

Aus der Universitätsklinik für Pneumologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Das nichtinvasiv gemessene pulmonale kapilläre Blutvolumen als Prädiktor einer  
Rechtsherzbelastung bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Bronchitis**

**D i s s e r t a t i o n**

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Antonia Beier

aus Blankenburg (Harz)

Magdeburg 2023

## **Bibliographische Beschreibung**

Beier, Antonia:

Das nichtinvasiv gemessene pulmonale kapilläre Blutvolumen als Prädiktor einer Rechtsherzbelastung bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Bronchitis. -2023. - 57 Bl., 2 Abb., 14 Tab.

### **Kurzreferat**

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD, chronic obstructive pulmonary disease) ist eine meist progredient verlaufende und nur partiell reversible Atemwegserkrankung. Pulmonale Hypertonie und ein Cor pulmonale sind potenzielle Folgeerkrankungen. Untersuchungen belegen eine schweregradabhängige Reduktion der pulmonalen Diffusionskapazität (DL) der Lunge einschließlich der Teilkomponenten kapilläres Blutvolumen ( $V_c$ ) und Membranfaktor ( $D_m$ ). Dies stützt die Theorie einer Gefäßreduktion pulmonaler Kapillargefäße im Verlauf der COPD. Mit der vorliegenden Studie soll untersucht werden, inwiefern die Verringerung der kapillären Strombahn bei Patienten mit einer COPD zu funktionellen Veränderungen des rechten Herzens führt. Hierfür werden 53 Patienten mittels Lungenfunktionsdiagnostik und Echokardiografie untersucht und die Ergebnisse über eine lineare Regression auf die Beziehung zueinander geprüft. Dabei lässt sich ein signifikanter Zusammenhang des fractional area change (FAC) mit  $D_m$  feststellen. Ebenso zeigt sich ein signifikant negativer Zusammenhang des proximalen rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT prox.) mit dem Transferkoeffizienten für Kohlenstoffmonoxid (DLCO/VA) und Stickstoffmonoxid (DLNO/VA). Es kann kein Effekt des kapillären Blutvolumens auf die Funktion des rechten Herzens nachgewiesen werden.

Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die dargestellten Zusammenhänge hinsichtlich diagnostischer und prognostischer Bedeutung zu validieren.

**Schlüsselwörter:** Chronisch obstruktive Bronchitis, pulmonale Hypertonie, Diffusionskapazität, Rechtsherzfunktion, Echokardiografie

## **Inhalt**

|  |    |
|--|----|
| Bibliographische Beschreibung.....                                       | 1  |
| Abkürzungsverzeichnis .....  | 5  |
| Abbildungsverzeichnis .....  | 7  |
| Tabellenverzeichnis.....   | 7  |
| 1 Einführung .....   | 8  |
| 1.1 Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung .....                     | 8  |
| 1.1.1 Das Lungenemphysem .....   | 8  |
| 1.1.2 Ätiologie.....   | 8  |
| 1.1.3 Pathogenese.....   | 9  |
| 1.1.4 Symptome.....  | 10 |
| 1.1.5 Klassifikation nach GOLD.....                                      | 10 |
| 1.1.6 Diagnostik .....   | 12 |
| 1.2 Physiologie des Atemgasaustausches .....                             | 12 |
| 1.2.1 Grundlagen der Diffusion von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid..... | 12 |
| 1.2.2 Die alveolokapilläre Membran.....                                  | 12 |
| 1.2.3 Die Diffusionskapazität.....                                       | 13 |
| 1.3 Die pulmonale Hypertonie.....  | 15 |
| 1.3.1 Ätiologie.....   | 16 |
| 1.3.2 Pathophysiologie der PH im Rahmen einer COPD.....                  | 16 |
| 1.3.3 Symptome.....  | 17 |
| 1.3.4 Diagnostik .....   | 17 |
| 1.4 Chronische Herzinsuffizienz und COPD.....                            | 18 |
| 1.4.1 Rechtsherzinsuffizienz bei COPD.....                               | 18 |
| 1.4.1.1 Physiologie der Rechtsherzinsuffizienz im Rahmen einer COPD..... | 18 |
| 1.4.1.2 Die diagnostische Bedeutung der Echokardiografie.....            | 19 |
| 1.4.1.2.1 RV-PA Coupling .....   | 20 |
| 1.4.2 Linksherzinsuffizienz bei COPD .....                               | 21 |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 1.5     | Zielsetzung der Arbeit .....   | 22 |
| 2       | Material und Methoden .....  | 23 |
| 2.1     | Studiendesign.....   | 23 |
| 2.2     | Ethikvotum .....   | 23 |
| 2.3     | Rekrutierung und Auswahl der Probanden.....  | 23 |
| 2.3.1   | Einschlusskriterien .....  | 23 |
| 2.3.2   | Ausschlusskriterien .....  | 24 |
| 2.3.3   | Abbruchkriterien .....   | 24 |
| 2.4     | Lungenfunktionsdiagnostik und Diffusionskapazität .....                                  | 24 |
| 2.4.1   | Patientenvorbereitung für die Lungenfunktionsdiagnostik .....                            | 24 |
| 2.4.2   | Medikamente .....  | 25 |
| 2.4.3   | Durchführung der Lungenfunktionsanalyse und Messung der<br>Diffusionskapazität .....     | 25 |
| 2.4.3.1 | Die Spirometrie .....  | 25 |
| 2.4.3.2 | Die Ganzkörperplethysmografie .....  | 26 |
| 2.4.3.3 | Die Single-Breath-Methode .....  | 27 |
| 2.5     | Echokardiografie .....   | 28 |
| 2.5.1   | Durchführung der Echokardiografie .....  | 28 |
| 2.6     | Statistische Auswertung .....  | 30 |
| 3       | Ergebnisse .....   | 32 |
| 3.1     | Deskriptive Statistik .....  | 32 |
| 3.1.1   | Allgemeine Patientencharakteristik.....  | 32 |
| 3.1.2   | Aufteilung der Patienten in GOLD-Stadien und linksventrikuläre<br>Ejektionsfraktion..... | 32 |
| 3.1.3   | Lage und Streuung der Lungenfunktions- und Echokardiografieparameter .....               | 33 |
| 3.2     | Einfluss der COPD auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion .....                      | 34 |
| 3.3     | Univariate lineare Regressionen .....  | 35 |
| 4       | Diskussion.....  | 38 |

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 4.1 | Pulmonale Betrachtung.....                        | 39 |
| 4.2 | Kardiale Betrachtung .....                        | 40 |
| 4.3 | Limitierung der Echokardiografie .....            | 41 |
| 4.4 | Schlussfolgerungen.....                           | 42 |
| 5   | Zusammenfassung.....                              | 44 |
| 6   | Literaturverzeichnis .....                        | 45 |
|     | Danksagungen .....                                | 54 |
|     | Ehrenerklärung .....                              | 55 |
|     | Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung ..... | 56 |
|     | Darstellung des Bildungsweges .....               | 57 |

## Abkürzungsverzeichnis

|             |  |
|-------------|--|
| 2DE         | two-dimensional echocardiography                               |
| A           | Austauschfläche  |
| AECOPD      | akute Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung |
| BOLD        | Burden of Obstructive Lung Disease                             |
| c           | in Flüssigkeit gelöste Gasmenge                                |
| CO          | Kohlenstoffmonoxid   |
| COPD        | chronic obstructive pulmonary disease                          |
| D           | Diffusionskoeffizient der Atemgase                             |
| d           | Dicke der Alveolarmembran                                      |
| DL          | Diffusionskapazität der Lungen                                 |
| DLCO        | Diffusionskapazität der Lungen für Kohlenstoffmonoxid          |
| DLCO SB     | Transferfaktor für Kohlenstoffmonoxid                          |
| DLCO/VA     | Transferkoeffizient/Krogh-Faktor für Kohlenstoffmonoxid        |
| DLCOc/VA    | Hb-korrigierter Transferfaktor                                 |
| DLNO        | Diffusionskapazität der Lungen für Stickstoffmonoxid           |
| DLNO/VA     | Transferkoeffizient/Krogh-Faktor für Stickstoffmonoxid         |
| Dm          | Membranfaktor  |
| Ea          | arterielle Elastance   |
| EDV         | enddiastolisches Volumen                                       |
| Ees         | endsystolische Elastance                                       |
| EF          | Ejektionsfraktion  |
| ESV         | endsystolisches Volumen  |
| FAC         | fractional area change   |
| FEV1        | Einsekundenkapazität   |
| FEV1/VC (%) | relative Einsekundenkapazität                                  |
| FVC         | forcierte expiratorische Vitalkapazität                        |
| GOLD        | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease         |
| Hb          | Hämoglobinkonzentration  |
| ITGV        | intrathorakales Gasvolumen                                     |
| LVEF        | linksventrikuläre Ejektionsfraktion                            |
| MEF         | maximaler expiratorischer Fluss                                |
| mPAP        | mittlerer pulmonalarterieller Druck                            |
| NO          | Stickstoffmonoxid  |
| NP          | natriuretic peptides   |
| NYHA        | New York Heart Association                                     |

|                |   |
|----------------|---|
| p              | Gaspartialdruck   |
| PAH            | pulmonalarterielle Hypertonie   |
| PAPsys         | systolischer pulmonalarterieller Druck  |
| PASP           | systolic pulmonary artery pressure  |
| PH             | pulmonale Hypertonie  |
| PVD            | pulmonary vascular disease  |
| PVR            | pulmonary vascular resistance   |
| Qc             | effektives kapilläres Blutvolumen in ml   |
| RA             | right atrium  |
| Rtot           | totaler Atemwegswiderstand (Resistance)   |
| RV-PA Coupling | Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling   |
| RVD            | right ventricular dimension   |
| RVEF           | rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion  |
| RV             | Residualvolumen   |
| RV%TLC         | Verhältnis Residualvolumen zu totaler Lungenkapazität   |
| RVOT           | right ventricular outflow tract   |
| RVSP           | right ventricular systolic pressure   |
| SRtot          | totaler spezifischer Atemwegswiderstand   |
| TAPSE          | tricuspid annular plane systolic excursion  |
| TLC            | totale Lungenkapazität  |
| TTE            | transthorakale Echokardiografie   |
| Vc             | kapilläres Blutvolumen  |
| VC IN          | inspiratorische Vitalkapazität  |
| VEGF           | vascular endothelial growth factor  |
| WU             | Wood-Einheiten  |
| $\alpha$       | Löslichkeitskoeffizient, entspricht der Löslichkeit der Atemgase  |
| $\Theta$       | Konstante der Kohlenstoffmonoxid-Aufnahmerate der Erythrozyten pro ml normalem Blut in $\mu\text{mol} \times \text{s}^{-1} \times \text{ml}^{-1}$ |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Mittelwerte und Standardabweichung der erhobenen Lungenfunktionsparameter.....       | 33 |
| Abbildung 2: Mittelwerte und Standardabweichung der erhobenen echokardiografischen Parameter..... | 34 |

## Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Schweregradeinteilung der COPD nach GOLD-Klassifikation .....   | 11 |
| Tabelle 2: COPD-Einteilung in ABE-Gruppen .....  | 11 |
| Tabelle 3: Auszug empfohlene Messgrößen zur Beurteilung der Rechtsherzfunktion gemäß der American Society of Echocardiography.....                       | 19 |
| Tabelle 4: Spirometrische Parameter und ihre jeweilige Bedeutung .....   | 26 |
| Tabelle 5: Parameter der Bodyplethysmografie und jeweilige Bedeutung .....   | 27 |
| Tabelle 6: Parameter der Single-Breath-Methode und ihre jeweilige Bedeutung .....  | 28 |
| Tabelle 7: Parameter der Echokardiografie, Aufnahmemodus und ihre jeweilige Bedeutung  | 29 |
| Tabelle 8: Qualitative Beurteilung der systolischen LV-Pumpfunktion gemäß American Society of Echocardiography .....                                     | 30 |
| Tabelle 9: Allgemeine Patientencharakteristik .....  | 32 |
| Tabelle 10: Anzahl der Patienten innerhalb der GOLD-Klassifikation und Einordnung hinsichtlich der Gruppen der linksventrikulären Ejektionsfraktion..... | 33 |
| Tabelle 11: Univariate lineare Regression für das Kriterium TAPSE in cm .....  | 35 |
| Tabelle 12: Univariate lineare Regression für das Kriterium RVOT prox. in cm .....   | 36 |
| Tabelle 13: Univariate lineare Regression für das Kriterium FAC in % .....   | 36 |
| Tabelle 14: Univariate lineare Regression für das Kriterium RA-Area in cm <sup>2</sup> .....   | 37 |



# **1 Einführung**

## **1.1 Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung**

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine meist progredient verlaufende und nur partiell reversible Atemwegserkrankung <sup>1</sup>. Typischerweise kommt es zu einer pathologischen Entzündungsreaktion der Lunge auf exogene Noxen, die mit einer Atemflussbehinderung einhergeht <sup>2</sup>. Das Robert-Koch-Institut gab für das Jahr 2017 in Deutschland eine 12-Monatsprävalenz von 5,8 % an <sup>3</sup>. In einem Review der BOLD-Initiative betrug die weltweite Prävalenz 2019 unter den 30 bis 79-Jährigen 10,3 %. Bedingt durch die steigende Anzahl an Rauchern in Entwicklungsländern und der demografischen Entwicklung in den Industrienationen ist mit einer steigenden Tendenz zu rechnen. Die Krankheit, die innerhalb der EU jährlich rund 38,6 Milliarden Euro Kosten verursacht, wird also zukünftig volkswirtschaftlich und medizinisch weiter an Bedeutung gewinnen <sup>4,5</sup>.

