



# Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung – Pathophysiologie und Diagnostik

A. Gillissen<sup>1</sup>, W. Seeger<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Robert Koch-Klinik, Städtisches Klinikum »St. Georg«, Leipzig

<sup>2</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universität Gießen

## Definition

Bei der chronisch-obstruktiven Bronchitis (COPD) sind in den letzten Jahrzehnten eine Fülle von unterschiedlichen Definitionen verwendet worden. Die beiden Fachgesellschaften »American Thoracic Society« (ATS) und »British Thoracic Society« (BTS) definieren die COPD als Mischung aus folgenden Entitäten:

- chronische Bronchitis (nach Definition der Weltgesundheitsorganisation WHO),
- Lungenemphysem,
- und Atemwegsobstruktion, wobei die ATS einen Teilbereich des Asthma bronchiale einschloss (1,4).

Diese Definition wurde in der neuesten Empfehlung zur Diagnostik und Therapie der COPD von der GOLD-Initiative (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) überarbeitet (13). In dieser von den »National Institutes of Health« (NIH) und der WHO ins Leben gerufenen Initiative definiert sich die COPD als eine Erkrankung, die durch eine nicht voll reversible Atemflusslimitierung charakterisiert ist. Diese Atemflusslimitation verläuft meist über Jahre/Jahrzehnte progressiv und basiert auf einem durch inhalative Noxen (Partikel und Gase) verursachten Entzündungsprozess in den Atemwegen.

## Epidemiologie

Prävalenz, Morbidität und Mortalität werden höchstwahrscheinlich bei der COPD weltweit unterschätzt, da die Erkrankung meistens z.B. als Asthma bronchiale fehldiagnostiziert oder mittels gängiger Verschlüsselungsverfahren nur unzureichend erfasst wird. Diese Aspekte treffen insbesondere in den Nicht-Industrie-Staaten zu. Die »Global Burden of Disease«-Studie der WHO und der Weltbank nimmt eine weltweite COPD-Prävalenz von 9,34/1000 Männern und 7,33/1000 Frauen an. Die Prävalenz der COPD ist in Ländern mit einem hohen Zigarettenkonsum am höchsten (14). Gegenwärtig ist die COPD die sechsthäufigste Todesursache weltweit. Ein weiterer Anstieg der Prävalenz und der Mortalität wird in den kommenden Dekaden angenommen (9). Die COPD-Mortalität ist bis zum 45. Lebensjahr niedrig, steigt mit zunehmendem Alter an und wird in der 5. Lebensdekade einer der führenden pneumologischen Todesursachen. Entsprechend den Berechnungen der Global Burden of Disease-Studie wird die COPD nach der DAILY-Berechnung (= Quotient aus den Faktoren: Verlust in Jahren wegen vorzeitiger Mortalität, Jahre mit eingeschränkter Lebensqualität, bezogen auf die Schwere der Erkrankung) in den nächsten 20 Jahren die fünf-

wichtigste Ursache für einen krankheitsbedingten DAILY-Verlust darstellen (1990 an 12. Stelle) (10).

**kurzgefasst:** Die chronisch-obstruktive Bronchitis (COPD) wird als Mischung von chronischer Bronchitis und Atemwegsobstruktion eventuell mit begleitendem Lungenemphysem aufgefasst. Die Inzidenz wird häufig unterschätzt.

## Pathophysiologie

Pathophysiologisch ist die COPD durch eine chronische Inflammation in den gesamten Atemwegen, dem Lungenparenchym und dem pulmonalen Gefäßbett charakterisiert. Die Entzündungsreaktion wird durch folgende Entzündungszellen charakterisiert und unterhalten: Makrophagen, T-Lymphozyten (vorzugsweise CD8+-Lymphozyten) und neutrophile Granulozyten. Diese Zellen setzen verschiedene proinflammatorische Mediatoren, wie Leukotrien-B<sub>4</sub>, Interleukin-8 (IL-8) und Tumor-Nekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) und andere frei, die im Rahmen des chronischen Entzündungsprozesses zu einer Destruktion des Lungenparenchyms und zu einer reaktiven, fixierten Atemwegsobstruktion führen. Zudem werden von aktivierten Entzündungszellen Proteinasen und reaktive Sauerstoffmetabolite (Oxidantien) freigesetzt, die diesen Entzündungs- und Zerstörungsprozess (Lungenemphysem) zusätzlich fördern (6,8,12). Als typisches Resultat dieser Entzündungsreaktion tritt bei Patienten mit einer COPD ein zentrilobuläres Emphysem mit Dilatation und Zerstörung der respiratorischen Bronchiolen auf. Mukushypersekretion, mukoziliäre Dysfunktion, fixierte Atemwegsobstruktion, Überblähung der Lunge, Störung des Gasaustausches, eine pulmonale Hypertension mit Ausbildung eines Cor pulmonale sind typische Veränderungen im weiteren Erkrankungsverlauf. Die Mukushypersekretion und die ziliäre Dysfunktion äußert sich in Form eines chronischen Hustens mit Auswurf (3,8). Diese Symptome können zum Teil über Jahrzehnte persistieren und werden von den betroffenen Patienten, insbesondere bei denen, die über keinerlei Luftnot klagen, meist negiert.

