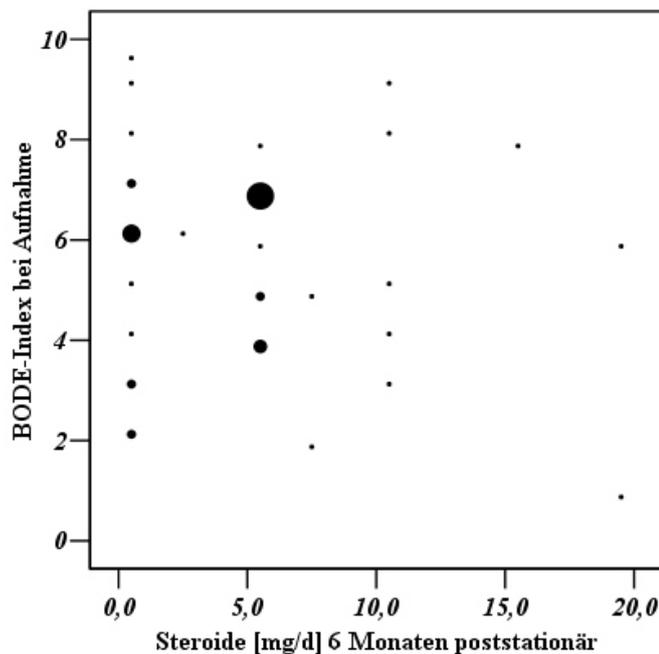
			Exazerbationsfrequenz				Gesamt
			keine Exazerbation	1 Exazerbation	2 Exazerbationen	3 Exazerbationen	
BODE-Quartile bei Entlassung	0-2	Anzahl	7	1	2	1	11
		%	63,6%	9,1%	18,2%	9,1%	100,0%
	3-4	Anzahl	3	2	1	1	7
		%	42,9%	28,6%	14,3%	14,3%	100,0%
	5-6	Anzahl	7	4	1	0	12
		%	58,3%	33,3%	8,3%	,0%	100,0%
	7-10	Anzahl	3	4	2	0	9
		%	33,3%	44,4%	22,2%	,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	20	11	6	2	39	
	%	51,3%	28,2%	15,4%	5,1%	100,0%	

**Tabelle 22: Entlassungs-BODE-Index und Exazerbationsfrequenz**

### 3.3.6.4 Aufnahme-BODE-Index und Steroiddosis 6 Monate poststationär

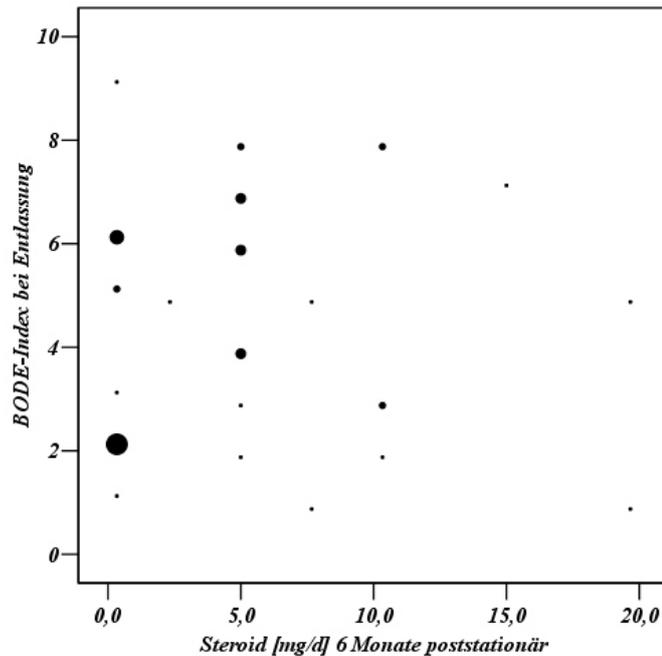
24 (61,5%) der insgesamt 39 Patienten erhielten 6 Monate poststationär eine systemische Steroidtherapie. Die durchschnittliche Dosierung betrug 7,8mg/d, wobei der Median bei 5mg/d lag. Das Minimum war 2,5mg/d, das Maximum 20mg/d. 10 Patienten (23,8%) wurden mit inhalativen Steroiden therapiert.

Zwischen dem BODE-Index bei Aufnahme und der systemischen Glukokortikoiddosis 6 Monate poststationär konnte statistisch keine Korrelation nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient nach Spearman = 0,03). Das Diagramm 14 zeigt, dass die einzelnen Daten sehr verstreut liegen, es ist keine Linearität und damit kein Zusammenhang erkennbar. Sowohl Patienten mit einem niedrigen, als auch Patienten mit einem hohen BODE-Index erhielten systemische Steroide in unterschiedlicher Dosierung und unabhängig vom Aufnahme-BODE-Index.



**Diagramm 14: Aufnahme-BODE-Index in Korrelation zur systemischen Steroiddosis 6 Monate poststationär.** Dickere Punkte symbolisieren mehrere gleiche Wertepaare auf derselben Koordinate.

Das gleiche Ergebnis ergab die Korrelation des Entlassungs-BODE-Index mit der systemischen Glukokortikoiddosis 6 Monate poststationär. Das Diagramm 15 zeigt, dass die Werte ebenfalls sehr verstreut liegen. Statistisch konnte kein Zusammenhang festgestellt werden (Korrelationskoeffizient nach Spearman = 0,13).



**Diagramm 15: Entlassungs-BODE-Index in Korrelation zur systemischen Steroiddosis 6 Monate poststationär.** Dickere Punkte symbolisieren mehrere gleiche Wertepaare auf derselben Koordinate.

Zwischen inhalativen Steroiden 6 Monate poststationär und BODE-Index bei Aufnahme war auch keine Korrelation nachweisbar ( $p = 0,76$ ;  $\chi^2$  nach Pearson, s. Tabelle 23). Im Quartil 0-2 sowie 5-6 erhielten jeweils 25% der Patienten inhalative Steroide, im Quartil 7-10 waren es mit 33% etwas mehr, jedoch kann aufgrund des Abfalls im Quartil 3-4 auf 12,5% der Patienten nicht von einem Zusammenhang ausgegangen werden.

Auffallend ist, dass insgesamt nur 10 von 39 Patienten inhalative Steroide erhielten und 24 von 39 Patienten ausschließlich mit systemischen

Glukokortikoiden oder in Kombination mit inhalativen Steroiden (9 Patienten) therapiert wurden.

			kein inhalatives Steroid	inhalatives Steroid	Gesamt
BODE-Quartile bei Aufnahme	0-2	Anzahl	3	1	4
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	3-4	Anzahl	7	1	8
		%	87,5%	12,5%	100,0%
	5-6	Anzahl	9	3	12
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	7-10	Anzahl	10	5	15
		%	66,7%	33,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	29	10	39
		%	74,4%	25,6%	100,0%

**Tabelle 23: Aufnahme-BODE-Index vs. inhalative Steroide 6 Monate poststationär**

Zwischen dem Entlassungs-BODE-Index und der Anzahl der Patienten, die inhalative Steroide 6 Monate poststationär benötigten, bestand ebenfalls kein Zusammenhang ( $p = 0,67$ ;  $\text{Chi}^2$  nach Pearson). In Quartil 0-2 waren es 27,3% der Patienten die Steroide inhalierten, in Quartil 3-4 kam es zu einem Abfall auf 0%, in Quartil 5-6 waren es 50% der Patienten dieses Quartils und im Quartil 7-10 nur noch 11,1% (ein Patient) (s. Tabelle 24).

			kein inhalatives Steroid	inhalatives Steroid	Gesamt
BODE-Quartile bei Entlassung	0-2	Anzahl	8	3	11
		%	72,7%	27,3%	100,0%
	3-4	Anzahl	7	0	7
		%	100,0%	,0%	100,0%
	5-6	Anzahl	6	6	12
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	7-10	Anzahl	8	1	9
		%	88,9%	11,1%	100,0%
Gesamt		Anzahl	29	10	39
		%	74,4%	25,6%	100,0%

**Tabelle 24: Entlassungs-BODE-Index vs. inhalative Steroide 6 Monate poststationär**

Zusammenfassend ließ die Auswertung des 6 monatigen poststationären Beobachtungszeitraums folgende Aussage zu: Weder der Aufnahme- noch der Entlassungs-BODE-Index war ein Prädiktor für die Exazerbationsfrequenz, die systemische Glukokortikoiddosis oder die Einnahme eines inhalativen Steroids.