### **1.1.1 Das Lungenemphysem**

Als Lungenemphysem werden Veränderungen der Lunge bezeichnet, bei denen sich distal der terminalen Bronchiolen ein abnormal gesteigerter Luftgehalt verzeichnen lässt, der mit destruktiven Veränderungen der Alveolarwände einhergeht. Dabei kommt es zum Verlust von Alveolen und einer Reduktion der Elastizität der Lungen mit konsekutiver Überblähung <sup>6,7</sup>. Das Emphysem tritt in unterschiedlicher Ausprägung im Krankheitsverlauf der COPD auf <sup>2,8</sup>.

### **1.1.2 Ätiologie**

Bis zu 80 % der Erkrankungsfälle lassen sich auf aktives Zigarettenrauchen zurückführen <sup>2,9</sup>. Schätzungen zufolge rauchen etwa 24 % der Frauen und 33,9 % der Männer in Deutschland regelmäßig <sup>10</sup>. Dabei ist davon auszugehen, dass ungefähr 50 % aller Raucher mit zunehmendem Alter eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung entwickeln werden. Eine polygenetische Prädisposition bzgl. der Prävalenz bei Rauchern scheint hierbei von großer Bedeutung zu sein. Das Rauchen selbst stellt jedoch insgesamt das größte Risiko für diese multifaktoriell bedingte Erkrankung dar <sup>9,11,12</sup>.

Weitere, prozentual weniger bedeutsame, ätiologische Faktoren der COPD sind häufige Expositionen gegenüber verschiedensten Stäuben, Rauch und Chemikalien, wobei, weltweit betrachtet, vor allem der Gebrauch von biologischen Brennstoffen, wie beispielsweise Kohle, Holz und Stroh aufgrund der Rauchentwicklung einen erheblichen Risikofaktor darstellt. Auch häufige bronchopulmonale Infekte sowie Komorbiditäten wie etwa Asthma und  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel sind mögliche zugrundliegende Ursachen. Ebenso stellen Alter, Geschlecht und sozioökonomischer Status wichtige ätiologische Aspekte hinsichtlich der Entstehung und Progression der COPD dar <sup>2,12-14</sup>.

### 1.1.3 Pathogenese

Die Pathogenese der COPD lässt sich als multifaktorielles Geschehen erfassen. Dabei sind Veränderungen in den Atemwegen, im Lungenparenchym sowie in den pulmonalen Gefäßen ausschlaggebend.

Die Grundlage der Erkrankung ist eine Entzündung im Bereich der peripheren Atemwege und des Lungenparenchyms, die primär durch oben genannte Noxen ausgelöst wird <sup>2,15,16</sup>. Durch die Inflammation kommt es zu Umbauprozessen der Atemwege und Mukushypersekretion, welche wiederum eine strukturelle und funktionelle Obstruktion begünstigen <sup>2</sup>. Die *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) geht in ihren Leitlinien von folgenden pathogenetischen Faktoren aus:

- Oxidativer Stress
- Proteasen-Antiproteasen-Ungleichgewicht
- Inflammationszellen
- Inflammationsmediatoren
- Peribronchiale und interstitielle Fibrose <sup>15,17</sup>

Liebow konnte in den 1950er Jahren nachweisen, dass emphysematös veränderte Lungen weniger Blutgefäße aufweisen. Das Parenchym sei dabei durch einen Verlust von Alveolarsepten und durch eine Rarefizierung von kapillären Gefäßen gekennzeichnet <sup>18</sup>. Wiebe et al. konnten diese These mit morphometrischen Untersuchungen untermauern <sup>19</sup>. Auch tierexperimentelle Versuche zeigen, dass zigarettenrauchabhängig ein Emphysem induzierbar ist, welches einen Dichteverlust der Kapillargefäße der Lunge mit sich führt <sup>20</sup>. Es gibt verschiedene pathophysiologische Erklärungsansätze für die Gefäßrarefizierung und die Zerstörung von Alveolarsepten im Rahmen einer Emphysementwicklung. So kommt es

vermutlich zu einem Apoptose-induzierten Untergang der Alveolarepithelzellen und infolgedessen zur Ausprägung eines Emphysems<sup>21</sup>. Dabei stellten Kasahara et al. fest, dass der sog. *vascular endothelial growth factor* (VEGF) bei Emphysempatienten im Vergleich zum lungengesunden Patienten quantitativ erniedrigt ist<sup>22</sup>. VEGF verhindert die Apoptose von Endothelzellen in den Gefäßen, so dass eine Erniedrigung mit dem Verlust von Kapillargefäßen einhergehen kann<sup>23,24</sup>. Kanazawa et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass erniedrigte VEGF-Konzentrationen im Sputum von Emphysem-Patienten positiv mit FEV1 und DLCO korrelierten. COPD-Patienten wiesen jedoch erhöhte VEGF-Konzentrationen im Sputum auf, die außerdem negativ mit dem FEV1 korrelierten<sup>25</sup>.

#### **1.1.4 Symptome**

Es lassen sich drei Leitsymptome für die COPD beschreiben:

- Belastungsdyspnoe
- Chronischer Husten
- Auswurf

Im Verlauf der Erkrankung kann es oft ausgelöst durch Infektionen zu akuten Exazerbationen der COPD (AECOPD) kommen. Innerhalb von weniger als 14 Tagen kommt es hierbei zur Zunahme von Dyspnoe und/oder Husten sowie Auswurf. Die Symptome können von Tachykardie und Tachypnoe begleitet werden und stellen für den Patienten eine vital bedrohliche Komplikation dar<sup>2,15</sup>.

#### **1.1.5 Klassifikation nach GOLD**

Mit Hilfe der Lungenfunktionsdiagnostik erfolgt die Einordnung in die Klassifikation der *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD). Anhand der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) werden die Schweregrade der COPD dabei in vier Kategorien eingeteilt:

**Table 1:** Schweregradeinteilung der COPD nach GOLD-Klassifikation

15

| Schweregrad | Entspricht | FEV1 % vom Sollwert (Post-Bronchodilatator) |
|-------------|------------|---|
| Leicht      | GOLD 1     | $\geq 80$                                   |
| Mittel      | GOLD 2     | 50-79                                       |
| Schwer      | GOLD 3     | 30-49                                       |
| Sehr schwer | GOLD 4     | $< 30$                                      |

Eine weitere Einteilung gemäß GOLD-Leitlinie ist die Einordnung in die ABE-Gruppen. Die Klassifizierung ist Basis für den therapeutischen Algorithmus und berücksichtigt Symptome und Exazerbationshäufigkeiten. Die Symptome werden dabei über Fragebögen ermittelt. Zum Einsatz kommt der CAT oder die mMRC-Dyspnoe-Skala <sup>15</sup>.

**Table 2:** COPD-Einteilung in ABE-Gruppen

15

|   | Exazerbationen/Jahr  | Symptomatik   |
|---|--|---|
| A | <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\leq 1</math> mit ambulanter Behandlung</li></ul>  | Wenig symptomatisch<br>(mMRC 0-1, CAT $< 10$ )          |
| B | <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\leq 1</math> mit ambulanter Behandlung</li></ul>  | Stark symptomatisch<br>(mMRC $\geq 2$ , CAT $\geq 10$ ) |
| E | <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 2</math> mit ambulanter Behandlung</li><li>• <math>\geq 1</math> mit stationärer Behandlung</li></ul> | Keine Berücksichtigung der Symptomatik                  |

Je weiter fortgeschritten sich die Atemwegobstruktion nach GOLD-Klassifikation erweist, desto höher ist das Risiko für Exazerbationen und schließlich der Mortalität <sup>26-28</sup>.

### **1.1.6 Diagnostik**

Grundsätzlich sollte bei allen Patienten mit Atemnot, Auswurf, chronischem Husten und entsprechenden Risikofaktoren an eine COPD gedacht werden. Die Spirometrie nach Verabreichung eines Bronchodilatators gilt als lungenfunktioneller Goldstandard für die Diagnostik einer COPD. Klinisch lässt sich der Verdacht bei entsprechender Symptomatik und Vorliegen von Risikofaktoren durch den Nachweis einer Atemwegsobstruktion in der Spirometrie mit  $FEV1/FVC < 0,7$  bestätigen. Neben der Einschätzung des Schweregrads der Obstruktion sollte auch der aktuelle Gesundheitsstatus mit Risiken für zukünftige Exazerbationen in der initialen COPD-Beurteilung erfasst werden. Weitere Untersuchungen, wie etwa Messung der Lungenvolumina, Diffusionskapazität oder Bildgebung sollten bei Patienten mit persistierenden Symptomen nach Therapiebeginn erwogen werden <sup>15</sup>.

## **1.2 Physiologie des Atemgasaustausches**

### **1.2.1 Grundlagen der Diffusion von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid**

Der in den Alveolen stattfindende Gasaustausch erfolgt mittels Diffusion über einen Druckgradienten, der vom jeweiligen Gasmolekül abhängig ist. Die Differenz der Gaspartialdrücke ( $\Delta p$ ) zwischen Alveolarraum und Lungenkapillaren ergibt hierbei den benötigten Konzentrationsgradienten.

Die für die Atmung relevanten Gase Sauerstoff ( $O_2$ ) und Kohlenstoffdioxid ( $CO_2$ ) liegen sowohl in gasförmigem als auch in gelöstem Zustand vor. Die Gaskonzentrationen innerhalb der Alveolen und des Kapillarblutes unterscheiden sich trotz des gleichen Gaspartialdruckes  $p$ , da die in der Flüssigkeit gelöste Gasmenge  $c$  vom Löslichkeitskoeffizienten  $\alpha$  in Wasser abhängt.

$\alpha_{CO_2}$  ist etwa 20-fach größer als  $\alpha_{O_2}$ . Bei gleichem Partialdruck bedeutet dies, dass 20 Mal mehr  $CO_2$  als  $O_2$  im Blut gelöst wird <sup>29,30</sup>.

### **1.2.2 Die alveolokapilläre Membran**

Während der Diffusion ins Blut müssen die Gase mehrere Barrieren durchqueren. Ausgehend vom Alveolarraum werden zunächst das Alveolarepithel mit fusionierter Basalmembran und

schließlich das Kapillarendothel mit dazugehöriger Basalmembran durchquert. Dieser, als alveolokapilläre Membran bezeichnete Weg, ist die Grundlage des für die Atmung benötigten Gasaustausches. Von hier aus gelangt das mit Sauerstoff angereicherte Blut in den linken Vorhof und schließlich in den Körperkreislauf, während hingegen Kohlenstoffdioxid dem Sauerstoff entgegen in den Alveolarraum diffundiert und von hier aus abgeatmet wird <sup>31</sup>.

### 1.2.3 Die Diffusionskapazität

Das Fick'sche Gesetz beschreibt die pro Zeiteinheit der Diffusion transportierte Stoffmenge  $\dot{V}_{\text{Gas}}$ . Die Diffusionskapazität der Lunge lässt sich dabei folgendermaßen beschreiben:

$$\dot{V}_{\text{Gas}} = (p_1 - p_2) \cdot \frac{A}{d} \cdot D$$

|       |                                    |
|-------|------------------------------------|
| $p_1$ | Gaspartialdruck im Alveolarraum    |
| $p_2$ | Gaspartialdruck in der Kapillare   |
| $d$   | Dicke der Alveolarmembran          |
| $A$   | Austauschfläche                    |
| $D$   | Diffusionskoeffizient der Atemgase |

Unter der Berücksichtigung, dass nur die Gaspartialdrücke variieren, kann man die Diffusionskapazität der Lunge  $D_L$  wie folgt zusammenfassen:

$$D_L = D \cdot \alpha \cdot \frac{A}{d}$$

Die Quantität des Gasaustausches ist somit abhängig von der Gasaustauschfläche und der Dicke der Alveolarmembran zwischen den Kompartimenten.

Die treibende Kraft für die Diffusion ist der Konzentrationsgradient. Dieser wird während der Kapillarpassage des Blutes ausgeglichen. Der Prozess des Gasaustausches ist also streng durch die Perfusion limitiert, denn die kontinuierliche Durchblutung erhält durch den Abtransport des am Stoffwechsel beteiligten Blutes den Konzentrationsgradienten aufrecht. Dadurch lässt sich eine Abhängigkeit zum Herzzeitvolumen beschreiben. In der Praxis wird zur Bestimmung der Diffusionskapazität der Lunge vornehmlich Kohlenstoffmonoxid (CO) genutzt <sup>32</sup>. Die Angabe über die Diffusionskapazität DLCO, welche in der Literatur auch als Transferfaktor für

Kohlenstoffmonoxid TLCO bezeichnet wird, gibt aufgrund enger Korrelation an, wie schnell Sauerstoff in etwa aus der Atemluft zum Hämoglobin gelangt.