## Risikofaktoren

Zu den wichtigsten und pathophysiologisch gesicherten Risikofaktoren zählen an erster Stelle die Zigarettenrauchexposition und an zweiter Stelle die berufliche Staubexposition. Andere Risikofaktoren, wie Geschlecht (Männer sind häufiger betroffen als Frauen), genetische Faktoren (mit Ausnahme des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels), Frühgeburt sowie eine schlechte soziale Situation werden als beeinflussende Begleit-, primär jedoch nicht als auslösende Faktoren angesehen (**Abb. 1**).

Zigarettenraucher haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eine Atemwegsobstruktion mit entsprechenden respiratori-

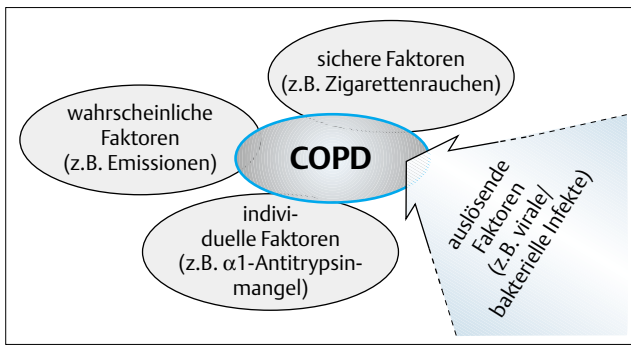


Abb.1 Für die Entwicklung der COPD bedeutsame Teilaspekte.

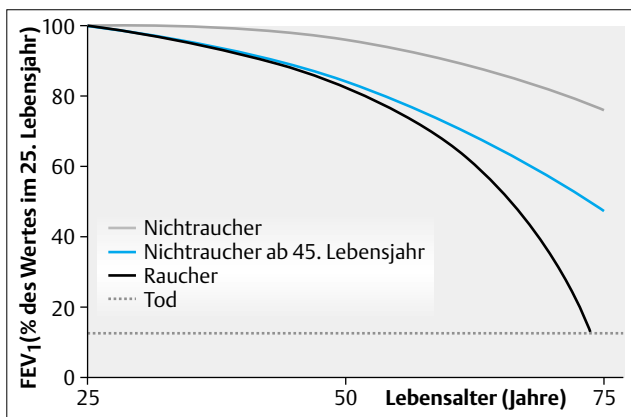


Abb.2 Reduktion der Lungenfunktion und Verkürzung der Lebenszeit bei »empfindlichen« Rauchern, Ex-Rauchern und Nichtrauchern (5).

schen Symptomen zu entwickeln. Da nicht alle Raucher eine COPD entwickeln, wird eine genetische Disposition angenommen. Die langjährige Zigarettenrauch-, aber auch die Staubexposition werden als gesicherte COPD-verursachende Faktoren angesehen. Bei den »empfindlichen« Raucher führt die chronische Schadstoffexposition gegenüber den unempfindlichen Rauchern zu einem beschleunigten Abfall der Lungenfunktion und zu einer früheren Mortalität (Abb.2) (5).

Die Frage, warum ein niedriger sozio-ökonomischer Status mit einer höheren COPD-Inzidenz korreliert, ob zum Beispiel eine erhöhte Innenraum-Exposition oder Umweltemissionen, Ernährungsaspekte oder bestimmte Lebensgewohnheiten (außer Rauchen) hierfür anzuschuldigen sind, ist gegenwärtig Stand epidemiologischer Forschung (2). Tab.1 gibt eine Übersicht über diese verursachenden Faktoren.

Von diesen müssen die COPD-auslösenden Faktoren abgegrenzt werden. Hierzu sind zu zählen: hohe Emissionskonzentrationen (Smogsituationen), Exposition mit verschiedenen inhalativen Gasen, Chemikalien, Stäuben, außerdem intrabronchiale Infektionen (Tab.2).