## 4 Diskussion

### 4.1 *Kritische Bewertung des Untersuchungsaufbaus und Verlaufs*

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten stellen in Bezug auf Alter und Geschlecht im Vergleich zu anderen, meist therapeutischen Studien, das typische Profil von COPD Patienten im fortgeschrittenen Stadium dar (6, 25, 51, 64). Weil jedoch alle Patienten aus einer pneumologischen Akutklinik rekrutiert und dorthin zur erforderlichen stationären Therapie überwiesen wurden, handelt es sich zwangsläufig um Patienten mit einer schweren bis sehr schweren COPD. Die Ergebnisse können deshalb nicht ohne weiteres auf das Patientenkontinuum im ambulanten Bereich oder auf das allgemeininternistische Krankenhaus übertragen werden.

Bemerkenswert ist, dass knapp 2/3 aller Patienten nicht die Kriterien für den Einschluss in das Kollektiv mit BODE-Index erfüllten. Dadurch ergab sich in diesem Kollektiv eine relativ geringe Fallzahl von 42 Patienten. Dies allein ist schon eine bedeutsame Feststellung hinsichtlich der Anwendbarkeit des BODE-Index in der Klinik. Die Ergebnisse der untersuchten Korrelationen müssen aber vor diesem Hintergrund betrachtet und gegebenenfalls mit größeren Zahlen evaluiert werden.

Die gewählte *Follow-up*-Zeit von 6 Monaten ist im Vergleich zu anderen Studien verhältnismäßig kurz, da die erste Exazerbation häufig erst nach einem Zeitraum von 6 Monaten auftritt (45). Ein längerer Beobachtungszeitraum könnte deshalb zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Korrelation zwischen BODE-Index und Exazerbationsfrequenz führen.

In der Studie wurde nur die Gabe von systemischen und inhalativen Steroiden berücksichtigt, vor allem deshalb, weil besonders die inhalativen Glukokortikoide im Mittelpunkt der Kritik in der Langzeittherapie der COPD stehen. Aufschlussreich wäre jedoch sicherlich auch, die Korrelation zwischen der Dosierung der sehr häufig verordneten  $\beta$ -Sympathomimetika, Anticholinergika und des speziell in Deutschland weit verbreiteten Theophyllins mit dem BODE-Index zu untersuchen.

Weltweit existieren unterschiedliche Richtlinien für den Sechs-Minuten-Gehtest. Um eine größtmögliche Standardisierung zu erreichen, wurden alle Tests nach den derzeitigen Empfehlungen der *ATS Guidelines* durchgeführt. Insbesondere wurden die Patienten während der Untersuchung nicht beeinflusst, schneller oder langsamer zu gehen (3). Trotzdem birgt der Sechs-Minuten-Gehtest einige Fehlerquellen: 1) Bei Wiederholung verlängert sich die Gehstrecke durch einen Lerneffekt um bis zu 30% (80). Da jedoch alle Patienten diesem Lerneffekt unterlagen ist wiederum eine Vergleichbarkeit der Werte gegeben. Trotzdem besteht die Möglichkeit, dass der BODE-Index bei Entlassung dadurch besser ausfiel 2) Verschiedene Faktoren, wie z.B. Komorbiditäten, periphere Muskelschwäche, die Verwendung von Sauerstoff, Geschlecht etc. können die zurückgelegte Wegstrecke beeinflussen. Dies wurde in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt, denn es hätte zu einer weiteren Dezimierung der Fallzahl im Kollektiv mit BODE-Index geführt.

Obligatorisches Einschlusskriterium für alle Patienten der vorliegenden Studie war eine exazerbierte COPD. Da die Exazerbation definitionsgemäß eine akute, behandlungsbedürftige Verschlechterung der COPD-bedingten Symptomatik bedeutet (85), befanden sich alle Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in einem schlechteren gesundheitlichen Zustand als die Patienten vieler anderer Studien, welche eine exazerbationsfreie Phase voraussetzen (15, 31, 40, 45, 55). Unter Berücksichtigung der Schweregradeinteilung der Exazerbation nach den Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga war bei den Patienten der vorliegenden Studie aufgrund der Notwendigkeit einer stationären Aufnahme von einer schweren Exazerbation auszugehen (85). Häufige Exazerbationen innerhalb des Krankheitsverlaufs bedeuten mitunter eine Minderung der Lebensqualität, eine Abnahme der Lungenfunktion (71, 72) und zusätzlich, auch durch den Verlust von peripherer Muskelmasse bedingt, eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit (79). Dies sollte bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden, da infolgedessen Parameter wie die Einsekundenkapazität oder der 6-Min-Gehtest möglicherweise niedriger ausfielen als in anderen Studien zur COPD (15, 31, 40, 45, 55).

## **4.2 *Gemeinsamkeiten und Unterschiede des Kollektivs mit- und ohne BODE-Index***

### **4.2.1 *Gemeinsamkeiten***

Die Kollektive unterschieden sich nicht signifikant in Alter, Geschlechterverteilung und Steroiddosis. Das Durchschnittsalter von 69,8 (Kollektiv ohne BODE-Index), bzw. 68,6 Jahren (Kollektiv mit BODE-Index) deckte sich mit der Altersbeschreibung in anderen Studien zu exazerbierten COPD-Patienten, insbesondere auch mit dem Altersdurchschnitt der Pionierstudie von *Celli* zum BODE-Index (6, 14, 17, 51, 64, 81). Die Geschlechterverteilung wurde in den Veröffentlichungen unterschiedlich angegeben. Das beobachtete Verhältnis von 2/3 männlichen zu 1/3 weiblichen Patienten spiegeln Studien von *Roche* und *Donaldson* wieder (25, 64). In anderen Untersuchungen war der Anteil männlicher Patienten mit 84% und 100% wesentlich höher (31, 40), bzw. mit nur 38,5% deutlich geringer (6).

Die mittlere systemische Glukokortikoiddosis bei Entlassung lag im Kollektiv mit BODE-Index etwas höher als im Kollektiv ohne BODE-Index (10mg/d vs. 15mg/d), was daran gelegen haben könnte, dass die Patienten im Kollektiv mit BODE-Index früher entlassen wurden und deshalb das Ausschleichen des Steroids erst in der ambulanten Weiterbehandlung stattfand. Zum Zeitpunkt der Aufnahme erhielten beide Gruppen gleichviel Steroide (Median = 30mg/d). Die Dosierung entsprach den Leitlinien, welche bei Exazerbation eine Dosis von 20-40mg/d empfehlen (85).

Bei der Verordnung der inhalativen Glukokortikoide konnte ebenfalls kein quantitativer Unterschied festgestellt werden. In beiden Kollektiven erhielten prozentual gleich viele Patienten inhalative Steroide. Dies basiert möglicherweise auf der Unsicherheit des Therapeuten, inhalative Steroide zu verordnen. Zu dieser Verunsicherung hat gewiss auch die *TORCH-Studie* beigetragen, die zeigte, dass die Verordnung von einem inhalativen Steroid allein nicht zu einem Überlebensvorteil führt (13). Des Weiteren könnte der Wunsch des Patienten, lieber inhalative als systemische Glukokortikoide zu erhalten, die Entscheidung des Therapeuten diesbezüglich beeinflusst haben.

#### 4.2.2 Unterschiede

Es zeigten sich zwischen dem Kollektiv mit und dem Kollektiv ohne BODE-Index deutliche Unterschiede in Bezug auf die Liegezeit sowie auf die passagere und Sauerstofflangzeittherapie. Patienten des Kollektivs ohne BODE-Index waren durchschnittlich zwei Tage länger in stationärer Behandlung ( $p = 0,048$ ). Diese Differenz könnte theoretisch durch den sozialen Beziehungsstatus (allein, nicht allein lebend) beeinflusst worden sein (89), jedoch war bei unseren Patienten im Kollektivvergleich kein Unterschied des sozialen Status erkennbar. Patienten des Kollektivs ohne BODE-Index benötigten deutlich häufiger vorübergehend Sauerstoff als Patienten im Kollektiv mit BODE-Index (81,3% vs. 45,2%;  $p \leq 0,0005$ ). Die Indikation zur poststationären Sauerstofflangzeittherapie bestand bei Patienten des Kollektivs ohne BODE-Index wesentlich häufiger (39,6% vs. 9,5%;  $p \leq 0,0005$ ).