Mittlerweile wird auch die Bestimmung der Diffusionskapazität von Stickstoffmonoxid DLNO im klinischen Alltag genutzt. Stickstoff reagiert mit deutlich erhöhter Affinität mit Hämoglobin. Daraus ergibt sich der Vorteil, dass DLNO relativ unabhängig vom pulmonalen kapillären Blutvolumen ist, da es in etwa der Reaktionsrate vom Hämoglobin entspricht<sup>33-36</sup>. Van der Lee et al. zeigten, dass DLNO/VA eine gegenüber DLCO/VA leicht erhöhte Sensitivität hinsichtlich der Emphysemdiagnostik bei Rauchern aufweist<sup>37</sup>.

Anhand der Roughton-Forster-Gleichung von 1957 lassen sich zwei Faktoren definieren, die die Diffusionskapazität vermindern können:

$$\frac{1}{DLCO} = \frac{1}{Dm} + \frac{1}{\Theta \times Qc \times [Hb]}$$

DLCO Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid

Dm Membranfaktor

Θ Konstante der CO-Aufnahmerate der Erythrozyten pro ml normalem Blut in  $\mu\text{mol} \times \text{s}^{-1} \times \text{ml}^{-1}$

Qc effektives kapilläres Blutvolumen in ml

[Hb] Hämoglobinkonzentration

Der Gesamtwiderstand, der sich der Diffusion von CO entgegensezt, lässt sich also anhand des Widerstandes der alveolokapillären Membran sowie dem Widerstand einzelner Faktoren der Gasaufnahme des Blutes in den Alveolarkapillaren bestimmen<sup>38,39</sup>. Aufgrund der erhöhten Affinität von NO zum Hämoglobin grenzt  $\Theta_{NO}$  mit sehr hohen Werten annähernd an 0, so dass der letzte Term der Roughton-Forster- Formel vernachlässigt werden kann. Es gilt:

$$\frac{1}{DLNO} \approx \frac{1}{Dm}$$

Zusammenfassend wird DLNO also durch Zustände des Alveolarraums bzw. die alveolokapilläre Membran festgelegt, während hingegen DLCO zusätzlich durch das pulmonale kapilläre Blutvolumen begrenzt wird. Dies ermöglicht, durch Differenzbildung von DLNO und DLCO, eine Berechnung des kapillären Volumens  $V_c$  <sup>34</sup>.

Bisherige Untersuchungen zeigen, dass sowohl DLCO,  $V_c$  als auch  $D_m$  schweregradabhängig an der Einschränkung der Diffusionskapazität bei COPD-Patienten beteiligt sind. Dabei überwiegt bei den meisten Patienten die Reduktion des kapillären Volumens anteilig gegenüber der Einschränkung des Membranfaktors. Dieser Effekt war statistisch signifikant bei schwer erkrankten COPD-Patienten (GOLD 4) am stärksten ausgeprägt. Die Ergebnisse stützen die Theorie des Verlustes pulmonaler Kapillaren im Krankheitsverlauf der COPD <sup>33</sup>.

DLCO ist als Marker des respiratorischen Gasaustauschs mit klinischen Symptomen, Lebensqualität und schweren Exazerbationen der COPD assoziiert <sup>40</sup>. Der Parameter ist weiterhin ein starker, unabhängiger Prädiktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens von Patienten mit pulmonaler Hypertonie <sup>41</sup>. Dennoch spielt die Messung der Diffusionskapazität in der pulmologischen Routinediagnostik eine bisher untergeordnete Rolle <sup>42</sup>.

### **1.3 Die pulmonale Hypertonie**

Die pulmonale Hypertonie stellt eine schwerwiegende Erkrankung der Blutgefäße der Lungen dar, welche durch die Erhöhung des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks mPAP definiert ist. Seit dem ersten Weltsymposium zur pulmonalen Hypertonie im Jahr 1973 in Genf wurde eine PH durch einen in Ruhe gemessenen mPAP  $\geq 25$  mmHg definiert. Dem gegenüber steht die aktuelle Empfehlung zur Senkung der Schwelle von 25 mmHg auf 20 mmHg ausgehend vom 6. Symposium 2019 in Nizza. Die zugrunde liegende Rationale für die vorgeschlagene Neudefinition ergibt sich u.a. aus einem empirischen Grenzwert, welcher anhand der Normwerte für den mPAP bei Gesunden ( $14 \pm 3,3$  mmHg) erhoben wurde. Hierfür wurde die obere Normgrenze als Mittelwert plus 2 Standardabweichungen beschrieben, woraus ein Wert von 20 mmHg als Grenzangabe der pulmonalen Hypertonie (oberhalb des 97.5 Perzentils) resultiert. Einem erhöhten pulmonalarteriellen Druck können jedoch unterschiedliche pathophysiologische Ursachen zugrunde liegen. Der angegebene Grenzwert hat dementsprechend nur unzureichend Aussagekraft hinsichtlich der Krankheitsdefinition. Auch strukturelle Änderungen in den kleinen Lungenarterien, i.S. einer *pulmonary vascular disease* (PVD) können den PAP erhöhen. Diese Veränderungen können fast alle Formen der PH (siehe



1.3.1) betreffen. Deshalb empfiehlt das Komitee den Einschluss des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR)  $\geq 3$  Wood-Einheiten (WU) für die Definition der präkapillären PH, unabhängig der Ätiologie<sup>43-47</sup>.

### **1.3.1 Ätiologie**

Entsprechend der 6. Weltkonferenz in Nizza lässt sich die pulmonale Hypertonie in fünf Gruppen bezüglich der Ätiologie gliedern:

1. Idiopathische, assoziierte, genetisch oder medikamentös bedingte pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)
2. PH kardialer Genese
3. PH pulmonaler Genese (z.B. COPD)
4. PH bei pulmonalarterieller Obstruktion
5. PH unklarer und/oder multifaktorieller Genese<sup>47</sup>

Es ist davon auszugehen, dass etwa 5-10% der Patienten mit einer fortgeschrittenen COPD an einer PH erkranken<sup>48</sup>.

Eine bestehende PH verkürzt das 5-Jahresüberleben (5-JÜ) von COPD-Patienten. Oswald-Mammosser et al. untersuchten in ihrer Studie 84 Patienten mit COPD. Das 5-JÜ derjenigen, die einen initialen PAP von  $\leq 25$  mmHg aufwiesen, lag bei 62,2 %, wohingegen Patienten mit PAP-Werten  $\geq 25$  mmHg ein 5-JÜ von 36,3 % zeigten<sup>49</sup>.

In einer an 409 Patienten erhobenen Untersuchung von Andersen et al. betrug das 5-JÜ 37 % bei COPD-Patienten mit PH, während für die COPD-Gruppe ohne PH ein 5-JÜ von 63 % dokumentiert wurde<sup>50</sup>. Die pulmonale Hypertonie hat einen entsprechend hohen prognostischen Wert für die COPD.

### **1.3.2 Pathophysiologie der PH im Rahmen einer COPD**

Die Pathophysiologie der PH lässt sich unter anderem durch eine hypoxisch getriggerte Vasokonstriktion erklären. Diese als Euler-Liljestrand-Mechanismus bezeichnete Reaktion dient physiologischer Weise dazu, dass weniger belüftete Areale zu Gunsten von Bereichen mit hohem Sauerstoffpartialdruck mit oxygenierbarem Blut versorgt werden. Durch die verringerte Perfusion kommt es reaktiv zu einer Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes<sup>51</sup>. Darüber

hinaus kommt es bereits bei leichten Schweregraden der COPD zu einer Verdickung der Intima der Arteriolen sowie zusätzlich zu einer Mediahypertrophie bei schwer Erkrankten. Es wird vermutet, dass diese Gefäßverengungen eine funktionelle Gefäßobstruktion darstellen könnten<sup>52,53</sup>. Überdies konnte in einer Studie mit COPD-Patienten, die unter PH litten, mittels Computertomografie nachgewiesen werden, dass der mPAP negativ mit dem Querschnitt pulmonaler Gefäße ( $d < 5\text{mm}$ ) von Emphysem-Patienten korreliert<sup>54</sup>. Auch die Rarefizierung pulmonaler Gefäße wird als mögliche Ursache der PH diskutiert<sup>55</sup>. Letztlich sind die theoretischen Grundlagen zur Pathophysiologie derzeit noch nicht vollständig geklärt. Nach bisherigem Stand können die genannten Prozesse zur Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstands und konsekutiv zur PH führen. Schließlich bedingt die daraus resultierende chronische Belastung des rechten Ventrikels dann die Ausbildung einer Rechtsherzhypertrophie bzw. eines Cor pulmonale<sup>56,57</sup>.

### **1.3.3 Symptome**

Das Beschwerdebild der PH erscheint zunächst unspezifisch. Typische Symptome sind Belastungsdyspnoe, abnehmende Leistungsfähigkeit, Synkopen, Schmerzen im Thorax bis hin zu Ödemen und Vergrößerung des Bauchumfanges bei Rechtsherzinsuffizienz<sup>58</sup>.

### **1.3.4 Diagnostik**

Goldstandard der Diagnostik ist die Rechtsherzkatheteruntersuchung, welche beweisend nach vorhergehenden, diagnostisch wegweisenden Maßnahmen durchgeführt werden muss. Im klinischen Alltag werden hierfür bevorzugt nichtinvasive Untersuchungstechniken wie etwa EKG, Röntgenthorax, Lungenfunktionsdiagnostik, CT-Thorax, Laboruntersuchungen und die Echokardiografie genutzt<sup>45,58</sup>. Vor allem die Echokardiografie erweist sich als standardisierte, aussagekräftige Möglichkeit zur Begutachtung der PH und Rechtsherzfunktion. Hiermit sind erste Angaben über den systolischen pulmonalarteriellen Druck PAPsys möglich, welche ggf. weiterführende Untersuchungen indizieren<sup>59-61</sup>.

## 1.4 Chronische Herzinsuffizienz und COPD

Epidemiologisch betrachtet treten COPD und chronische Herzinsuffizienz gehäuft als Komorbiditäten auf<sup>62</sup>. Eine Untersuchung von Griffo et al. zeigt, dass COPD-Patienten zu rund 11,9% zusätzlich eine chronische Herzinsuffizienz aufwiesen (n=378). Dem gegenüber steht eine Prävalenz von COPD bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz von 31,5 % (n = 375)<sup>63</sup>. In einer weiteren klinischen Studie wiesen McGarvey et al. nach, dass von 911 COPD-Patienten 27 % infolge von kardiovaskulären Ereignissen verstarben<sup>64</sup>.

Eine Metaanalyse von 51 Studien ergab eine signifikante Erhöhung der *Natriuretic peptides* (NP) bei COPD-Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion oder Cor pulmonale. Zwischen 16 – 60 % aller Exazerbationen zeigten Erhöhungen von NP. Die Werte korrelierten außerdem mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion und dem pulmonalarteriellen Druck<sup>65</sup>. Hinsichtlich der Koinzidenz von COPD und Herzinsuffizienz schreiben Güder et al. in ihrem Review, dass beide Krankheiten ähnliche, unspezifische Symptome aufweisen würden und darüber hinaus, dass Rauchen den größten Risikofaktor darstelle. Sie verdeutlichen, dass sich durch ähnliche Symptomatik und Ätiologie kausale Zusammenhänge erschwert differenzieren lassen<sup>15,66,67</sup>.

Im klinischen Alltag ergeben sich aufgrund dieser Analogien diagnostische und therapeutische Schwierigkeiten. So kann unter anderem auch eine alleinige stabile Herzinsuffizienz ausreichen, um das FEV1 zu erniedrigen<sup>68</sup>.

### 1.4.1 Rechtsherzinsuffizienz bei COPD

#### 1.4.1.1 Physiologie der Rechtsherzinsuffizienz im Rahmen einer COPD

Es gibt wenige konkrete Daten zur Prävalenz der pulmonalen Hypertonie und des Cor pulmonale im Rahmen einer COPD. Die in der Literatur angegebenen Prävalenzdaten reichen von

20 % bis 91 %<sup>69</sup>.

Das Cor pulmonale wird definiert als Hypertrophie und/oder Dilatation des rechten Ventrikels, welche durch eine Erhöhung des Strömungswiderstandes im kleinen Kreislauf bedingt sind<sup>57,70</sup>. Diese, seit Langem anerkannte, Hypothese ist im Detail noch nicht vollständig verstanden worden. Norbert F. Voelkel, einer der führenden Forscher zur Interaktion von Lunge und Herz, formulierte hierzu in einem Review:

„Cor pulmonale is also an interesting topic of discussion because we do not really understand the pathobiology<sup>8</sup>.“

Neben der Theorie über eine primär Afterload-abhängigen Pathogenese liegen auch molekularbiologische Erklärungsansätze vor. So konnte an einer Untersuchung mit Ratten belegt werden, dass unter Zufuhr von Transkriptionsfaktoren trotz kontinuierlich erhöhtem Druck die Funktion des rechten Ventrikels weitestgehend erhalten bleibt<sup>71</sup>.