**kurzgefasst:** Auslöser einer COPD sind inhalative Noxen, meist ein langjähriger Nikotinabusus, der über eine chronische Entzündungsreaktion in den Atemwegen die Ausbildung einer weitgehend fixierten Atemwegobstruktion und meist auch ein Lungenemphysem begünstigt.

Tab.1 Gesicherte und wahrscheinliche Faktoren, die eine COPD verursachen können.

Exogene Risikofaktoren	
bewiesen	wahrscheinlich (Hinweise)
Zigarettenrauch	Emissionen
Stäube	passive Zigarettenrauch-Exposition Infektionen (Bakterien, Viren) Alkohol Cadmium i. v. Drogenabhängigkeit Unterernährung
Endogene Risikofaktoren	
bewiesen	wahrscheinlich (Hinweise)
α1-Antitrypsin	Alter Geschlecht familiäre Disposition bronchiale Hyperreaktivität chronischer Husten niedriges Geburtsgewicht

Tab.2 Auswahl an COPD auslösenden Ursachen.

<b>Umweltschadstoffe</b>	Zigarettenrauchen, SO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , Stickoxide, S <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , ionisierende Strahlen
<b>Infektionen</b>	Rhinoviren, Adenoviren, Mycoplasma pneumoniae, Aspergillen, die meisten Bakterien
<b>Medikamente</b>	Atropin Lidocain (Lokalanästhetikum) nicht-steroidale Antirheumatika Betablocker
<b>Physikalische/ mechanische Ursachen</b>	Exsikkose (Austrocknung) Hyperoxie Intubation, Tracheostoma

## Management der COPD

Betreuung und Therapie von COPD-Patienten fußen auf insgesamt vier Säulen (13):

1. Diagnostik einschließlich Abgrenzung zu wichtigsten Differentialdiagnosen, Bestimmung des Schweregrades, Verlaufsbeobachtung,
2. Reduktion von Risikofaktoren,
3. Therapie der COPD in der stabilen Erkrankungsphase und
4. Therapie der COPD-Exazerbation.

## Diagnostik

Die Diagnose der COPD basiert auf der Anamnese, der klinischen Befunderhebung und dem Ergebnis der Lungenfunktionsprüfung.

**Klinische Befunderhebung:** Die klinische Befunderhebung gibt Hinweise auf eine beginnende oder manifeste respiratorische Insuffizienz und/oder auf das zusätzliche Bestehen von typischen Begleiterkrankungen, z.B. Faszthorax bei Lungen-

emphysem, Pergamenthaut bei langjähriger systemischer Kortikosteroid-Therapie, Zeichen der Rechtsherzbelastung (gesteigerter Jugularvenendruck, Hepatomegalie, Unterschenkel-/Knöchelödeme), Lippenzyanose bei respiratorischer Insuffizienz. Zudem ergeben sich Hinweise auf die Ursache einer aktuellen Exazerbation, zum Beispiel putrider Auswurf und Fieber bei tracheo-pulmonalem Infekt. Von großer Bedeutung ist auch die Berufsanamnese, da inhalative Stäube (z.B. Quarzstaubexposition beim Bergmann) versicherungsrechtlich relevant sind (7, 11, 15). Zudem lassen sich die Beeinflussung der Lebensqualität, die Bedeutung von Risikofaktoren (insbesondere Zigarettenrauchexposition), die sozialfamiliäre Situation und wichtige Differentialdiagnosen (insbesondere Asthma bronchiale, Allergie, Sinusitis, andere Gründe der respiratorischen Insuffizienz) abschätzen. Wahrscheinlich wird die Diagnose COPD wenn anamnestisch über Husten, Auswurf und Luftnot geklagt und über die Exposition mit inhalativen, eine bronchiale Inflammation auslösenden Noxen berichtet wird.

**Lungenfunktionsprüfung:** Basis der Lungenfunktionsprüfung bildet die Spirometrie mit Quantifizierung des 1-Sekundenwertes ( $FEV_1$ ) und Bestimmung der Reversibilität der gemessenen Atemwegsobstruktion durch Inhalation eines Bronchodilatators. Entsprechend dem Ergebnis der Lungenfunktionsprüfung wird die COPD nach den GOLD-Kriterien in 4 Schweregrade (0–III) eingeteilt (13). Die Bestimmung des Peakflows (PEF) hat nur eine untergeordnete diagnostische Bedeutung (16). Da die Bodyplethysmographie für die Diagnose der COPD im angelsächsischen Sprachraum keine Rolle spielt, blieb sie in der entsprechenden GOLD-Empfehlung unberücksichtigt, obwohl dadurch eine differenzierte Aussage über die bestehende Atemwegsobstruktion und die Überblähung der Lunge möglich ist. Ein Reversibilitätstest muss mittels eines kurzwirksamen  $\beta_2$ -Mimetikums und/oder mit einem Parasympatikolytikum durchgeführt werden. Eine fehlende Reversibilität (Anstieg des  $FEV_1 < 200$  ml und  $< 15\%$  vom Ausgangswert) erhärtet die Diagnose COPD und macht ein Asthma bronchiale unwahrscheinlich. Ein  $FEV_1/FVC$ -Quotient von  $< 70\%$  wird als Frühzeichen einer beginnenden Atemwegsobstruktion bei denjenigen Patienten angesehen, deren  $FEV_1 \geq 80\%$  des Solls gemessen wurde (13).