Da die aufgezeigten Differenzen nicht auf einer unterschiedlichen Alters- oder Geschlechterverteilung der Kollektive beruhten, müssen die Patienten des Kollektivs ohne BODE-Index schwerer erkrankt gewesen sein als die des Kollektivs mit BODE-Index, gerade auch deshalb, weil die Liegezeit sowie die passagere und Sauerstofflangzeittherapie eng mit dem Schweregrad einer COPD korrelieren. Dies spiegelt sich ebenfalls in der aktuellen Literatur wieder. Die Liegezeit nimmt mit der Schwere der Erkrankung, gemessen an der  $FEV_1$ , bzw. an der Einteilung nach GOLD, zu (29, 52, 63). Nach den Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga, den ATS / ERS Leitlinien sowie den Nationalen Versorgungsleitlinien der COPD wird erst bei einer hospitalisationspflichtigen Exazerbation plus additiver respiratorischer Partialinsuffizienz die passagere Sauerstoffinsufflation empfohlen (1, 16, 85). Eine Sauerstofflangzeittherapie sollte zum Zeitpunkt der chronischen Hypoxämie eingeleitet werden (42), da sie zu einer Verbesserung der Lebenserwartung führt (16). Allerdings konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine LTOT benötigten, eine kürzere Lebenserwartung aufwiesen als Patienten bei denen keine Indikation zur Sauerstofflangzeittherapie bestand (56). Folglich sind COPD-Patienten mit einer langen Krankenhausliegezeit und passagerer sowie Sauerstofflangzeittherapie schwerer erkrankt als Patienten, die eine kürzere Liegezeit haben und keine Sauerstofftherapie benötigen.

Eine weitere Begründung dafür, dass das Kollektiv ohne BODE-Index schwerer erkrankt war als das Kollektiv mit BODE-Index ist an den Ausschlusskriterien erkennbar. Es zeigte sich, dass die Hauptausschlusskriterien der 6-Min-Gehtest und die Lungenfunktion waren. Bei 80% der Patienten des Kollektivs ohne BODE-Index konnte der 6-Min-Gehtest aufgrund des schlechten Allgemeinbefindens, Dyspnoe und muskulärer Schwäche nicht absolviert werden. Bei 64% war der Lungenfunktionstest nicht durchführbar. Insgesamt konnte aufgrund der festgelegten Ausschlusskriterien der BODE-Index bei 63,8% aller Patienten nicht erhoben werden. Dies alleine ist schon bemerkenswert und erstaunlicherweise finden sich zu solchen Zahlen nur in wenigen publizierten Arbeiten Angaben. In einer Studie von *Puhan et al.* konnte bei 34,2% der Patienten der 6-Min-Gehtest aufgrund von neurologischen und muskuloskelettalen Komorbiditäten nicht bestimmt werden (59). In einer Publikation von *Sanjaume et al.* wurde beschrieben, dass bei 12% der 6-Min-Gehtest nicht absolviert werden konnte (67). Bei einer im Jahr 2009 veröffentlichte Studie von *Terzano et al.* konnte nur bei 27 von 288 Patienten der 6-Min-Gehtest erhoben werden. Vor allem aufgrund von kardialen Kontraindikationen und schlechtem Allgemeinbefinden musste auf die Durchführung des 6-Min-Gehtests verzichtet werden. Besonders beachtenswert ist, dass es sich in dieser Studie ebenfalls um exazerbierte, hospitalisierte Patienten handelte (82). Leider finden sich in der Originalstudie von *Celli* zum BODE-Index sowie in den Folgestudien hierzu keine Daten. Es wird in keiner Weise beschrieben, bei welchem Prozentsatz der Patienten der BODE-Index nicht erhoben werden konnte (17, 19, 22, 45).

Die Tatsache, dass es bei 2/3 aller Patienten nicht möglich war, den BODE-Index zu bestimmen, begrenzt seine Anwendungsmöglichkeiten auf Patienten, die in einem offensichtlich nicht schwer erkrankten Zustand sind. Aufgrund dieser Erkenntnis muss die eingangs aufgestellte Hypothese, dass der BODE-Index auch im klinischen Alltag bei schwer erkrankten Patienten anwendbar sei, verworfen werden.

Bisher wurde der BODE-Index überwiegend an klinisch stabilen Patienten in einem exazerbationsfreien Intervall untersucht (17, 54, 66). *Cote et al.* evaluierten den Vorhersagewert des BODE-Index in Bezug auf eine Exazerbation (22), jedoch wurden nur Patienten mit einer moderaten Exazerbation nach der Einteilung von

*Rodriguez-Roisin* eingeschlossen (65). Eine moderate Exazerbation bedeutet laut dieser Einteilung die Notwendigkeit der Medikationsänderung und Inanspruchnahme medizinischer Hilfe. Erst bei der schweren Exazerbation besteht die Indikation zur Hospitalisierung, wie es auf unser Patientenkollektiv zutrif.

### **4.3 Kollektiv ohne BODE-Index**

#### **4.3.1 Komorbiditäten**

Häufig leiden COPD-Patienten unter weiteren chronischen Erkrankungen, die in ihrer Gesamtheit von *Fabbri und Rabe* als „*chronic systemic inflammatory syndrome*“ bezeichnet wurden (26). Oft beschrieben sind muskuloskelettale Anomalitäten, Hypertension, Diabetes, KHK, Herzinsuffizienz, pulmonale Infektionen sowie Tumoren (26). *McCullough et al.* konnten nachweisen, dass 21% von 1586 untersuchten Patienten nicht nur unter einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale litten, sondern auch eine chronische Herzinsuffizienz boten (46). Die Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen nimmt mit steigendem COPD-Schweregrad zu. So ist das Risiko für Patienten mit schwerer COPD an Herzinsuffizienz zu erkranken mehr als doppelt so hoch als das für Patienten mit einer leichten COPD (23). Mehrere Studien konnten ebenfalls zeigen, dass die schwere COPD ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt (68, 74).

In unserer Studie lag bei 16,5% der Patienten eine kardiale Symptomatik vor. Unter dieses Ausschlusskriterium wurden, angelehnt an die Pilotstudie zum BODE-Index (17), eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz, eine instabile Angina pectoris zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie ein stattgehabter Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn gezählt. Dieselben Ausschlusskriterien lagen auch anderen Studien zum BODE-Index zugrunde (22, 54, 55). Da jedoch die häufigsten Komorbiditäten hospitalisierter COPD-Patienten kardial bedingt sind (32), zwingt dieses Ausschlusskriterium den Therapeuten dazu, auf die Erhebung des BODE-Index bei schwer erkrankten COPD-Patienten zu verzichten. Bisher wurde der BODE-Index nur an Patienten ohne schwere Herzerkrankung evaluiert.

### 4.3.2 Sauerstoff, Alter und Liegezeit

Passagere Sauerstofftherapie und Alter zeigten keine Korrelation miteinander. Die Indikation zur passageren Sauerstofftherapie ergibt sich aus dem Schweregrad der Erkrankung (42, 85). Der Schweregrad der COPD wird durch das Ausmaß der intrapulmonalen Entzündungsreaktion und die Komorbiditäten bestimmt und ist nur bedingt altersabhängig (23, 53, 86). Dies konnte auch im Kollektivvergleich gezeigt werden, da sich die Kollektive nicht bezüglich des Durchschnittsalters (69,8 vs. 68,6 Jahre), wohl aber in dem Schweregrad ihrer Erkrankung unterschieden. Konsekutiv ist es leicht verständlich, dass keine Korrelation zwischen der passageren Sauerstofftherapie und dem Alter beobachtet werden konnte.

Da aber Liegezeit und Sauerstofflangzeittherapie mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren (29, 56, 63), erscheint es nur plausibel, dass Liegezeit und Sauerstofflangzeittherapie ebenfalls miteinander korrelieren ( $p = 0,025$ ). Diese Aussage spiegelt sich in der Literatur wieder: *Janson et al.* zeigten, dass Patienten mit LTOT durchschnittlich 8 Tage länger hospitalisiert waren, als Patienten ohne Sauerstofflangzeittherapie (36).

Eine Korrelation zwischen der Liegezeit und der Indikation zur passageren Sauerstofftherapie konnte nicht nachgewiesen werden. Dies liegt am ehesten darin begründet, dass Patienten, die bei der Aufnahme ins Krankenhaus unter starker Luftnot litten und schwergradig erkrankt schienen, auch ohne eine arterielle Blutgasanalyse initial Sauerstoff erhielten.

## 4.4 *Kollektiv mit BODE-Index*

### 4.4.1 Sauerstoff, Alter und Liegezeit

Wie schon im Kollektiv ohne BODE-Index korrelierte auch im Kollektiv mit BODE-Index die Indikation zur passageren und Sauerstofflangzeittherapie nicht mit dem Alter, und es fand sich auch keine Korrelation zwischen der Liegezeit und der passageren Sauerstofftherapie.

Analog zum Kollektiv ohne BODE-Index konnte aber eine Korrelation zwischen der Liegezeit und der Indikation zur Sauerstofflangzeittherapie festgestellt werden

( $p = 0,001$ ). Dies verwundert nicht, da beide Parameter Indikatoren des Schweregrades der COPD sind (36).