Untersuchungen von Hilde et al. belegen, dass COPD-Patienten unabhängig von der Ätiologie schon bei einem geringen Anstieg des mPAP eine Verschlechterung der rechtsventrikulären systolischen Funktion sowie eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und Dilatation aufweisen. Entsprechend kann von einem frühen Einfluss der COPD auf die rechtsventrikuläre Funktion ausgegangen werden<sup>72</sup>.

#### 1.4.1.2 Die diagnostische Bedeutung der Echokardiografie

Die Echokardiografie hat sich als bewährte Methode zur Beschreibung der Rechtsherzfunktion etabliert<sup>45,73</sup>. Entsprechend der Empfehlungen der *American Society of Echocardiography* kann von einer funktionellen Rechtsherzbelastung ausgegangen werden, wenn unter anderem folgende Parameter von der Norm abweichen:

**Table 3:** Auszug empfohlene Messgrößen zur Beurteilung der Rechtsherzfunktion gemäß der *American Society of Echocardiography*

73

|                        | Einheit         | von der Norm abweichend |
|------------------------|-----------------|-------------------------|
| RVOT proximal diameter | cm              | >3,3                    |
| RA end-systolic area   | cm <sup>2</sup> | >18                     |
| TAPSE                  | cm              | <1,6                    |
| FAC                    | %               | <35                     |

FAC ist definiert als die prozentuale Änderung der Fläche des rechten Ventrikels während der Herzaktion. Der Parameter dient als Maß der rechtsventrikulären systolischen Funktion und gilt dabei als unabhängiger Prädiktor für Herzinsuffizienz, Apoplex sowie Mortalität bei Patienten mit Lungenembolie und Myokardinfarkt<sup>73-77</sup>. MRT-Untersuchungen belegen dabei eine starke

Korrelation von FAC mit der in der MRT bestimmten rechtsventrikulären Ejektionsfraktion <sup>78</sup>. In einer MRT-Untersuchung von Hoette et al. an Patienten mit PAH und chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie war FAC ( $r=0,81$ ,  $p<.0001$ ) hinsichtlich der Abschätzung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion TAPSE ( $r=0,63$ ,  $p<.0001$ ) überlegen <sup>79</sup>. Die Gruppe um Das et al. zeigte in ihrer Studie, dass FAC positiv mit dem FEV1 korreliert. Die Autoren begründen hiermit eine prognostische Relevanz für die rechtsventrikuläre Funktion im Krankheitsverlauf der COPD <sup>80</sup>. Die endsystolische Flächenmessung des rechten Atriums (RA-Area) ist als sensitiver Marker für pulmonale Hypertonie dokumentiert <sup>81</sup>. Weiterhin lässt die durch TAPSE ermittelte Longitudinalverkürzung des rechten Ventrikels ebenso wie die Bestimmung des RVOT eine Einschätzung der globalen rechtsventrikulären Funktion zu <sup>73,82-84</sup>. TAPSE ist außerdem ein prognostischer Marker für das Überleben von Patienten nach Embolektomie bei akuter Lungenembolie sowie für Patienten mit pulmonaler Hypertonie <sup>41,85</sup>. Zudem zeigten Modin et al., dass die über TAPSE ermittelte rechtsventrikuläre systolische Funktion mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität in der allgemeinen Bevölkerung assoziiert ist <sup>86</sup>. Die *American Society of Echocardiography* beschreibt TAPSE in ihrer aktualisierten Leitlinie als robusten Parameter zur Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion <sup>74</sup>.

Bezüglich der Sensitivität des Untersuchungsverfahrens lässt sich feststellen, dass andere Bildgebungsverfahren zum Teil eine höhere Messgenauigkeit vorweisen. So ist die Kardio-MRT nach wie vor die genaueste Methode, um Aussagen zu Volumina, Masse und Wandbewegung zu treffen <sup>87</sup>. Auch bleibt die Echokardiografie in ihrer Sensitivität dem invasiven Rechtsherzkatheter unterlegen <sup>88</sup>. Durch die Wahl der echokardiografischen Größen ergeben sich weitere Limitierungen. Einige klinisch wichtige Größen zeigen sich bei genauerer Betrachtung als fehlerbehaftet bzgl. der Messpräzision. So gibt es bspw. für RVOT keine standardisierten Fenster zur Ausmessung. Unter Umständen werden dadurch über- oder unterschätzte Werte erhoben <sup>73</sup>.

#### **1.4.1.2.1 RV-PA Coupling**

Die Echokardiografie wurde zuletzt hinsichtlich der Bedeutung für das *right ventricular (RV)-pulmonary arterial (PA) Coupling* untersucht. Das *RV-PA Coupling* entspricht dabei der Adaptation der Kontraktilität des rechten Ventrikels in Abhängigkeit des pulmonalarteriellen Afterloads und erweist sich als unabhängiger Prädiktor für das Überleben von Patienten mit

pulmonaler Hypertonie<sup>89</sup>. Für die Berechnung wird der Quotient aus der rechtsventrikulären endsystolischen Elastance (Ees) und der pulmonalarteriellen Elastance (Ea) gebildet<sup>90</sup>. Der Goldstandard zur Bestimmung des *RV-PA Couplings* erfolgt über pressure-volume loops im Rechtsherzkatheter und ist somit invasiv und zudem technisch anspruchsvoll<sup>91,92</sup>. Tello et al. zeigten in ihrer Studie an Patienten mit PAH und chronisch thromboembolischer PH, dass u.a. die Erhebungen von TAPSE/PASP und FAC/mPAP mit Ees/Ea korrelieren. Hierbei erweist sich TAPSE/PASP als unabhängiger Prädiktor für Ees/Ea. Für die RV-arterielle Entkopplung wird ein Cut-Off für TAPSE/PASP von 0,31 mm/mmHg angegeben. Unterhalb dieses Wertes verschlechtert sich die Prognose für die Patienten signifikant<sup>93</sup>. In der Studie von Schmeisser et al. an Patienten mit sekundärer PH (bei Herzinsuffizienz mit reduzierter EF) zeigte sich eine starke Korrelation von TAPSE mit Ees/Ea ( $r=0,76$ ,  $p<.001$ ). Der Quotient von TAPSE/PASP unterschied sich hiervon kaum ( $r=0,71$ ,  $p<.001$ ). Noch enger korreliert FAC ( $r=0,89$ ,  $p<.001$ ) mit Ees/Ea. Für das Langzeitüberleben im medianen follow up von 4,8 Jahren ließ sich ein Cut-off von 17 mm für TAPSE und 0,38 mm/mmHg für TAPSE/PASP ermitteln<sup>92</sup>.

#### **1.4.2 Linksherzinsuffizienz bei COPD**

Linksventrikuläre Funktionsstörungen werden bei vielen COPD-Patienten beobachtet, jedoch gibt es hierfür noch kein ausreichendes pathophysiologisches Erklärungsmodell. Es ist offen, inwiefern diese zwei Erkrankungen sich durch gemeinsame Risikofaktoren begründen lassen oder ob die Dysfunktion des linken Ventrikels sekundär durch die COPD entsteht<sup>66,94</sup>. Dabei wird diskutiert, ob und inwiefern ein erhöhter intrathorakaler Druck, eine unzureichende Füllung des linken Ventrikels oder aber auch oxidativer Stress und systemische Entzündung als grundlegende Ursachen beteiligt sind. So zeigten Untersuchungen, dass die Überblähung der Lungen zu einer erniedrigten biventrikulären Vorlast führen kann und folglich zu einer verringerten links- und rechtsventrikulären Leistung<sup>95,96</sup>.

Letztlich belegt die aktuelle Studienlage, dass die COPD mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion einhergehen kann<sup>94,97,98</sup>. Darüber hinaus zeigten Izadi et al. in einer Studie an Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz, dass der Transferfaktor für Kohlenstoffmonoxid signifikant mit dem Schweregrad der Funktionsstörung gemäß *NYHA* assoziiert ist und sinkende Parameter der Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid mit einer reduzierten Ejektionsfraktion einhergehen<sup>99</sup>.

## **1.5 Zielsetzung der Arbeit**

Die chronisch obstruktive Lungenkrankheit und deren Begleiterkrankungen sind hinsichtlich des Krankheitsverlaufs seit längerem Gegenstand der Forschung. Untersuchungen zeigen, dass die Erkrankung mit einer schweregradabhängigen Reduktion von DLCO, Vc und Dm einhergeht. Hierbei überwiegt der quantitative Verlust des kapillären Volumens, was Theorien einer Gefäßrarefizierung im Verlauf der COPD stützt. Dies könnte über die Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstands zu funktionellen Einschränkungen des rechten Herzens führen. Mit der vorliegenden Studie soll untersucht werden, inwiefern die Verringerung der kapillären Strombahn bei Patienten mit einer COPD zu funktionellen Veränderungen des rechten Herzens führt. Hierfür werden 53 Patienten mittels Lungenfunktionsdiagnostik und Echokardiografie untersucht.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die vorliegende Studie ist eine klinische Querschnittsuntersuchung von freiwilligen Patienten, die an einer COPD erkrankt sind. Bei den lungenfunktionellen und echokardiografischen Untersuchungen handelt es sich um klinisch indizierte, nichtinvasive diagnostische Maßnahmen.

### **2.2 Ethikvotum**

Das Versuchsprotokoll einschließlich der Patienteninformation und -aufklärung wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zur Beratung vorgelegt und positiv votiert (AZ: 03/2010).

### **2.3 Rekrutierung und Auswahl der Probanden**

Es wurden 53 Patienten und Patientinnen aus den Universitätskliniken für Pneumologie sowie für Kardiologie und Angiologie in die Studie eingeschlossen. Zur besseren Lesbarkeit wird in der Arbeit von Patienten gesprochen. In der Rekrutierung wurde angestrebt, die unterschiedlichen lungenfunktionellen Schweregrade nach der GOLD-Klassifikation abzubilden. Die Patienten wurden durch ärztliche Mitarbeiter der Universitätsklinik für Pneumologie über die mögliche Teilnahme an der Studie aufgeklärt. Dabei stimmten die Patienten den einzelnen Abläufen mündlich und schriftlich zu (*informed consent*).

#### **2.3.1 Einschlusskriterien**

Alter: 40 – 80 Jahre

Geschlecht: männlich und weiblich

Körpergewicht: keine Einschränkungen



Eigenanamnese: gesicherte Diagnose einer COPD

### **2.3.2 Ausschlusskriterien**

- akute Exazerbation der COPD innerhalb der letzten 6 Wochen
- schlechter Allgemeinzustand, der es nicht ermöglichte, an den Atemmanövern teilzunehmen
- Asthma bronchiale
  - andere strukturelle Lungenerkrankungen (z.B. Fibrosen)
- schwere Linksherzinsuffizienz (LVEF < 30 %)
- akute Lungenarterienembolie
- akuter Myokardinfarkt
- signifikantes Vitium cordis
- Leberzirrhose oder andere chronische Lebererkrankungen

### **2.3.3 Abbruchkriterien**

Die Studienteilnahme konnte ohne Angabe von Gründen jederzeit seitens der Patienten abgebrochen werden. Nachteile entstanden ihnen hierbei nicht.

Abbruchkriterien waren auch:

- Komplikationen während der Untersuchungen
- Noncompliance bzw. die Unfähigkeit adäquat an den Untersuchungen teilzunehmen

## **2.4 Lungenfunktionsdiagnostik und Diffusionskapazität**

### **2.4.1 Patientenvorbereitung für die Lungenfunktionsdiagnostik**

Für die Lungenfunktionsdiagnostik wurden die Patienten unmittelbar vor der Untersuchung über die einzelnen Schritte und deren Mitarbeit aufgeklärt.

## **2.4.2 Medikamente**

Die Untersuchungen erfolgten unter einer adäquaten antiobstruktiven Medikation, so dass sämtliche postbronchodilatatorische Parameter gemessen wurden.

## **2.4.3 Durchführung der Lungenfunktionsanalyse und Messung der Diffusionskapazität**

Die Lungenfunktionsdiagnostik der Patienten wurde mittels Jaeger MasterScreen PFT Body (CareFusion) von den medizinisch-technischen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Lungenfunktionsdiagnostik des Universitätsklinikums Magdeburg durchgeführt.

### **2.4.3.1 Die Spirometrie**

Die spirometrische Untersuchung erfolgte gemäß Leitlinien<sup>100,101</sup>. Dabei versteht man unter der Spirometrie die Messung von statischen als auch dynamischen Lungenfunktionsparametern sowie Atemflüssen am Mund. Sie ermöglicht unter anderem Aussagen über das Vorliegen einer Atemwegsobstruktion und deren Reversibilität. Der Patient atmet dabei in ein Messgerät, das Spirometer, welches u.a. den Luftfluss erfasst. Für die VC atmet der Patient zunächst vollständig ein und aus, sie entspricht etwa einem Atemhub. Für die FVC wird tief inspiriert und anschließend schnell und maximal ausgeatmet. Zum Erhalt des FEV1 ist es nötig, dass einer maximalen Inspiration eine maximale Expiration folgt. Die Messung muss im Rahmen eines Bronchospasmolysetests unter Einfluss von Bronchodilatoren wiederholt werden, wenn eine Differenzierung zwischen reversiblen und irreversiblen obstruktiven Erkrankungen nötig ist. Mit den Messungen innerhalb der Spirometrie lässt sich ein Fluss-Volumen-Diagramm erstellen, welches Angaben über den Atemfluss ermöglicht<sup>100</sup>.