**Blutgasanalyse:** Die Blutgasanalyse muss bei allen Patienten mit einer schlechten Lungenfunktion ( $FEV_1 < 40\%$  Soll) durchgeführt werden, da mit ihr eine respiratorische Partial- oder Globalinsuffizienz diagnostiziert werden kann. Ein respiratorisches Versagen wird bei folgenden Werten angenommen:  $pO_2 < 8,0$  kPa (60 mmHg) oder  $pCO_2 > 6,0$  kPa (45 mmHg; bezogen auf Meereshöhe). Die Bestimmung des Serum-Alpha-1-Antitrypsin-Spiegels ist bei jungen Patienten ( $< 45$  Jahre) mit einer COPD und/oder einem Lungenemphysem indiziert (13).

**Bildgebende Verfahren:** Radiologische Verfahren dienen im Wesentlichen zur differentialdiagnostischen Abgrenzung und zur Diagnose eines bestehenden Lungenemphysems (insbesondere mittels High-Resolution-Computertomographie).

**kurzgefasst:** Neben Anamnese und Klinik sind Lungenfunktionsprüfung und Blutgasanalyse die wichtigsten diagnostischen Instrumente a) zur diagnostischen Sicherung und b) zur Festlegung der Erkrankungsstufe der COPD, aus denen sich das weitere therapeutische Vorgehen ableitet.

## Literatur

- 1 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: S77–S120
- 2 Barnes P, Godfrey S. (Hrsg) Chronic obstructive pulmonary disease. London: Martin Dunitz, 1997
- 3 Braga PC. Mucus pharmacology. Respiration 1991; 58: 47–51
- 4 British Thoracic Society. Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997; 52: S1–S28
- 5 Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airway obstruction. Br Med J 1977; 1: 1645–1648
- 6 Gillissen A. Pathogenese der COPD. Bremen: Uni-Med Verlag, In: Gillissen A (Hrsg.). Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. 2000: 46–67
- 7 Gillissen A, Schmidt EW. Die chronische Bronchitis und ihre Folgen. Versicherungsmedizin 1996; 6: 200–207
- 8 Jeffery PK. Morphology of the airway wall in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 1152–1158
- 9 Jürgens C, Steinkamp G, Gillissen A. Epidemiologie der COPD. Bremen: Uni-Med Verlag, In: Gillissen A (Hrsg.). Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. 2000
- 10 Lopez AD, Murray CC. The global burden of diseases. Natur Med 1998; 4: 1241–1243
- 11 Merget R, Schultze-Werninghaus G. Berufsasthma: Definition – Epidemiologie – ätiologische Substanzen – Prognose – Prävention – Diagnostik – gutachterliche Aspekte. Pneumologie 1996; 50: 356–363
- 12 O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8 T lymphocytes with  $FEV_1$ . Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 852–857
- 13 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins C, Hurd SS. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1256–1276
- 14 Rijcken B, Britton J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Sheffield: European Respiratory Society Journals Ltd, In: Postma D S, Siafakas N M (Hrsg.). Management of chronic obstructive pulmonary disease. 1998: 41–73
- 15 Schultze-Werninghaus G, Merget R. Richtlinien für die gutachterliche Bewertung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei beruflichen obstruktiven Atemwegserkrankungen – ein Vorschlag. Atemw-Lungenkrkh 1994; 20: 146–148
- 16 West JB. (Hrsg.) Respiratory physiology. Baltimore: Williams & Wilkins, 5. Ausg, 1995

## Korrespondenz

Prof. Dr. med. A. Gillissen  
Robert Koch-Klinik  
Städtisches Klinikum »St. Georg«  
Nikolai-Rumjanzew-Straße 100  
04207 Leipzig  
Tel.: 0341/4231202  
Fax: 0341/4231203  
E-Mail: adrian.gillissen@sanktgeorg.de

Eingang des Manuskriptes: 10.12.2001

Annahme der revidierten Fassung zur Publikation: 28.1.2002