#### **4.4.2 BODE-Index unter stationärer Behandlung**

In der vorliegenden Studie verbesserte sich der BODE-Index innerhalb des stationären Aufenthaltes von durchschnittlich 11 Tagen um 1,1 Punkte ( $p < 0,001$ ) und dies war Resultat der akuten medikamentösen Intervention. Es ist bemerkenswert, dass in keiner Publikation zuvor die Veränderung des BODE-Index unter stationärer Behandlung in einem Akutkrankenhaus untersucht wurde. Bisher ist nur bekannt, dass sich der BODE-Index durch eine Exazerbation verschlechtert und durch Rehabilitationsmaßnahmen verbessert. *Cote et al.* zeigten, dass der BODE-Index bei einer moderaten Exazerbation um 1,38 Punkte schlechter wurde (22). Durch eine zweimonatige ambulante Rehabilitationsmaßnahme verbesserte sich der BODE-Index um 0,9 Punkte (20). In einer anderen Studie konnte durch eine 14 wöchige, ebenfalls ambulante Rehabilitationsmaßnahme eine Verbesserung des BODE-Index von durchschnittlich 2 Punkten erreicht werden (5). Ein ambulantes COPD-Patientenschulungsprogramm zur Lebensstilmodifikation über vier mal 120 min innerhalb von 6 Wochen ergab eine Verbesserung des BODE-Index nach einem Jahr von 0,5 Punkten (7).

#### **4.4.3 Aufnahme-BODE-Index und Sauerstofftherapie**

Es zeigte sich, dass kein linearer Zusammenhang zwischen dem Aufnahme-BODE-Index und der Indikation zur passageren sowie zur Sauerstofflangzeittherapie bestand. Auffällig war jedoch, dass erst ab einem BODE-Index von 3 überhaupt die Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie gegeben war. Besonders interessant wäre es, zu untersuchen ob sich am BODE-Index die Indikation für eine Sauerstofflangzeittherapie orientieren kann. Leider sind bisher solche Grenzwerte nicht bekannt. Auch können aus der vorliegenden Studie keine Grenzwerte abgeleitet werden, da insgesamt nur bei vier Patienten des Kollektivs mit BODE-Index die Indikation zur Sauerstofflangzeittherapie bestand. Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen an einer größeren Fallzahl notwendig.

#### 4.4.4 Aufnahme-BODE-Index und Glukokortikoide

Eine Korrelation zwischen dem Aufnahme-BODE-Index und der systemischem Glukokortikoiddosis musste verneint werden. Eine Begründung findet sich möglicherweise in der allgemeinen Unkenntnis über die richtige, dem Schweregrad der Exazerbation angepasste Dosierung (1, 38, 85) und der Gegebenheit, dass bisher nur eine Korrelation des BODE-Index mit dem Schweregrad der COPD nicht aber mit dem Schweregrad einer Exazerbation nachgewiesen wurde (17).

Zwischen dem BODE-Index und dem Einsatz von inhalativen Glukokortikoiden konnte ebenfalls keine Korrelation festgestellt werden. Dies könnte verschiedene Ursachen haben. Zum einen werden die inhalativen Steroide oft nicht leitliniengerecht verordnet (37, 38, 70) und zum anderen führt bei 21% der Patienten der fehlerhafte Umgang mit dem Dosieraerosol zu Einbußen des Therapieerfolges (48). Leitliniengerecht wäre eine an das GOLD-Stadium und die Exazerbationsfrequenz im Vorjahr angepasste Gabe der inhalativen Steroide (1, 60, 85). Bei korrektem Einsatz kann so die Exazerbationsfrequenz gesenkt werden (10, 13). Dabei ist eine Dosis-Wirkungsbeziehung nicht bekannt (85). Publikationen, die eine Korrelation zwischen dem BODE-Index und inhalativen Steroiden nachweisen oder widerlegen wurden bisher nicht veröffentlicht.

#### 4.4.5 Aufnahme-BODE-Index und Liegezeit

Es ist nur logisch, dass schwer erkrankte Patienten auch eine längere Liegezeit haben (52). Folglich überrascht es nicht, dass in der vorliegenden Studie der BODE-Index als Indikator des Schweregrades der COPD (21, 34) und die Liegezeit positiv miteinander korrelieren ( $p = 0,013$ ). Festzustellen ist nur, dass bisher noch keine Zahlen zu dieser Korrelation veröffentlicht wurden.

#### 4.4.6 Vergleich mit der Originalstudie

In der Originalstudie zum BODE-Index von *Celli et al.* wurde der BODE-Index anhand von ambulanten, klinisch stabilen, nicht exazerbierten COPD-Patienten entwickelt. Es wurde gezeigt, dass der BODE-Index als multidimensionales Klassifizierungssystem ein Prädiktor der Mortalität von COPD-Patienten ist (17). Die vorliegende Arbeit ist maßgeblich an der Originalarbeit orientiert, bezieht sich

aber ausschließlich auf exazerbierte Patienten in einem pneumologischen Akutkrankenhaus. Vor diesem Hintergrund sollen die Patientenkollektive beider Studien miteinander verglichen werden.

In *Cellis* Kollektiv waren die Patienten auf alle Quartile relativ homogen verteilt mit einem Gipfel von 30% im Quartil 3-4. 44% der Patienten haben einen BODE-Index von  $\geq 5$ . In der vorliegenden Arbeit konnte eine andere Verteilung beobachtet werden. Die Anzahl der Patienten pro Quartil war mit steigendem BODE-Index zunehmend. Im Quartil 7-10 zeigte sich mit 41% aller Patienten ein Gipfel. 70% der Erkrankten hatten einen BODE-Index  $\geq 5$ . Dies waren 26% mehr als in *Cellis* Patientenkollektiv.

<b>BODE-Quartile</b>	<b>Kollektiv mit BODE-Index n = 42</b>	<b>Cellis Kollektiv n = 625</b>
<b>0-2</b>	4    10 %	169    27 %
<b>3-4</b>	9    21 %	187    30 %
<b>5-6</b>	12    29 %	130    21 %
<b>7-10</b>	17    41 %	139    23 %
<b>Mittelwert des BODE-Index</b>	5,7 $\pm$ 2,2 [5,0 ; 6,4]	4,3 $\pm$ 2,5 [4,1 ; 4,5]

**Tabelle 25: Vergleich mit *Cellis* Parametern.**  $\pm$  Standardabweichung, [ ] = Konfidenzintervall

Die Datenlage zeigt, dass unser Patientenkollektiv gemessen am BODE-Index schwerer erkrankt war als das *Cellis*. Dies ist nicht überraschend und kann mit der akuten Exazerbationssituation unserer Patienten begründet werden. Im Mittel war der BODE-Index unserer Patienten um 1,4 Punkte schlechter. Diese Differenz zwischen dem BODE-Index von unserem exazerbierten Patientenkollektiv und dem nicht exazerbierten Patientenkollektiv *Cellis* war identisch mit der Beobachtung *Cotes et al.*. *Cotes* Arbeitsgruppe stellte fest, dass sich der BODE-Index bei Exazerbation durchschnittlich um 1,4 Punkte verschlechterte (22).

#### 4.4.7 Follow-up-Zeit – 6 Monate nach Entlassung

##### 4.4.7.1 BODE-Index und Exazerbationsfrequenz

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine mittlere Exazerbationshäufigkeit von 0,74 pro Patient innerhalb von 6 Monaten bei einer durchschnittlichen Einsekundenkapazität von  $40 \pm 18\%$ . *Niewoehner et al.* hingegen beobachteten in einer Therapiestudie eine mittlere Exazerbationshäufigkeit von 1,1 pro Patient innerhalb des gleichen Zeitraums und einer durchschnittlichen Einsekundenkapazität von 36% (51). Die durchschnittliche Einsekundenkapazität in der vorliegenden Studie wich unter Berücksichtigung der Standardabweichung nicht wesentlich von der durchschnittlichen FEV<sub>1</sub> *Niewoehners* Kollektiv ab. *Niewoehners* Kollektiv und das der vorliegenden Studie wurden leitliniengerecht behandelt und unterschieden sich nicht im Altersdurchschnitt, weshalb die Differenz der Exazerbationsfrequenz möglicherweise Ausdruck einer besseren Compliance unserer Patienten ist.