Folgende Parameter der Spirometrie wurden erhoben:

**Table 4: Spirometrische Parameter und ihre jeweilige Bedeutung**

100

|  | Bedeutung  |
|--|--|
| Inspiratorische Vitalkapazität<br><b>VC IN</b>                               | maximales Volumen, das nach vollständiger Expiration eingeatmet werden kann                    |
| Forcierte Vitalkapazität<br><b>FVC</b>                                       | nach vollständiger Inspiration maximal expiriertes Volumen                                     |
| Einsekundenkapazität<br><b>FEV1</b>  | Volumen, das nach maximaler Inspiration innerhalb einer Sekunde maximal ausgeatmet werden kann |
| Tiffeneau-Index  | FEV1/ FVC  |
| Maximaler expiratorischer Fluss <b>MEF<sub>25</sub></b> (FEF <sub>25</sub> ) | maximaler Fluss der expiratorisch bei 25 % der FVC erreicht wird                               |
| Maximaler expiratorischer Fluss <b>MEF<sub>50</sub></b> (FEF <sub>50</sub> ) | maximaler Fluss der expiratorisch bei 50 % der FVC erreicht wird                               |
| Maximaler expiratorischer Fluss <b>MEF<sub>75</sub></b> (FEF <sub>75</sub> ) | maximaler Fluss der expiratorisch bei 75 % der FVC erreicht wird                               |

Typischerweise ist die relative Einsekundenkapazität (FEV1/FVC) bei der COPD mit Werten  $< 0,7$  erniedrigt. Zum Beweis der akut irreversiblen Obstruktion ist der Bronchospasmolysetest zielführend, hierbei wird eine Besserung der FEV1 um mindestens 15 % als Reversibilitätskriterium erzielt. Außerdem sind bei der COPD Verminderungen von VC infolge der Überblähung und von MEF<sub>25-75</sub> infolge der peripheren Obstruktion zu erwarten <sup>2,102-104</sup>.

#### 2.4.3.2 Die Ganzkörperplethysmografie

Die Ganzkörperplethysmografie dient der Bestimmung des intrathorakalen Volumens bei Ruheatmung, sowie des Atemwegwiderstandes und ermöglicht somit eine bessere Differenzierung zwischen obstruktiven und restriktiven Erkrankungen. Der Patient befindet sich in einer druckdichten Kabine und atmet in ein Mundstück, welches ein Ventil beinhaltet. Durch die Bewegung des Thorax während der Atmung, kommt es bei geschlossenem Ventil zu Druckveränderungen in der Kabine. Hierdurch lassen sich das intrathorakale Gasvolumen und

das Residualvolumen messen bzw. errechnen. Die Resistance lässt sich bei geöffnetem Ventil durch die Druckveränderungen während der Atemexkursion, sowie den Atemfluss am Mundstück bestimmen. Anhand der Druckänderungen und des Gasflusses lassen sich die erhobenen Parameter in einer Atemschleife grafisch darstellen <sup>105,106</sup>. Für unsere Studie wurde eine vollständige Bodyplethysmografie durchgeführt und folgende Werte erhoben:

**Table 5:** *Parameter der Bodyplethysmografie und jeweilige Bedeutung*

106,107

|   | Bedeutung  |
|---|--|
| Residualvolumen<br><b>RV</b>                                    | Volumen, das nach maximaler Expiration in der Lunge verbleibt = intrathorakales Gasvolumen abzüglich des expiratorischen Reservevolumens |
| Atemwegswiderstand<br><b>R<sub>tot</sub></b>                    | totaler Atemwegswiderstand   |
| Spezifischer totaler Atemwegswiderstand <b>S<sub>Rtot</sub></b> | Auf das ITGV bezogener, spezifischer totaler Atemwegswiderstand  |
| Intrathorakales Gasvolumen<br><b>ITGV</b>                       | Volumen, welches nach normaler Expiration in der Lunge verbleibt   |
| Totale Lungenkapazität<br><b>TLC</b>                            | Volumen nach maximaler Inspiration   |
| Relatives Residualvolumen<br><b>RV%TLC</b>                      | Beschreibung des Ausmaßes der Überblähung  |

### 2.4.3.3 Die Single-Breath-Methode

Die Diffusionskapazität gibt einen Überblick über die in der Lunge ausgetauschte Menge an Sauerstoff und Kohlendioxid an. Bei der Messung mittels Single-Breath-Methode atmet der Patient ein Gasgemisch ein, welches für die Ermittlung von DLCO 0,3 % Kohlenmonoxid sowie weiterhin Methan, Ethin und Stickstoff enthält. Die Atemanhaltezeit beträgt 10 Sekunden. Analog besteht das Gemisch für DLNO aus 0,005 % Stickstoffmonoxid, das Restgemisch aus Kohlenstoffmonoxid, Helium, Sauerstoff und Stickstoff mit einer Atemanhaltezeit von 4 Sekunden. In der Atemanhaltezeit können die Gase ins Blut diffundieren, sodass die danach abgeatmete Luft in ihrer stofflichen Zusammensetzung

analysiert werden kann. Dabei werden die ersten 750 ml verworfen, da sie mit Totraumluft vermischt sind <sup>42,108</sup>.

In unserer Studie untersuchten wir folgende Werte:

**Table 6:** *Parameter der Single-Breath-Methode und ihre jeweilige Bedeutung*

109–112

|   | Bedeutung   |
|---|---|
| Transferfaktor<br><b>DLCO SB</b>                  | in Single-Breath-Methodik bestimmter Transferfaktor   |
| Transferkoeffizient für CO<br><b>DLCO/VA</b>      | Transferkoeffizient (auch: Krogh-Faktor) für CO bezogen auf das Alveolarvolumen; ermöglicht Korrekturen des Transfers bezogen auf das Lungenvolumen |
| Transferkoeffizient für NO<br><b>DLNO/VA</b>      | Transferkoeffizient (auch: Krogh-Faktor) für NO bezogen auf das Alveolarvolumen; ermöglicht Korrekturen des Transfers bezogen auf das Lungenvolumen |
| Membranfaktor<br><b>Dm</b>                        | Durchlässigkeit der Membran für Gasmoleküle   |
| Hb-korrigierter Transferfaktor<br><b>DLCOc/VA</b> | Hb-korrigierter Transferfaktor für CO   |
| Kapilläres Blutvolumen<br><b>Vc</b>               | Pulmonales kapilläres Blutvolumen   |

Bei einer COPD bzw. einem Lungenemphysem lässt sich eine verminderte Diffusionskapazität feststellen, die oftmals mit dem Ausmaß des Emphysems korreliert <sup>2</sup>.

## 2.5 Echokardiografie

### 2.5.1 Durchführung der Echokardiografie

Die Echokardiografie wurde nach den Empfehlungen der *American Society of*

*Echocardiography* durchgeführt <sup>73</sup>. Die Untersuchung wurde mit einem IE33-Ultraschallgerät (Philips, San Jose, USA) mit Standard-TTE-Schallkopf (S5-1, bis 3,6 MHz) durchgeführt. Die Patienten positionierten sich bei der Untersuchung in Linksseitenlage. Der Ultraschallkopf wurde transthorakal platziert.

Die Auswertung und Vermessung der Aufnahmen erfolgte mit Hilfe des Programmes Xcelera Cardiology Information Management R4.1.

Folgende Messungen wurden durchgeführt:

**Tabelle 7:** *Parameter der Echokardiografie, Aufnahmemodus und ihre jeweilige Bedeutung*

73,74

|  | Aufnahmemodus                                      | Bedeutung   |
|--|--|---|
| <i>Right ventricular outflow tract (proximal)</i><br><b>RVOT prox.</b> | <i>Basal parasternal short axis view</i>           | Maximale Ausdehnung des proximalen rechtsventrikulären Ausflusstraktes in 12 Uhr-Position oberhalb der Aortenklappe                                   |
| <i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i><br><b>TAPSE</b>      | <i>Standard apical 4-chamber view</i>              | Entspricht der longitudinalen Exkursion des lateralen Trikuspidalanulus Richtung rechtsventrikulärem Apex während Endsystole und -diastole            |
| <i>Fractional area change</i><br><b>FAC</b>                            | <i>End systolic/ end diastolic 4-chamber views</i> | Prozentuale Flächenänderung des rechten Ventrikels, berechnet durch [(enddiastolische Fläche - endsystolische Fläche) / enddiastolische Fläche] x 100 |
| <i>Right atrium</i><br><b>RA-Area</b>                                  | <i>Apical 4-chamber view</i>                       | Endsystolische Flächenmessung des rechten Atriums   |

Mithilfe der oben genannten Rechtsherzparameter lässt sich die rechtsventrikuläre Funktion beschreiben, welche prognostische Aussagen für Patienten mit pulmonaler Hypertonie ermöglicht <sup>69,99</sup>.

Entsprechend der Ausschlusskriterien erfolgte die qualitative Beurteilung der systolischen LV-Pumpfunktion durch Abschätzungen von EDV und ESV in 2DE-Aufnahmen. Die Eingruppierung der LVEF erfolgte entsprechend der Vorgaben in Tabelle 8:

**Table 8:** *Qualitative Beurteilung der systolischen LV-Pumpfunktion gemäß American Society of Echocardiography*

74

| LVEF-Gruppe | Schweregrad | Männer    | Frauen |
|-------------|-------------|-----------|--------|
|             |             | LVEF in % |        |
| 0           | normal      | 52-72     | 54-74  |
| 1           | mild        | 41-51     | 41-53  |
| 2           | moderat     | 30-40     | 30-40  |
| 3           | schwer      | <30       | <30    |

## 2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit SPSS (IBM Corp. Released 2022. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0. Armonk, NY: IBM Corp), Microsoft Excel (Version 16.63.1 (8220713019)) und Graph Pad Prism (Version 9.5.0 (525)).

Die metrischen Variablen wurden initial auf Normalverteilung anhand ihres Histogramms, Q-Q-Plots und des Kolmogorow-Smirnow-Tests geprüft. Aufgrund der Normalverteilung wurden die metrischen Variablen als Mittelwert  $\pm$  eine Standardabweichung angegeben (MW  $\pm$  SD). Nominale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten berichtet (n (%)). Es konnten nicht alle Lungenfunktions- und Echokardiografieparameter für jeden Patienten erhoben werden, weshalb in der Auswertung zum Teil verschiedene n-Werte angegeben werden. Da in der Software für die Single-Breath-Methode noch keine etablierten Sollwerte für die DLNO hinterlegt waren, wurde für eine bessere Vergleichbarkeit von DLNO mit DLCO mit absoluten Werten gerechnet. Für FEV1, Vc und Dm wurden relative, sollwertbezogene Angaben für die statistischen Berechnungen genutzt.

Zunächst wurde die Häufigkeit und Aufteilung in die lungenfunktionellen GOLD- Klassen ermittelt und anschließend auf die Verteilung hinsichtlich der Gruppen der linksventrikulären Ejektionsfraktion in einer Kontingenztafel dargestellt. Um den Zusammenhang zwischen der ordinal skalierten GOLD- Klassifikation und der ordinal skalierten LVEF-Gruppen zu untersuchen, wurde ein Korrelationstest nach Spearman durchgeführt und der

Korrelationskoeffizient Spearman  $\rho$  berichtet. Ebenso wurde der Zusammenhang zwischen dem intervallskalierten RV und der ordinal skalierten LVEF-Gruppe ermittelt, um die Beziehung zwischen Lungenüberblähung und linksventrikulärer Auswurfleistung zu beschreiben.

Für die Prüfung des Einflusses der Lungenfunktionsparameter auf die Größen der Rechtsherzfunktion, wurde initial für jeden Prädiktor eine univariate lineare Regressionen durchgeführt. Hierbei wurde jeweils das Beta sowie das dazugehörige 95 % Konfidenzintervall,  $p$ -Wert und  $R^2$  berichtet. Wenn sich für dasselbe Kriterium zwei Prädiktoren als signifikant gezeigt hatten, wurde im Anschluss eine Pearson-Korrelation berechnet, um eine Multikollinearität zwischen den beiden Prädiktoren zu identifizieren. Insofern keine Multikollinearität zwischen den Prädiktoren vorgelegen hätte, wäre eine multiple univariate Regression gerechnet worden. Ein  $R^2$  von 0,0196 entsprach in den Regressionsrechnungen einem kleinen Effekt,  $R^2$  von 0,13 einem mittleren und ein  $R^2$  von 0,26 einem großen Effekt. Ein  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert, entsprechend wurde ein Alpha von 5 % gewählt.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik

##### 3.1.1 Allgemeine Patientencharakteristik

Die untersuchten Patienten (N=53) waren zu 71,7 % männlich und zu 28,3 % weiblich. Das Alter betrug im Mittel 65,8 Jahre (SD=10,6), das Gewicht 79,2 kg (SD 16,9) (Vergleich Tabelle 9).