Die uns von den Hausärzten angegebene Exazerbationsfrequenz der Patienten korrelierte nicht mit dem BODE-Index. Abweichende Ergebnisse erbrachte eine Studie von *Marin et al.*. In dieser Arbeit wurde der BODE-Index von 275 Patienten ebenfalls mit der Exazerbationsfrequenz korreliert. Die Studie stellte heraus, dass die Dauer bis zur ersten Exazerbation sowie die Exazerbationsfrequenz mit einem schlechteren BODE-Index einhergingen. Es lag jedoch ein achtjähriger Beobachtungszeitraum zugrunde. Die mittlere Zeitspanne bis zur ersten hospitalisierungsbedürftigen Exazerbation betrug 1,3 Jahre bei einem BODE-Index von 7-10 und 7,9 Jahre bei einem BODE-Index von 0-2. Alle Patienten befanden sich bei Eintritt in die Studie in einem klinisch stabilen Zustand (45). Diesen zu unserer Studie differenten Ergebnissen von *Marin et al.* lassen sich auf die kleine Fallzahl und die relativ kurze *Follow-up-Zeit* zurückführen, da unser Beobachtungszeitraum nur 6 Monate betrug. Möglich wäre auch, dass sich der Vorhersagewert des BODE-Index, erhoben an einem stabilen Patientenkollektiv, nicht ohne weiteres auf exazerbierte COPD-Patienten übertragen lässt. In einer kürzlich veröffentlichten Studie bestätigte sich erneut der Zusammenhang zwischen BODE-Index und Exazerbationsfrequenz, doch auch hier lag ein stabiles Patientenkollektiv zugrunde. Zusätzlich wurde der

Vorhersagewert der GOLD-Klassifikation in Bezug auf eine Exazerbation untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass der BODE-Index und die GOLD-Klassifikation gleich gute Prädiktoren einer Exazerbation sind (27). Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem BODE-Index exazerbierter Patienten und der Exazerbationsfrequenz beweisen, wurden bisher nicht veröffentlicht.

#### **4.4.7.2 Therapie, respektive Steroiddosis bei Exazerbation**

Die Therapie der Exazerbation ist abhängig von dem jeweiligen Schweregrad. Bei der leichten Exazerbation, einer subjektiven Einschränkung mit oder ohne geringer Verschlechterung der Einsekundenkapazität, werden in erster Linie  $\beta_2$ -Sympathomimetika und/oder Anticholinergika verwendet. Die mittelgradige Exazerbation ist durch verstärkte Atemnot und/oder Husten gekennzeichnet sowie durch eine messbare Einschränkung der FEV<sub>1</sub>. Zusätzlich zu den oben genannten Medikamenten können systemische Glukokortikoide eingesetzt werden. Die schwere Exazerbation zeichnet sich durch eine progrediente Zyanose, Bewusstseinsintrübung und kardiale Symptome aus. Sie sollte stationär behandelt werden. Zusätzlich zu den oben genannten Therapiemaßnahmen kann die Gabe von Sauerstoff oder eine nichtinvasive Beatmung indiziert sein. Antibiotika sollten unabhängig vom Schweregrad bei purulentem Sputum immer verabreicht werden (85).

In der vorliegenden Studie wurden die Anzahl der poststationären Exazerbationen sowie die therapeutische Intervention über die Hausärzte via Fragebogen ermittelt. Anhand der jeweils beschriebenen Therapiemaßnahme konnte retrospektiv auf den Schweregrad der Exazerbation geschlossen werden. Eine leitliniengerechte Therapie wurde hierbei angenommen. 41,4% der Exazerbationen innerhalb der *Follow-up-Zeit* konnten einer leichten Exazerbation zugeordnet werden, da sie ohne Steroide und vor allem ambulant behandelt wurden. 20,7% der Exazerbationen wurde mit einer Erhöhung der Glukokortikoiddosis begegnet, ohne den Patienten zu hospitalisieren. Diese entsprachen also einer mittelgradigen Exazerbation. 37,9% mussten als schwere Exazerbationen gewertet werden, da sie zur stationären Einweisung führten.

Bei genauerer Betrachtung der therapeutischen Intervention, insbesondere der Verordnung von systemischen Glukokortikoiden fällt auf, dass die Dosierung eine

große Spannweite aufwies. Die Patienten erhielten zwischen 10 und 250mg Glukokortikoide pro Tag. Diese große Spannweite spiegelt die fehlende Evidenz für eine bestimmte Steroiddosis bei Exazerbation wider (76). Positive Effekte auf die Liegezeit, die FEV<sub>1</sub> und die Häufigkeit eines Therapieversagens schienen nicht von der Steroiddosis abhängig zu sein. So konnten sowohl unter hohen Steroiddosen (125mg Methylprednisolon intravenös alle 6 Std) als auch unter relativ geringen Mengen (30mg Prednisolon pro Tag) eine Verkürzung der Liegezeit, eine Verbesserung der FEV<sub>1</sub> und eine geringeres Therapieversagen nachgewiesen werden (24, 50).

#### ***4.4.7.3 BODE-Index und Glukokortikoiddosis 6 Monate poststationär***

Eine Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikoiden wird nicht generell empfohlen, sondern nur dann, wenn positive Effekte dieser Therapie eindeutig dokumentiert sind (85). In zwei retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass eine Dauertherapie mit 10mg Prednison pro Tag möglicherweise die Progression der COPD verlangsamt (57, 58).

In der vorliegenden Arbeit erhielten 61,5% der Patienten 6 Monate nach Aufnahme in die Studie systemische Glukokortikoide, die mediane Dosierung betrug 5 mg/d. Leider wurde nicht festgehalten, ob der einzelne Patient, wie in den Leitlinien gefordert, eindeutig von der Therapie profitierte. Des Weiteren wurde nicht dokumentiert, ob die orale Glukokortikoiddosis einer Basisdauermedikation entsprach oder ob sie noch im Rahmen einer stattgehabten Exazerbation verordnet worden war. Die Frage nach der Korrelation zwischen Glukokortikoiddosis 6 Monate poststationär und dem BODE-Index kann in Anbetracht dieser Fehlerquellen leider nicht ausreichend beantwortet werden. Die Tatsache, dass ein Patient Steroide erhielt, lässt deshalb hier keinen Rückschluss auf den BODE-Index zu. Erstaunlich bleibt, dass weniger Patienten inhalative (10 von 39) als systemische Glukokortikoide (24 von 39) verabreicht wurden. Studien, in denen ähnliches publiziert wurde, liegen nach unserem besten Wissen nicht vor.

## ***4.5 Ausblick***

Ursprüngliche Intention dieser Studie war die Korrelation zwischen dem BODE-Index und verschiedenen Parametern wie Indikation zur passageren und

Sauerstofflangzeittherapie, Liegezeit und Exazerbationsfrequenz zu untersuchen. Die größte Einschränkung ergab sich dabei durch die kleine Fallzahl, eine Folge des schwer erkrankten Patientenkollektivs. Eingangs sollte bei möglichst allen Patienten der BODE-Index erhoben werden. Im Verlauf der Studie zeigte sich jedoch, dass dies bei 2/3 der Patienten nicht möglich war. Den größten limitierenden Faktor stellte der 6-Min-Gehtest dar, welcher bei den meisten Patienten aufgrund der Schwere der Erkrankung nicht durchgeführt werden konnte.

Gesucht werden sollte deshalb nach einer Möglichkeit, die Vorteile des BODE-Index – die COPD als Systemerkrankung zu erfassen – nutzen zu können, ohne dabei den 6-Min-Gehtest verwenden zu müssen. Zukünftig könnten so auch schwer erkrankte Patienten erfasst werden.

*Soler-Cataluña et al.* zeigten, dass die Exazerbation per se ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität ist (77). Darauf basierend ersetzten sie in einer Folgestudie den 6-Min-Gehtest durch die Exazerbationsfrequenz. Der neue Index wird als BODEx (Ex für Exazerbation) bezeichnet. Berücksichtigt werden hier nur schwere Exazerbationen, also solche die einer Hospitalisation bedürfen. Es konnte nachgewiesen werden, dass der BODEx-Index genauso valide in Bezug auf die Prädiktion der Mortalität ist, wie der BODE-Index selbst (78). Nachteil des BODEx-Index ist, dass die hospitalisationspflichtigen Exazerbationen innerhalb des vorangegangenen Jahres dem Therapeuten bekannt sein müssen, um den BODEx-Index erheben zu können.

Eine weitere Alternative zum BODE-Index stellt der von *Puhan et al.* entwickelte ADO-Index (*Age-Dyspnea-Obstruction-Index*) dar (59). Es handelt sich ebenfalls um einen *Punktescore*. Je nach Altersgruppe werden zwischen 0 und 5 Punkte vergeben. Die MMRC-Dyspnoeskala wird mit 0-3 und die Einsekundenkapazität mit 0-2 Punkten bewertet. Grundgedanke hierbei war die Feststellung, dass das Alter einen engen Zusammenhang mit der Mortalität aufwies, wohingegen der BMI nur eine geringe Korrelation mit der Dreijahresmortalität zeigte. Der ADO-Index im Vergleich zum BODE-Index war sogar ein besserer Prädiktor der Mortalität.

Auch der *COPD Prognostic Index*, in den die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Anzahl der Exazerbationen, kardiovaskuläre Komorbiditäten, das Alter und das Geschlecht einfließen, soll Mortalität, Hospitalisationen und Exazerbationen vorhersagen können (8).