**Tabelle 9:** Allgemeine Patientencharakteristik

| N                                 | 53          |
|-----------------------------------|-------------|
| männlich, n (%)                   | 38 (71,7 %) |
| weiblich, n (%)                   | 15 (28,3 %) |
| Alter, Mittelwert (SD), in Jahren | 65,8 (10,6) |
| Gewicht, Mittelwert (SD), in kg   | 79,2 (16,9) |

##### 3.1.2 Aufteilung der Patienten in GOLD-Stadien und linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Von insgesamt 53 Patienten (N=53) konnte anhand der erhobenen Daten folgende Aufteilung innerhalb der GOLD-Klassifikation vorgenommen werden: 20,75 % der Patienten waren gemäß ihrer obstruktiven Ventilationseinschränkungen GOLD 1 zuzuweisen. Weitere 41,51 % konnten GOLD 2 zugeordnet werden, 28,3 % GOLD 3 sowie schließlich 9,43 % dem schwersten Ausprägungsgrad GOLD 4 (Vgl. Tabelle 10).

Wie in Tabelle 10 dargestellt, war die überwiegende Mehrheit der Patienten in ihrer linksventrikulären Ejektionsfraktion nicht eingeschränkt (81,13 % in Gruppe 0). Insgesamt 8 Patienten (15,09 % Gruppe 1) wiesen eine leichtgradige Einschränkung auf, 2 Patienten (3,77 % Gruppe 2) zeigten eine mittelgradige Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion auf. Kein Patient konnte der Gruppe 3 zugeordnet werden.

Bereits oben angemerkt, wies die Mehrheit der Patienten (n=43) mit 81,13 % keine Einschränkungen der LVEF auf (LVEF 0). Innerhalb dieser Gruppe befand sich die Mehrheit

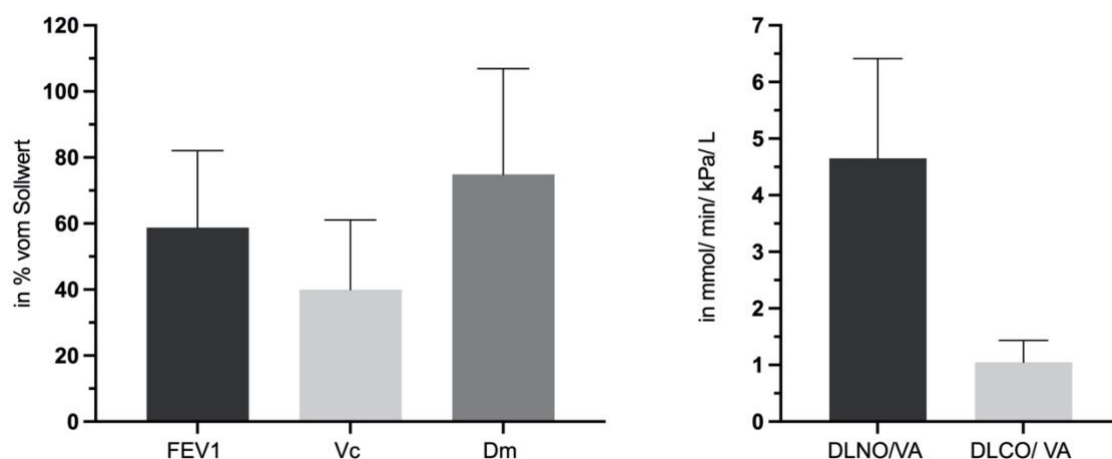
der Patienten im Gold-Stadium 2 (n=18). Kein Patient war kardial (LVEF 3) und pulmonal (GOLD 4) stark eingeschränkt (Vgl. Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Anzahl der Patienten innerhalb der GOLD-Klassifikation und Einordnung hinsichtlich der Gruppen der linksventrikulären Ejektionsfraktion

|              |   | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion Gr. 0-3 |         |        |     |        |         |
|--------------|---|---|---------|--------|-----|--------|---------|
|              |   | 0   | 1       | 2      | 3   | Gesamt |         |
| GOLD-Klassen | 1 | 10  | 1       | 0      | 0   | 11     | 20,75 % |
|              | 2 | 18  | 3       | 1      | 0   | 22     | 41,51 % |
|              | 3 | 11  | 3       | 1      | 0   | 15     | 28,30 % |
|              | 4 | 4   | 1       | 0      | 0   | 5      | 9,43 %  |
| Gesamt       |   | 43  | 8       | 2      | 0   | 53     |         |
|              |   | 81,13 %                                     | 15,09 % | 3,77 % | 0 % |        | 100.0 % |

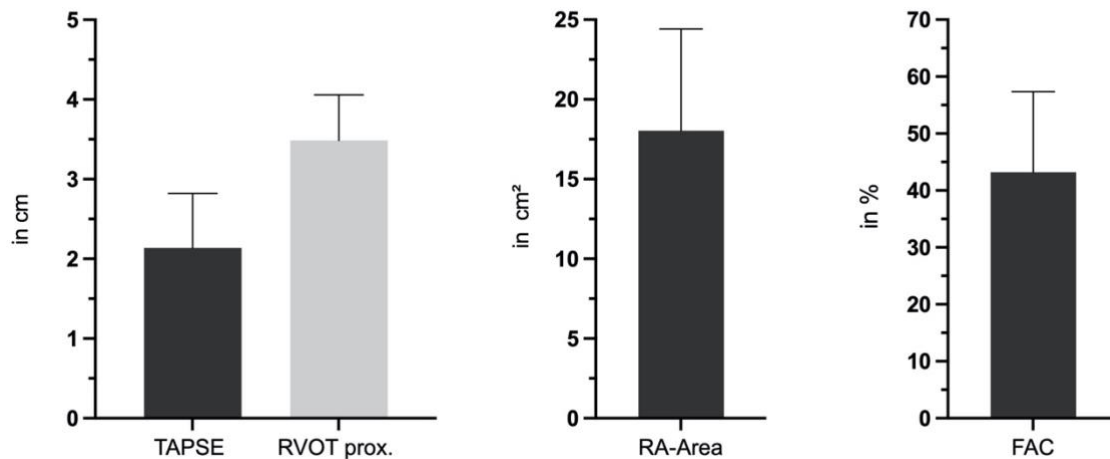
### 3.1.3 Lage und Streuung der Lungenfunktions- und Echokardiografieparameter

Entsprechend Abbildung 1 lag die mittlere Einsekundenkapazität (FEV1) der Patienten bei 58,79 % ( $SD=23,27$ ). Das kapilläre Blutvolumen ( $V_c$ ) erreichte in der Berechnung ein Mittel von 39,94 % ( $SD=21,15$ ). Der Membranfaktor ( $D_m$ ) wurde durchschnittlich bei 74,87 % ( $SD=32,05$ ) gemessen. Für die Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid konnte ein Mittelwert von 1,048 mmol/min/kPa/L ( $SD=0,38$ ) verzeichnet werden. Ein Mittelwert von 4,65 mmol/min/kPa/L ( $SD=1,76$ ) wurde für die Diffusionskapazität von Stickstoffmonoxid ermittelt.



**Abbildung 1:** Mittelwerte und Standardabweichung der erhobenen Lungenfunktionsparameter

In Abbildung 2 wird ersichtlich, dass die echokardiografische Untersuchung des rechten Herzens eine mittlere endsystolische Flächenmessung des rechten Atriums (RA-Area) von 18,03 cm<sup>2</sup> (SD=6,38) ergab. Der proximale rechtsventrikuläre Ausflusstrakt (RVOT prox.) zeigte eine Maximalausdehnung im Mittel von 3,49 cm (SD=0,57). FAC zeigte einen Mittelwert von 43,24 % (SD=14,14). Ein Mittel von 2,14 cm (SD=0,69) wurde für TAPSE ermittelt (Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Mittelwerte und Standardabweichung der erhobenen echokardiografischen Parameter

### 3.2 Einfluss der COPD auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Berechnung des Spearman  $\rho$ -Koeffizienten zeigte in der Patientenpopulation keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der COPD (GOLD 1-4) und der Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in Gruppe 0-3 ( $r=.137$ ,  $p=.328$ ,  $R^2=.02$ ). Die Spearman-Korrelation von RV und der LVEF-Gruppe ergab ebenso keine signifikante Beziehung zwischen der Überblähung der Lungen und der linksventrikulären Auswurfleistung ( $r=-.083$ ,  $p=.554$ ,  $R^2=.007$ ).

### 3.3 Univariate lineare Regressionen

In der univariaten linearen Regression ließ sich für TAPSE kein signifikanter Einfluss der Prädiktoren FEV1 ( $p=.092$ ), Dm ( $p=.269$ ), Vc ( $p=.654$ ), DLNO/VA ( $p=.929$ ) und DLCO/VA ( $p=.413$ ) ermitteln (Tabelle 11).

**Tabelle 11:** *Univariate lineare Regression für das Kriterium TAPSE in cm*

| Prädiktor                          | Beta [95 %-KI]         | $p$  | $R^2$ |
|------------------------------------|------------------------|------|-------|
| FEV1 in % (n = 52)                 | 0,006 [-0,001; 0,015]  | .092 | .056  |
| Dm in % (n = 50)                   | 0,003 [-0,003; 0,009]  | .269 | .025  |
| Vc in % (n = 51)                   | -0,203 [-0,007; 0,011] | .654 | .004  |
| DLNO/VA in mmol/min/kPa/L (n = 47) | -0,004 [-0,107; 0,098] | .929 | <.001 |
| DLCO/VA in mmol/min/kPa/L (n = 49) | -0,185 [-0,636; 0,265] | .413 | .014  |

**Anmerkung:** *Dargestellt wird das Beta inkl. des 95%igen Konfidenzintervalls [95%-KI] sowie der  $p$ -Wert und das  $R^2$  für die einzelnen Prädiktoren.*

Veränderungen des Transferkoeffizienten für Kohlenstoffmonoxid und Stickstoffmonoxid standen in linearem Zusammenhang mit der maximalen Ausdehnung des rechtsventrikulären Ausflustraktes. So verringerte sich RVOT prox. um 0,147 cm ( $p=.007$ ), wenn DLNO/VA um 1 mmol/min/kPa/L anstieg. 20,8 % der Gesamtvarianz konnten dabei mithilfe des Modells erklärt werden. Wenn DLCO/VA um 1 mmol/min/kPa/L anstieg, verlor RVOT prox. 0,598 cm ( $p=.011$ ). Dieses Modell erklärte dabei 17,6 % der Gesamtvarianz. Keine signifikanten Einflüsse wurden für die Prädiktoren FEV1 ( $p=.819$ ), Dm ( $p=.088$ ) und Vc ( $p=.141$ ) für das Kriterium RVOT prox. gefunden (Tabelle 12).

**Table 12:** *Univariate linear Regression for the criterion RVOT prox. in cm*

| Prädiktor                                 | Beta [95 %-KI]                 | <i>p</i>    | <i>R</i> <sup>2</sup> |
|---|--------------------------------|-------------|-----------------------|
| FEV1 in % (n = 40)                        | >0,000 [-0,007; 0,009]         | .819        | .001                  |
| Dm in % (n = 37)                          | -0,005 [-0,011; 0,001]         | .088        | .081                  |
| Vc in % (n = 37)                          | -0,006 [-0,016; 0,002]         | .141        | .061                  |
| <b>DLNO/VA in mmol/min/kPa/L (n = 34)</b> | <b>-0,147 [-0,250; -0,044]</b> | <b>.007</b> | <b>.208</b>           |
| <b>DLCO/VA in mmol/min/kPa/L (n = 36)</b> | <b>-0,598 [-1,048; -0,147]</b> | <b>.011</b> | <b>.176</b>           |

**Anmerkung:** Dargestellt wird das Beta inkl. des 95%igen Konfidenzintervalls [95%-KI] sowie der *p*-Wert und das *R*<sup>2</sup> für die einzelnen Prädiktoren.

Die beiden signifikanten Prädiktoren DLNO/VA und DLCO/VA korrelierten anschließend stark in der Pearson-Korrelation ( $r=.939$ ,  $p<.0001$ ), so dass aufgrund der vorliegenden Multikollinearität keine multivariate Regression durchgeführt wurde.

Wie in Tabelle 13 dargestellt, zeigte die Membrankomponente einen signifikanten linearen Zusammenhang mit der prozentualen Flächenänderung der rechten Kammer während der Herzaktion auf. Wenn Dm um 1 % anstieg, so steigerte sich FAC um 0,165 % ( $p=.007$ ). Das Modell erklärte dabei 14,4 % der Gesamtvarianz. Es ließ sich kein signifikanter Zusammenhang mit den Prädiktoren FEV1 ( $p=.140$ ), Vc ( $p=.176$ ), DLNO/VA ( $p=.171$ ), DLCO/VA ( $p=.412$ ) für das Kriterium FAC darstellen.