Anlass für zukünftige Studien geben folgende Überlegungen: *De Freitas et al.* bewiesen, dass die postbronchodilatatorische inspiratorische Kapazität (IC) mit der Klassifikation nach GOLD sowie mit dem BODE-Index korreliert und ein guter Marker für den Schweregrad der Erkrankung ist. Es konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass eine ausgezeichnete Korrelation zwischen dem 6-Min-Gehtest und der IC besteht (28). Folglich stellt sich die Frage, ob die IC den 6-Min-Gehtest im BODE-Index ersetzen könnte.

Interessant wäre fernerhin, ob ein nicht durchführbarer 6-Min-Gehtest einem Gehtest <149m, wie es der untere Grenzwert im BODE-Index ist, entspricht. Wäre dies der Fall, würden alle Patienten mit einer Gehstrecke <149m und alle bei denen der 6-Min-Gehtest nicht durchführbar ist, im BODE-Index den gleichen Punktwert erhalten. Dadurch könnte der so modifizierte BODE-Index bei einem breiteren Patientenspektrum Anwendung finden.

Abschließend kann postuliert werden, dass der BODE-Index eine gute und sinnvolle Ergänzung zur GOLD Klassifikation darstellt, da er die COPD als Systemerkrankung begreift. Bei schwer erkrankten und exazerbierten Patienten ist er jedoch zumeist nicht anwendbar und müsste in Zukunft vereinfacht werden, um für ein breiteres Patientenspektrum Gültigkeit zu erlangen.

## 5 Zusammenfassung

Die COPD zählt zu den häufigsten Erkrankungen weltweit, deren Morbidität und Mortalität weiter ansteigen. Sie wird definiert als eine chronische, nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion, gemessen anhand der Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) und der Vitalkapazität (VC). Mittels dieser Parameter kann der Schweregrad nach der GOLD-Klassifikation festgelegt werden.

Studien beweisen zunehmend, dass die COPD nicht nur eine Lungen-, sondern auch eine Systemerkrankung ist. Betroffen werden das kardiovaskuläre und muskuloskeletale System. Hinzu kommen eine systemisch nachweisbare Inflammation und depressive Symptome. Diesen Erkenntnissen Rechnung tragend wurde der **BODE-Index** entwickelt. Er setzt sich aus dem **Body-Mass-Index (BMI)**, der **Obstruktion** ( $FEV_1$ ), dem **Dyspnoegrad** (MMRC-Dyspnoe-Skala) und der *Exercise Capacity* (6-Min-Gehtest) zusammen und gilt als besserer Prädiktor der Mortalität als die  $FEV_1$  alleine. Zudem korreliert er mit der Lebensqualität und der Exazerbationsfrequenz. In allen bisher publizierten Arbeiten wurde sein Vorhersagewert jedoch nur an klinisch stabilen Patienten untersucht.

Die vorliegende Arbeit sollte dazu dienen, die Praktikabilität des BODE-Index bei schwer exazerbierten COPD-Patienten im stationären Bereich zu evaluieren sowie seine Korrelationen mit Liegezeit, Indikation zur Sauerstofftherapie, Glukokortikoiddosis und Exazerbationsfrequenz zu untersuchen.

Dazu wurden 218 exazerbierte COPD-Patienten rekrutiert. Von diesen 218 Patienten konnte bei 42 der BODE-Index erhoben werden – das Kollektiv mit BODE-Index. Bei 139 Patienten kamen Ausschlusskriterien zum Tragen, so dass der BODE-Index nicht bestimmt werden konnte – das Kollektiv ohne BODE-Index. Dabei führte der 6-Min-Gehtest am häufigsten zum Ausschluss, denn er konnte bei 80% der Patienten des Kollektivs ohne BODE-Index aufgrund des schlechten Allgemeinbefindens, der Dyspnoe oder muskulärer Schwäche nicht durchgeführt werden.

39 Patienten schieden wegen einer unvollständigen Datenlage aus.

Beide Kollektive unterschieden sich weder im Altersdurchschnitt noch in der Geschlechterverteilung. Jedoch hatte das Kollektiv mit BODE-Index eine um durchschnittlich zwei Tage kürzere Liegezeit ( $p = 0,048$ ; Mann-Whitney-U-Test), und es bestand deutlich seltener die Indikation zur passageren und zur Sauerstofflangzeittherapie ( $p \leq 0,005$ ;  $\chi^2$ -Test nach Pearson). Alle Patienten, bei denen der BODE-Index nicht erhoben werden konnte (Kollektiv ohne BODE-Index), waren somit schwerer erkrankt als die Patienten, bei denen es möglich war den BODE-Index zu berechnen (Kollektiv mit BODE-Index).

Der BODE-Index verbesserte sich unter der stationären Therapie um 1,1 Punkte ( $p = 0,001$ ; t-Test für abhängige Stichproben). Die Untersuchung der Korrelationen zwischen BODE-Index und Liegezeit, Indikation zur Sauerstofftherapie und Glukokortikoiddosis ergab, dass nur zwischen BODE-Index und Liegezeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand ( $p = 0,013$ ,  $\chi^2$ -Test nach Pearson). Für alle anderen Variablen konnte keine Korrelation nachgewiesen werden. Insbesondere korreliert der BODE-Index, erhoben an schwer exazerbierten Patienten, nicht mit der Exazerbationsfrequenz.

Durch die vorliegende Arbeit wurde festgestellt, dass der BODE-Index für den Alltag in einem Akutkrankenhaus unbrauchbar ist, da schwergradig exazerbierte Patienten häufig nicht in der Lage sind, alle für den BODE-Index notwendigen Untersuchungen zu durchlaufen. Dabei ergab sich die größte Einschränkung durch den 6-Min-Gehtest.

Aufgrund dieses Resultates ist es für zukünftige Studien von besonderem Interesse zu überprüfen, welche Parameter den 6-Min-Gehtest im BODE-Index ersetzen könnten, damit der so modifizierte BODE-Index auch bei schwer exazerbierten COPD-Patienten Anwendung finden kann.

## 6 Summary

**Background:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality throughout the world. It is a slowly progressive disorder characterized by airflow obstruction, which is not fully reversible. The GOLD-Classification graduates the COPD in four stages of severity with the help of the post-bronchodilator forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) and clinical symptoms.

A large number of clinical trials show that COPD patients also have systemic manifestations like cardiac comorbidities, musculoskeletal dysfunction, depression and systemic inflammation that are not reflected by the FEV<sub>1</sub>. To perceive the COPD as a systemic disease the BODE-Index, a multidimensional grading system, was developed. The BODE index, which comprises body mass index, airflow limitation (FEV<sub>1</sub>), dyspnea and 6-min-walk-distance, predicts mortality in collectives of patients with COPD. It correlates with quality of life and the frequency of exacerbation as well.

**Objectives:** Up to now the predictive value of the BODE-Index was only shown for clinically stable patients. Aim of our study was to investigate the BODE-Index regarding severely exacerbated COPD-patients and to evaluate the relationship between BODE-Index and length of stay, oxygen therapy, application of steroids and frequency of exacerbation.

**Methods:** 218 exacerbated COPD-patients were recruited from a pneumological clinic. We assessed the BODE-Index of 42 patients. 139 patients were not able to accomplish all parts of the BODE-Index-examinations. Hence we had two groups of patients, one collective with, another without BODE-Index. Both groups were compared concerning age, gender, indication for oxygen-therapy and treatment with steroids as well as length of stay.

The BODE-Index was correlated with the indication for oxygen- and steroid-application, the length of stay and the frequency of exacerbation within 6 months after discharge.

**Results:** With regards to the collective without BODE-Index it became apparent that the 6-min-walk-test was a main exclusion criterion. According to the COPD severity 80% out of 139 patients could not undergo the 6-min-walk-test.

By comparing both collectives it could be shown, that they did not differ in gender or age. But the collective with BODE-Index needed oxygen less often ( $p \leq 0,005$ ; Chi<sup>2</sup>-Test according to Pearson) and had on average a two days shorter length of stay ( $p = 0,048$ ; Mann-Whitney-U-Test).

With regards to the collective with BODE-Index a positive correlation could only be found for the BODE-Index with length of stay ( $p = 0,013$ ; Chi<sup>2</sup>-Test according to Pearson). The BODE-Index did not correlate with the indication for oxygen therapy, the need for steroids or the exacerbation frequency. In particular the BODE-Index did not correlate with the exacerbation frequency in severe exacerbated patients.

During hospitalization the BODE-Index improved by 1.1 points ( $p = 0,001$ ; paired t-test).