**Table 13:** *Univariate linear Regression for the criterion FAC in %*

| Prädiktor                          | Beta [95 %-KI]              | <i>p</i>    | <i>R</i> <sup>2</sup> |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------|-----------------------|
| FEV1 in % (n = 51)                 | 0,126 [-0,042; 0,295]       | .140        | .004                  |
| <b>Dm in % (n = 49)</b>            | <b>0,165 [0,046; 0,283]</b> | <b>.007</b> | <b>.144</b>           |
| Vc in % (n = 49)                   | 0,129 [-0,060; 0,319]       | .176        | .018                  |
| DLNO/VA in mmol/min/kPa/L (n = 46) | 1.592 [-0,712; 3,895]       | .171        | .042                  |
| DLCO/VA in mmol/min/kPa/L (n = 48) | 4,315 [-6,179; 14,809]      | .412        | .015                  |

**Anmerkung:** Dargestellt wird das Beta inkl. des 95%igen Konfidenzintervalls [95%-KI] sowie der *p*-Wert und das *R*<sup>2</sup> für die einzelnen Prädiktoren.

Das Kriterium RA-Area zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit den Prädiktoren FEV1 ( $p=.483$ ), Dm ( $p=.498$ ), Vc ( $p=.743$ ), DLNO/VA ( $p=.488$ ), DLCO/VA ( $p=.925$ ) (Tabelle 14).

**Tabelle 14:** *Univariate lineare Regression für das Kriterium RA-Area in  $cm^2$*

| Prädiktor                          | Beta [95 %-KI]         | $p$  | $R^2$ |
|------------------------------------|------------------------|------|-------|
| FEV1 in % (n = 51)                 | 0,027 [-0,050; 0,105]  | .483 | .010  |
| Dm in % (n = 49)                   | -0,019 [-0,078; 0,038] | .498 | .009  |
| Vc in % (n = 49)                   | -0,015 [-0,104; 0,079] | .743 | .002  |
| DLNO/VA in mmol/min/kPa/L (n = 46) | -0,336 [-1,304; 0,632] | .488 | .011  |
| DLCO/VA in mmol/min/kPa/L (n = 48) | -0,203 [-4,552; 4,146] | .925 | >.001 |

**Anmerkung:** *Dargestellt wird das Beta inkl. des 95%igen Konfidenzintervalls [95%-KI] sowie der  $p$ -Wert und das  $R^2$  für die einzelnen Prädiktoren.*

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, inwiefern sich Veränderungen des pulmonalen kapillären Blutvolumens im Rahmen einer COPD auf die Funktion des rechten Herzens auswirken. Vor dem Hintergrund einer schweregradabhängigen Verringerung der kapillären Strombahn bei Patienten mit COPD wurde hierfür der Einfluss des nichtinvasiv ermittelten kapillären Blutvolumens, gemessen mit der NO-Diffusionskapazität, auf die echokardiografische Darstellung des rechten Herzens analysiert.

Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse zeigten einzelne, signifikante Zusammenhänge von Diffusionsparametern und der echokardiografisch ermittelten Funktion des rechten Herzens. Hierbei konnte eine lineare Beziehung mittlerer Effektstärke von FAC und Dm dokumentiert werden. Ein negativer Zusammenhang mittlerer bis starker Effektstärke war nachweisbar für RVOT prox. und DLNO/VA, ebenso für RVOT prox. und DLCO/VA. Die beiden Prädiktoren DLNO/VA und DLCO/VA korrelierten dabei hochgradig. In diesem Fall lag entsprechend eine Multikollinearität vor, so dass DLNO/VA aufgrund des höheren R<sup>2</sup> gegenüber von DLCO/VA als Prädiktor für RVOT prox. zu bevorzugen ist. Es konnte kein signifikanter linearer Zusammenhang von Vc mit der Rechtsherzfunktion festgestellt werden. Die Darstellung der Patienten innerhalb der GOLD-Klassifikation und Einordnung in Gruppen der linksventrikulären Ejektionsfraktion zeigte linksventrikulär überwiegend keine bis leicht eingeschränkte Probanden. Ein Einfluss des COPD-Schweregrads auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ließ sich nicht erkennen. Auch die in der Literatur beschriebene Auswirkung der pulmonalen Überblähung auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ließ sich anhand der Daten nicht abbilden<sup>95,96,113</sup>.

Die in dieser Studie untersuchten Patienten lagen entsprechend der Richtlinien der *American Society of Echocardiography* insgesamt noch im Normwertbereich der untersuchten Rechtsherzfunktion, wobei für RVOT prox. und RA-Area bereits grenzwertige Mittelwerte erhoben werden konnten (Vgl. Tabelle 3). Dennoch ließ sich ein Einfluss der morphologischen Veränderungen des rechten Herzens durch den Membranfaktor sowie die Transferkoeffizienten von Kohlenstoffmonoxid und Stickstoffmonoxid beschreiben. Einen ähnlichen Effekt demonstrierten Hilde et al. Demnach wiesen COPD-Patienten bereits bei einem geringen Anstieg des mPAP eine Verschlechterung der rechtsventrikulären systolischen Funktion sowie rechtsventrikuläre Hypertrophie und Dilatation auf<sup>72</sup>.

#### 4.1 Pulmonale Betrachtung

Schulz et al. zeigten in ihrer Untersuchung, dass die COPD mit einer schweregradabhängigen Reduktion von DLCO, Vc und Dm einhergeht. Die vaskuläre Komponente überwiegt dabei schweregradunabhängig und ist im GOLD-Stadium 4 statistisch signifikant stärker ausgeprägt<sup>33</sup>. Eine kapilläre Gefäßrarefizierung mit reaktiver Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstandes und folglich funktionellen Veränderungen des rechten Herzens lässt sich mit den Ergebnissen dieser Studie nicht bestätigen. Es sind verschiedene pathophysiologische Erklärungsmodelle für die Entstehung der PH und des Cor pulmonale vorbeschrieben, so dass die Erkenntnisse dieser Studie möglicherweise dafür sprechen, dass die Gefäßreduktion innerhalb der Lunge nicht als einzige ätiologische Grundlage der PH zu betrachten ist. Andere biologische Mechanismen überwiegen somit womöglich in ihrer Effektstärke auf die Veränderungen der Rechtsherzfunktion. Eine geringe Patientenzahl (N=53) mit leicht asymmetrischer Verteilung zugunsten der leichter eingeschränkten COPD-Patienten könnte ebenso für den Sachverhalt erklärend sein.

Die Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid, welche als sensitiver Marker für den Krankheitsverlauf der COPD sowie als Prädiktor für das Gesamtüberleben bei pulmonaler Hypertonie vorbeschrieben ist, zeigte einen diagnostischen und prognostischen Aspekt<sup>40,41</sup>. So ergab sich ein negativer Zusammenhang von DLCO/VA, ebenso für DLNO/VA, mit der globalen rechtsventrikulären Funktion, gemessen mittels RVOT prox. Anhand der Berechnungen lässt sich formulieren, dass mit fallenden Werten von DLCO/VA und DLNO/VA der Diameter für RVOT prox. steigt. Die gemessene Effektstärke lässt sich dabei als mittel bis groß bewerten. In der Literatur gibt es zum aktuellen Zeitpunkt nur unzureichende Daten, die diese Feststellung bestätigen. Jedoch findet sich eine ähnliche Erkenntnis in Bezug auf die Linksherzfunktion. DLCO ist hier signifikant mit dem Schweregrad der Funktionsstörung gemäß NYHA assoziiert<sup>99</sup>. Weitere Untersuchungen von DLCO und DLNO hinsichtlich der Auswirkung auf die rechtsventrikuläre Funktion ließen diese Feststellung möglicherweise für einen erweiterten klinischen Einsatz nutzbar machen. Zum Beispiel könnte der Befund als frühzeitiger Marker in der Lungenfunktionsdiagnostik eine weiterführende echokardiografische Untersuchung indizieren.

DLCO, Dm und Vc nehmen in Abhängigkeit des Schweregrads der COPD ab. Sowohl Dm als auch Vc korrelieren dabei hoch signifikant positiv mit dem FEV1<sup>33</sup>. In der vorliegenden Arbeit ließ sich ein Zusammenhang mittlerer Effektstärke von FAC und Dm sowie eine negative



Beziehung mit mittlerem bis starkem Effekt von RVOT prox. mit DLNO/ VA und DLCO/ VA nachweisen. Für FEV1 konnten keine signifikanten Zusammenhänge ermittelt werden. Aufgrund der schweregradabhängigen Beziehung von DLCO und Dm zu FEV1 sollte in weiterführenden Untersuchungen, bspw. mit schwerer oder exazerbierter COPD, das Verhältnis zu FEV1 weiter untersucht werden.

Basierend auf den dargestellten Zusammenhängen dieser Untersuchung könnte eine feste Etablierung der Diffusionskapazität im Praxis- und Klinikalltag zu einer besseren prognostischen Einschätzung hinsichtlich der kardialen Funktion beitragen.

## 4.2 Kardiale Betrachtung

FAC ist definiert als die prozentuale Änderung der Fläche des rechten Ventrikels während der Herzaktion und lässt Aussagen über die rechtsventrikuläre systolische Funktion zu <sup>73</sup>. Werte von FAC (%) unterhalb von 35 % sind laut der aktuellen ESC/ERS *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension* ein Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion i. S. eines erhöhten rechtsventrikulären Overloads <sup>46</sup>. Unsere Studienprobanden zeigten FAC-Werte im physiologischen Bereich (Vgl. Tabelle 3), dennoch war eine signifikante Beziehung mittlerer Effektstärke zu Dm gegeben. Somit zeigt sich ein Zusammenhang der rechtsventrikulären systolischen Funktion und der Teilkomponente der pulmonalen Diffusion. In dieser Promotionsarbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen FEV1 und FAC ermittelt werden. Dies widerspricht den Untersuchungen von Das et al. <sup>80</sup>. Jedoch unterschied sich die Baseline-Charakteristik der Patienten durch einen geringeren Schweregrad der COPD (Mittelwert für FEV1= 58,79 %, SD=23,27) gegenüber der von Das et al. untersuchten Population (Mittelwert für FEV1= 42,83 %, SD=12,51) <sup>80</sup>. Möglicherweise ließe sich der Zusammenhang von FAC und FEV1 somit für die Prognose in Abhängigkeit des Schweregrads der COPD nutzen. Die Messwerte für RA-Area, als sensitivem Marker für die pulmonale Hypertonie, lagen in dieser Untersuchung im grenzwertigen Normbereich (Vgl. Tabelle 3) <sup>81</sup>. Für RA-Area ließ sich kein Zusammenhang mit den erhobenen Lungenparametern verzeichnen. TAPSE und RVOT lassen Rückschlüssen auf die globale rechtsventrikuläre Funktion zu <sup>73,82-84</sup>. Aufgrund der dargestellten negativen linearen Beziehung von RVOT prox. zu DLCO und DLNO lässt sich ein möglicher diagnostischer Aspekt der Diffusionsmessung hinsichtlich der

rechtsventrikulären Funktion interpretieren. So steigt RVOT bei abfallenden Werten für DLCO und DLNO.

FAC und TAPSE zeigen in den Untersuchungen zweier Arbeitsgruppen hohe Korrelationen mit dem *RV-PA Coupling*<sup>92,93</sup>. In der vorliegenden Studie wurde ein signifikanter Zusammenhang von FAC mit Dm festgestellt. Das Beta für TAPSE erreichte für FEV1 kein Signifikanzniveau, kann bei  $p=.092$  aber als möglicher Trend betrachtet werden. Zu beachten ist, dass die Studienpopulation innerhalb bzw. noch im Grenzbereich der Normwerte für die einzelnen rechtskardialen Parameter lag und zudem entgegen der Vorarbeiten zum *RV-PA Coupling* keine oder nur eine leichte Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion aufwies. Darüber hinaus gibt es Untersuchungen, die belegen, dass die morphologischen Veränderungen des rechten Herzens mit dem Schweregrad der Emphyseausprägung, Raucherstatus und linksventrikulären Volumina assoziiert sind<sup>114</sup>. Diese Daten wurden für die vorliegende Studie nicht explizit erhoben. Aufgrund der hohen prognostischen Aussagekraft und der Korrelation mit dem *RV-PA Coupling* könnten TAPSE und FAC unterstützend als nichtinvasive diagnostische Parameter bei pulmonaler Hypertonie genutzt werden<sup>46</sup>. Hierdurch ergibt sich außerdem die Fragestellung, inwiefern die echokardiografisch signifikanten Marker bzw. analog Lungenfunktionsparameter in die frühe Diagnostik/Prognoseabschätzung der COPD einbezogen werden können. Tanaka et al. wiesen in ihren Untersuchungen nach, dass echokardiografische Darstellungen zur rechtsventrikulären Funktion signifikant mit dem Gesamtüberleben und dem *hospital-free survival* von COPD-Patienten korrelierten<sup>115</sup>. Weitere Validierungen hinsichtlich des Zusammenhangs von Dm und FEV1 mit der Rechtsherzfunktion sind deshalb notwendig, um die Lungenfunktionsdiagnostik inklusive Diffusionskapazität auf ihre frühe prognostische Aussagekraft zu prüfen. Außerdem wäre es in Erwägung zu ziehen, die lungenfunktionsanalytischen Größen auf ihre Gültigkeit im Rahmen einer akuten Exazerbation zu prüfen, da Forschungsarbeiten zeigen, dass eine COPD- Exazerbation zu einer signifikanten Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion führt<sup>116</sup>.