**Conclusions:** Our study has shown that the BODE-Index is not applicable for in-patients with severe COPD, because most patients in this stage are not able to undergo the 6-min-walk-test. Therefore it is of note for intended studies to develop a modified BODE-Index that replaces the 6-min-walk-test. Thus the predictive value of the BODE-Index could be expanded to include all patients, irrespective of COPD severity.

## 7 Literaturverzeichnis

1. **Abholz HH, Gillissen, A, Magnussen, H et al.** Nationale Versorgungsleitlinien COPD. Version 1.7 Februar 2010 basierend auf der Fassung vom Februar 2006.
2. **Agustí AG, Noguera A, Sauleda J et al.** Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:347–360.
3. **ATS statement.** Guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166:111–117.
4. **ATS/ERS.** Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1–40.
5. **Barakat S, Michele G, George P et al.** Outpatient pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2008; 3:155–162.
6. **Berkus J, Nolin T, Mårdh C et al.** Characteristics and long-term outcome of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of cases in the Swedish Intensive Care Registry during 2002–2006. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2008; 52:759–765.
7. **Bösch D, Feierabend M, Becker A.** Ambulante COPD-Patientenschulung (ATEM) und BODE-Index. *Pneumologie* 2007; 61:629–635.
8. **Briggs A, Spencer M, Wang H et al.** Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168:71–79.
9. **Burdon JG, Juniper EF, Killian KJ et al.** The perception of breathlessness in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:825–828.
10. **Burge PS, Calverley PM, Jones PW et al.** Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320:1297–1303.
11. **Burge S, Wedzicha JA.** COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; 41:46s–53s.

12. **Burrows B.** The course and prognosis of different types of chronic airflow limitation in a general population sample from Arizona: comparison with the Chicago "COPD" series. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:S92-4.
13. **Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al.** Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:449–456.
14. **Calverley PMA, Anderson JA, Celli B et al.** Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356:775–789.
15. **Cardoso F, Tufanin AT, Colucci M et al.** Replacement of the 6-min walk test with maximal oxygen consumption in the BODE Index applied to patients with COPD: an equivalency study. *Chest* 2007; 132:477–482.
16. **Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force.** Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932–946.
17. **Celli BR, Cote CG, Marin JM et al.** The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005–1012.
18. **Ciba guest symposium report.** Terminology, definitions and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14:286–299.
19. **Cote CG, Pinto-Plata V, Marin JM et al.** The Modified BODE Index: Validation with Mortality in COPD. *Eur Respir J* 2008.
20. **Cote CG, Celli BR.** Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26:630–636.
21. **Cote CG, Celli BR.** BODE index: a new tool to stage and monitor progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonologia i alergologia polska : organ Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, i Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc* 2009; 77:305–313.
22. **Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR.** Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest* 2007; 131:696–704.

23. **Curkendall SM, Lanes S, Luise C de et al.** Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2006; 21:803–813.
24. **Davies L, Angus RM, Calverley PM.** Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354:456–460.
25. **Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS et al.** Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 22:931–936.
26. **Fabbri LM, Rabe KF.** From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370:797–799.
27. **Faganello MM, Tanni SE, Sanchez FF et al.** BODE index and GOLD staging as predictors of 1-year exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med. Sci.* 2010; 339:10–14.
28. **Freitas CG de, Pereira CAC de, Viegas CAA de.** Inspiratory capacity, exercise limitation, markers of severity, and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia* 2007; 33:389–396.
29. **Freytag A, Storz, P.** Direct Costs of Treatment of COPD in a German Sickness Fund. iHEA 2007 6th World Congress: Explorations in Health Economics Paper. Internet: <http://ssrn.com/abstract=993135>.
30. **Guyatt GH, Berman LB, Townsend M et al.** A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42:773–778.
31. **Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M et al.** Stages of disease severity and factors that affect the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94:841–846.
32. **Holguin F, Folch E, Redd SC et al.** Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005; 128:2005–2011.
33. **Holland AE, Hill CJ, Rasekaba T et al.** Updating the minimal important difference for six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91:221–225.

34. **Huijsmans RJ, de Haan A, ten Hacken NN et al.** The clinical utility of the GOLD classification of COPD disease severity in pulmonary rehabilitation. *Respir Med* 2008; 102:162–171.
35. **Jadwiga A WMD.** Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Care* 2003; 48:1204–1215.
36. **Janson C GTSUCNMM.** Characteristics of hospitalised patients with COPD in the Nordic countries. *Respiratory medicine* 2006; 100:10–16.
37. **Jebrak G.** [COPD routine management in France: are guidelines used in clinical practice?]. *Rev Mal Respir* 2010; 27:11–18.
38. **Jochmann A, Neubauer F, Miedinger D et al.** General practitioner's adherence to the COPD GOLD guidelines: baseline data of the Swiss COPD Cohort Study. *Swiss medical weekly : official journal of the Swiss Society of Infectious Diseases, the Swiss Society of Internal Medicine, the Swiss Society of Pneumology* 2010.
39. **Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM et al.** A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1321–1327.
40. **Kessler R, Faller M, Fourgaut G et al.** Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:158–164.
41. **MacNee W.** Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:258-66; discussion 290-1.
42. **Magnussen H, Goekenjan G, Köhler D et al.** [Guidelines to long-term oxygen therapy]. *Pneumologie* 2001; 55:454–464.
43. **Mahler DA, Wells CK.** Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988; 93:580–586.
44. **Mahler DA, Ward J, Waterman LA et al.** Patient-reported dyspnea in COPD reliability and association with stage of disease. *Chest* 2009; 136:1473–1479.
45. **Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C et al.** Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respiratory medicine* 2008:1–6.
46. **McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM et al.** Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Academic emergency*

- medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2003; 10:198–204.
47. **Medinas-Amorós M, Alorda C, Renom F et al.** Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the predictive validity of the BODE index. *Chron Respir Dis* 2008; 5:7–11.
48. **Mehuys E, Boussery K, Adriaens E et al.** [Management of COPD in community pharmacy]. *J Pharm Belg* 2010:10–15.
49. **Morr H.** Therapieziele und Messungen des Therapieerfolgs bei COPD. *Med Klin (Munich)* 2006; 101:279–282.
50. **Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al.** Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340:1941–1947.
51. **Niewoehner DE, Rice K, Cote C et al.** Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143:317–326.
52. **Oca MM de, Tálamo C, Halbert RJ et al.** Frequency of self-reported COPD exacerbation and airflow obstruction in five Latin American cities: the Proyecto Latinoamericano de Investigacion en Obstruccion Pulmonar (PLATINO) study. *Chest* 2009; 136:71–78.
53. **Ohara T, Hirai T, Muro S et al.** Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 2008; 134:1244–1249.
54. **Ong K, Earnest A, Lu S.** A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005; 128:3810–3816.
55. **Ong K, Lu S, Soh CS.** Does the multidimensional grading system (BODE) correspond to differences in health status of patients with COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1:91–96.
56. **Piccioni P, Caria E, Bignamini E et al.** Predictors of survival in a group of patients with chronic airflow obstruction. *Journal of clinical epidemiology* 1998; 51:547–555.

57. **Postma DS, Peters I, Steenhuis EJ et al.** Moderately severe chronic airflow obstruction. Can corticosteroids slow down obstruction? *Eur. Respir. J.* 1988; 1:22–26.
58. **Postma DS, Steenhuis EJ, van der Weele LT et al.** Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? *European journal of respiratory diseases* 1985; 67:56–64.
59. **Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M et al.** Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374:704–711.
60. **Rabe KF, Hurd S, Anzueto A et al.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532–555.
61. **Redelmeier DA BAGRGG.** Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1278–1282.
62. **Report of an expert committee.** Definition and diagnosis of pulmonary disease with special reference to chronic bronchitis and emphysema. *WHO Techn Rep Ser* 1961; 213:14–19.
63. **Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE et al.** Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:137–141.
64. **Roche N, Zureik M, Soussan D et al.** Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *Eur. Respir. J.* 2008; 32:953–961.
65. **Rodriguez-Roisin R.** Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117:398S-401S.
66. **Sanchez FF, Faganello MM, Tanni SE et al.** Relationship between disease severity and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2008; 41:860–865.
67. **Sanjaume M, Almagro P, Rodríguez-Carballeira M et al.** Mortalidad posthospitalaria en pacientes reingresadores por EPOC. Utiliad del índice BODE. *Revista clínica española* 2009; 209:364–370.

- 
68. **Schneider C, Bothner U, Jick SS et al.** Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur. J. Epidemiol.* 2010; 25:253–260.
69. **Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA et al.** Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82:53–59.
70. **Seaman J, Leonard AC, Panos RJ.** Health care utilization history, GOLD guidelines, and respiratory medication prescriptions in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5:89–97.
71. **Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A et al.** Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161:1608–1613.
72. **Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA et al.** Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157:1418–1422.
73. **Silva GE, Sherrill DL, Guerra S et al.** Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126:59–65.
74. **Sin DD, Man SF.** 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* 2003; 107:1514–1519.
75. **Sin DD, Wu L, Man SF.** The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127:1952–1959.
76. **Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB et al.** Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch. Intern. Med.*; 162:2527–2536.
77. **Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P et al.** Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925–931.
78. **Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Sánchez LS et al.** Severe exacerbations and BODE index: Two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respiratory medicine* 2009.

79. **Spruit MA, Gosselink R, Troosters T et al.** Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax* 2003; 58:752–756.
80. **Stevens D, Elpern E, Sharma K et al.** Comparison of hallway and treadmill six-minute walk tests. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160:1540–1543.
81. **Tashkin DP, Celli B, Senn S et al.** A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359:1543–1554.
82. **Terzano C, Conti V, Di Stefano F et al.** Comorbidity, Hospitalization, and Mortality in COPD: Results from a Longitudinal Study. *Lung* 2010.
83. **Traver GA, Cline MG, Burrows B.** Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:895–902.
84. **van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW et al.** Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002; 57:412–416.
85. **Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP et al.** Leitlinien 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* 2007; 61:e1-40.
86. **Vogelmeier C, Koczulla R, Fehrenbach H et al.** Pathogenese der COPD. *Internist (Berl)* 2006; 47:885-6, 888-90, 892-4.
87. **Watz H, Magnussen H.** Komorbiditäten bei COPD. *Internist (Berl)* 2006; 47:895-6, 898-900.
88. **Weiß C.** Basiswissen Medizinische Statistik. 4th ed. Springer Medizinverlag: Heidelberg, 2008.
89. **Wong AWM, Gan WQ, Burns J et al.** Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: influence of social factors in determining length of hospital stay and readmission rates. *Can. Respir. J.* 2008; 15:361–364.
90. **World Health Organization.** World Health Statistic 2008:1–112.
91. **Yang L, Zhou M, Smith M et al.** Body mass index and chronic obstructive pulmonary disease-related mortality: a nationally representative prospective study of 220 000 men in China. *International journal of epidemiology* 2010.

## 8 Anhang

### 8.1 *Abkürzungsverzeichnis*

ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BMI	body-mass-index
BODE-Index	BMI-Obstruction-Dyspnea-Exercise-Index
CD	cluster of differentiation
cm	Zentimeter
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	c-reaktives Protein
CRQ	Chronic Respiratory Questionnaire
d	Tag
ERS	European Respiratory Society
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität
Hs-CRP	High Sensitivity CRP
IC	Inspiratorische Kapazität
IL	Interleukin
IQR	Interquartile range
LT	Leukotrien
LTOT	Long Term Oxygen Therapy
MMRC-Dyspnoeskala	modifizierte Medical Research Council Dyspnoeskala
n	Anzahl
NYHA	New York Heart Association
p	Signifikanz
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire

TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
VC	Vitalkapazität
6-Min-Gehtest	6-Minuten-Gehtest

<	kleiner
>	größer
≤	kleiner gleich
≥	größer gleich
♀	weiblich
♂	männlich

## 8.2 Anlagen

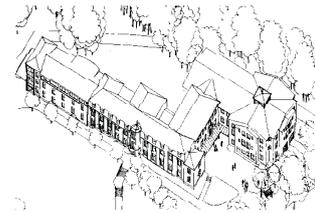
Grade	Degree of breathlessness related to activities
0	Not troubled by breathlessness except on strenuous exercise
1	Short of breath when hurrying or walking up a slight hill
2	Walks slower than contemporaries on level ground because of breathlessness, or has to stop for breath when walking at own pace
3	Stops for breath after walking about 100m or after a few minutes on level ground
4	Too breathless to leave the house, or breathless when dressing or undressing

Anlage 1: Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (43)



## Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen

in Arbeitsgemeinschaft mit dem  
Fachbereich Humanmedizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen



Klinik Waldhof Elgershausen – 35753 Greifenstein

**Direktor : Professor Dr.med.H.Morr**

### Anschrift

Zentrale : 06449 – 927 0  
Sekretariat Prof.Morr : 06449 – 927 261  
Stationäre Aufnahme : 06449 – 927 261  
Ambulanz : 06449 – 927 261  
Beatmungsstation : 06449 – 927 251  
DGSM akkreditiertes Schlaflabor : 06449 – 927 237  
Fax : 06449 – 927 399

[www.klinik-waldhof.de](http://www.klinik-waldhof.de)

35753 Greifenstein, **Datum**

Sehr geehrte(r) Frau/Herr Dr. ...

Im ... war Ihr(e) Patient(in) Frau/Herr ..., geboren am ... in der Klinik Waldhof Elgershausen aufgrund ihrer/seiner COPD in Behandlung.

Im Rahmen meiner Doktorarbeit untersuche ich, unter Leitung von Professor Morr, eine mögliche Korrelation zwischen BODE-Index und Exazerbationsrate, sowie zwischen BODE-Index und Cortisonverbrauch.

Der BODE-Index wurde 2004 von B.R. Celli et al. in den USA entwickelt und soll eine Vorhersage über die Sterbewahrscheinlichkeit eines COPD- Patienten machen. **BODE** steht für **B**ody-mass-index, **O**bstruktion (FEV1), **D**yspnoe (MMRC-Dyspnoe-Skala) und **E**xercise (6-min-Gehtest). Jedem Wert werden nach Schweregrad Zahlenwerte zwischen 0 und 3 zugeordnet, für den BMI können 0 Punkte oder 1 Punkt vergeben werden. Addiert ergeben diese einen Score zwischen 0 und 10.

Um herauszufinden, ob der BODE-Index mit der Exazerbationshäufigkeit innerhalb von sechs Monaten, sowie dem Cortisonverbrauch sechs Monate nach Entlassung (von... bis Ende...) korreliert bitte ich Sie folgenden kurzen Fragebogen auszufüllen.

Ich bedanke mich sehr herzlich für Ihre Mühen und den damit verbundenen Zeitaufwand.

Bitte schicken Sie den Fragebogen in dem beiliegenden, frankierten Umschlag schnellst möglich zurück.

Haben Sie Fragen, dann zögern Sie bitte nicht Prof. Morr oder mich anzurufen (Tel. 06449 927236).

Herzliche Grüße

Mira Colzman

Zertifikat 2004



Kooperation für Transparenz und Qualität im Krankenhaus

### Anlage 2. Anschreiben an die Hausärzte

**Pneumologischen Klinik**

**Waldhof Elgershausen**  
z.H. Frau cand. med. Mira Colsman  
35753 Greifenstein

**Studienfragebogen zu Ihrer/Ihrem Patientin(en)**

**Frau/Herr ..., geboren am ...**

**1) Cortison systemisch und inhalativ:**

- Name des Präparats \_\_\_\_\_

- Dosierung in mg/d \_\_\_\_\_

**2) Exazerbation in den letzten 6 Monaten** (definiert als eine Verschlechterung der COPD, welche eine Änderung der Medikation erfordert(e)). Zutreffendes bitte ankreuzen.

- ja

- nein

**falls Sie Ja angekreuzt haben:**

**3) Datum der Exazerbation:** 1) \_\_\_\_\_

2) \_\_\_\_\_

3) \_\_\_\_\_

**4) Neue Verordnungen nach der Exazerbation:**

zu 1) \_\_\_\_\_

zu 2) \_\_\_\_\_

zu 3) \_\_\_\_\_

**Datum \_\_\_\_\_ ,      Unterschrift und Arztstempel**

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen  
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the  
electronic version of the paper.**

## 8.4 *Danksagung*

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Harald Morr für die großzügige Überlassung des Themas und die hervorragende, persönliche Betreuung. Die stets konstruktive Kritik, die wertvolle Diskussion der Ergebnisse und die zuverlässige Hilfe in jeder Hinsicht weiß ich sehr zu schätzen. Herr Prof. Dr. Harald Morr war ein herausragender Doktorvater.

Großer Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Waldhofs Elgershausen. Vor allem danken möchte ich dem Lungenfunktionsteam Frau Ute Sebald und Frau Sükriye Yüksel, sowie Frau Bettina Schreiber und Frau Roswitha Klöpfer für Ihre Unterstützung.

Für die Hilfestellungen bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Wolfgang Pabst von der Arbeitsgruppe medizinische Statistik der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Für die kritische Korrektur dieser Dissertation und die guten Anregungen danke ich Timm Schäfer, Ulrich Wilkesmann und Barbara May.

Meiner Familie, insbesondere Barbara und Michael May und Harald Colman danke ich für die Ermöglichung meines Studiums und das Interesse an dieser Arbeit.

Aufrichtiger Dank gilt allen Patienten, die diese Doktorarbeit erst ermöglichten.



*édition scientifique*

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5620-9



9