### **4.3 Limitierung der Echokardiografie**

Die Echokardiografie erweist sich als Goldstandard zur ersten klinischen Abschätzung der rechtsventrikulären Funktion bei pulmonalem Grundleiden<sup>44,117</sup>. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass trotz der insgesamt noch normwertigen Rechtsherzparameter mittels Echokardiografie ein funktioneller Einfluss in Abhängigkeit der COPD nachweisbar ist. Trotz

der einfachen Verfügbarkeit der Echokardiografie, ist sie hinsichtlich der Sensitivität Kardio-MRT und Rechtsherzkatheter unterlegen<sup>87,88</sup>. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, wie sich der Zusammenhang der Rechtsherzfunktion in Abhängigkeit der Lungenfunktion und -diffusion in alternativen diagnostischen Verfahren darstellt. Möglicherweise ließen sich die Ergebnisse dieser Studie hierdurch verifizieren.

Die Messgenauigkeit in der Echokardiografie hängt unter anderem von der Art der gewählten Messparameter und dem Erfahrungsstand der Untersucher ab<sup>73,118</sup>. In dieser Studie waren zudem körperliche Konstitution und Alter der Patienten breit gestreut (Vgl. Tabelle 9). Dadurch gab es keine einheitlichen Untersuchungsbedingungen, was zu leichten Abweichungen in den Untersuchungsergebnissen führen kann. Durch den regional begrenzten Einschluss von Patienten der Universitätsklinik Magdeburg besteht darüber hinaus die Möglichkeit einer Verzerrung in der Datenerhebung. Daneben ist die Patientenzahl von N=53 in ihrer Aussagekraft richtungsweisend, zur Validierung der Ergebnisse sollten die Untersuchungen aber in multizentrischen Studien mit einer größeren Patientenzahl geprüft werden.

#### **4.4 Schlussfolgerungen**

Trotz der erläuterten Einschränkungen sprechen die Ergebnisse dieser Studie dafür, dass die Echokardiografie aufgrund ihrer nichtinvasiven, schnellen Verfügbarkeit im klinischen Alltag einen hohen Stellenwert einnimmt. Rahaghi et al. schreiben diesbezüglich in ihrem Review:

*„In addition to providing an estimate of pulmonary pressures, echocardiography has the advantage of providing a functional assessment of the right ventricle. A decrease in right ventricular ejection fraction, and evidence of right ventricular or right atrial (RA) dilation may all be indicative of progressive right sided heart failure and may prompt more aggressive treatment or further investigation by right heart catheterization<sup>119</sup>.”*

Insgesamt bestätigen die Daten dieser Arbeit, dass eine nichtinvasive Untersuchung, wie die Echokardiografie, ein wichtiges Verfahren zur initialen Diagnostik für COPD-Patienten hinsichtlich der rechtsventrikulären Funktion darstellt. In Bezug auf die aktuelle Versorgungslage weisen die Erkenntnisse bei global steigender Prävalenz der COPD darauf hin, dass die Diffusionsmessung zukünftig einen höheren Stellenwert in der klinischen Routinediagnostik einnehmen sollte. So zeigten die untersuchten Patienten, trotz im Mittel noch normwertiger Herzparameter, signifikante Beziehungen zwischen Diffusionskapazität und Rechtsherzfunktion. Weitere Untersuchungen sind nötig, um den frühzeitigen Einsatz der

Diffusionsmessung für die rechtskardiale Funktionsdiagnostik zu validieren.

Das pathophysiologische Modell einer funktionalen Veränderung des rechten Herzens als direkte Folge der pulmonalen Gefäßrarefizierung lässt sich in dieser Arbeit nicht bestätigen. Unter Berücksichtigung der Limitierungen dieser Studie ist es zukünftigen Forschungsarbeiten vorbehalten, die genaue Kausalität der Entstehung des Cor pulmonale weiter zu untersuchen.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurden die Auswirkungen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) auf die funktionelle Darstellung des rechten Herzens untersucht. Grundlage war die in vorhergehenden Untersuchungen festgestellte schweregradabhängige Reduktion der pulmonalen Diffusionskapazität (DLCO) einschließlich der Teilkomponenten kapilläres Blutvolumen ( $V_c$ ) und Membranfaktor ( $D_m$ ), was das Konzept einer Reduktion pulmonaler Kapillargefäße im Verlauf der COPD stützt. Mit der vorliegenden Arbeit sollte deshalb geprüft werden, inwiefern die Verringerung der kapillären Strombahn bei Patienten mit einer COPD zu funktionellen Veränderungen des rechten Herzens führt. Hierfür wurden 53 Patienten zunächst in der Lungenfunktionsdiagnostik und anschließend in der transthorakalen Echokardiografie (TTE) untersucht. Für die erhobenen Parameter ließ sich ein signifikanter Zusammenhang des fractional area change (FAC) mit  $D_m$  feststellen. Wenn  $D_m$  um 1 % anstieg, so steigerte sich FAC um 0,165 % ( $p=.007$ ,  $R^2=.144$ ). Weiterhin wurde ein signifikanter, negativer Zusammenhang des proximalen rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT prox.) mit dem Transferkoeffizienten für Stickstoffmonoxid ( $DLNO/VA$ ) und Kohlenstoffmonoxid ( $DLCO/VA$ ) festgestellt. So verringerte sich RVOT prox. um 0,147 cm, wenn  $DLNO/VA$  um 1 mmol/min/kPa/L anstieg ( $p=.007$ ,  $R^2=.208$ ). Wenn  $DLCO/VA$  um 1 mmol/min/kPa/L anstieg, verlor RVOT prox. 0,598 cm ( $p=.011$ ,  $R^2=.176$ ). Die Schweregradausprägung der COPD, welche sich durch die Einsekundenkapazität (FEV1) ermitteln lässt, wies jedoch keinen signifikanten Zusammenhang mit den Parametern des rechten Herzens auf. Auch konnte kein Effekt des kapillären Blutvolumens auf die Funktion des rechten Herzens nachgewiesen werden.

In zukünftigen Forschungsarbeiten könnten die Ergebnisse beispielsweise mit anderen bildgebenden Verfahren oder in Abhängigkeit des Schweregrads der COPD weiter validiert werden, um die prognostische und diagnostische Bedeutung näher zu beschreiben.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, et al. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Ergebnisse der BOLD-Studie. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133(50):2609-2614. doi:10.1055/s-0028-1105858
2. Herold G. Innere Medizin. In: Herold G, ed. ; 2013:349-351.
3. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz der bekannten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2(3): 46–54. Published online 2017.
4. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):447-458. doi:10.1016/S2213-2600(21)00511-7
5. Levine S, Marciniuk D, Aglan A, et al. *The Global Impact of Respiratory Disease.*; 2021. Accessed September 9, 2023. [https://www.firsnet.org/images/publications/FIRS\\_Master\\_09202021.pdf](https://www.firsnet.org/images/publications/FIRS_Master_09202021.pdf)
6. Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Zakir HB. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(1):182-185. doi:10.1164/arrd.1985.132.1.182
7. Mitchell RS, Stanford RE, Johnson JM, Silvers GW, Dart G, George MS. The morphologic features of the bronchi, bronchioles, and alveoli in chronic airway obstruction: a clinicopathologic study. *Am Rev Respir Dis.* 1976;114(1):137-145. doi:10.1164/arrd.1976.114.1.137
8. Voelkel NF, Gomez-Arroyo J, Mizuno S. COPD/emphysema: The vascular story. *Pulm Circ.* 2011;1(3):320-326. doi:10.4103/2045-8932.87295
9. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):693-718. doi:10.1164/rccm.200811-1757ST
10. Starker A, Kuhnert R, Hoebel J, Richter A. Rauchverhalten und Passivrauchbelastung Erwachsener – Ergebnisse aus GEDA 2019/2020-EHIS. *Journal of Health Monitoring* . Published online 2022:7-22. doi:10.25646/10290
11. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, et al. Not 15 But 50% of smokers develop COPD? *Respir Med.* 2003;97(2):115-122. doi:10.1053/rmed.2003.1446
12. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD. *The Lancet.* 2007;370(9589):765-773. doi:10.1016/S0140-6736(07)61380-4
13. Burney P, Jithoo A, Kato B, et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty--a BOLD analysis. *Thorax.* 2014;69(5):465-473. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204460

14. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752-763. doi:10.1378/chest.10-1253
15. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. Published 2023. Accessed July 2, 2023. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
16. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645-2653. doi:10.1056/NEJMoa032158
17. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD-2017. Accessed September 9, 2023. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/02/wms-GOLD-2017-FINAL.pdf>
18. Liebow AA. Pulmonary emphysema with special reference to vascular changes. *Am Rev Respir Dis*. 1959;80(1, Part 2):67-93. doi:10.1164/arrd.1959.80.1P2.67
19. Wiebe BM, Laursen H. Lung morphometry by unbiased methods in emphysema. *APMIS*. 1998;106(1-6):651-656. doi:10.1111/j.1699-0463.1998.tb01395.x
20. Yamato H, Sun JP, Churg A, Wright JL. Cigarette smoke-induced emphysema in guinea pigs is associated with diffusely decreased capillary density and capillary narrowing. *Lab Invest*. 1996;75(2):211-219.
21. Tang K, Rossiter HB, Wagner PD, Breen EC. Lung-targeted VEGF inactivation leads to an emphysema phenotype in mice. *J Appl Physiol (1985)*. 2004;97(4):1559-1566; discussion 1549. doi:10.1152/jappphysiol.00221.2004
22. Kasahara Y, Tuder RM, Cool CD, Lynch DA, Flores SC, Voelkel NF. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):737-744. doi:10.1164/ajrccm.163.3.2002117
23. Gerber HP, Dixit V, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor induces expression of the antiapoptotic proteins Bcl-2 and A1 in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 1998;273(21):13313-13316.
24. Kasahara Y, Tuder RM, Taraseviciene-Stewart L, et al. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest*. 2000;106(11):1311-1319. doi:10.1172/JCI10259
25. Kanazawa H, Asai K, Hirata K, Yoshikawa J. Possible effects of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2003;114(5):354-358.
26. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-1138. doi:10.1056/NEJMoa0909883
27. Menezes AMB, Pérez-Padilla R, Wehrmeister FC, et al. FEV1 is a better predictor of mortality than FVC: the PLATINO cohort study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109732. doi:10.1371/journal.pone.0109732

28. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PMA, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res.* 2009;10:59. doi:10.1186/1465-9921-10-59
29. Mortola J. How to breathe? Respiratory mechanics and breathing pattern. *Respir Physiol Neurobiol.* 2019;261:48-54. doi:10.1016/j.resp.2018.12.005
30. Kurtz A. Physiologie. In: Pape H, Kurtz A, Silbernagel S, eds. Georg Thieme Verlag; 2019:322. doi:10.1055/b-006-163285
31. Benninghoff A, Drenckhahn D. Anatomie: Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie. In: Drenckhahn D, ed. Urban & Schwarzenberg; 2008:XI, 956.
32. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, et al. Duale Reihe: Physiologie. In: Georg Thieme Verlag; 2017:247. doi:10.1055/b-004-132217
33. Schulz U, Langwieler S, Riedel S, Schreiber J. Pulmonary capillary blood volume and membrane components of pulmonary diffusion capacity in patients with chronic obstructive bronchitis (COPD). *Pneumologie.* 2014;68(4):266-269. doi:10.1055/s-0034-1365056
34. Van der Lee I, Zanen P, Stigter N, van den Bosch JM, Lammers JWJ. Diffusing capacity for nitric oxide: reference values and dependence on alveolar volume. *Respir Med.* 2007;101(7):1579-1584. doi:10.1016/j.rmed.2006.12.001
35. Guenard H, Varene N, Vaida P. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. *Respir Physiol.* 1987;70(1):113-120. doi:10.1016/S0034-5687(87)80036-1
36. Hughes JMB, van der Lee I. The TL,NO/TL,CO ratio in pulmonary function test interpretation. *Eur Respir J.* 2013;41(2):453-461. doi:10.1183/09031936.00082112
37. Van der Lee I, Gietema HA, Zanen P, et al. Nitric oxide diffusing capacity versus spirometry in the early diagnosis of emphysema in smokers. *Respir Med.* 2009;103(12):1892-1897. doi:10.1016/j.rmed.2009.06.005
38. Horstman M, Mertens F, Stam H. Transfer factor for carbon monoxide. In: Gosselink R, Stam H, eds. *Lung Function Testing. Transfer Factor for Carbon Monoxide.* European respiratory monograph. ERS Journals; 2005:127-145. doi:10.1183/1025448x.00031007
39. Roughton FJW, Forster RE. Relative Importance of Diffusion and Chemical Reaction Rates in Determining Rate of Exchange of Gases in the Human Lung, With Special Reference to True Diffusing Capacity of Pulmonary Membrane and Volume of Blood in the Lung Capillaries. *J Appl Physiol.* 1957;11(2):290-302. doi:10.1152/jappl.1957.11.2.290
40. Balasubramanian A, MacIntyre NR, Henderson RJ, et al. Diffusing Capacity of Carbon Monoxide in Assessment of COPD. *Chest.* 2019;156(6):1111-1119. doi:10.1016/j.chest.2019.06.035
41. Stadler S, Mergenthaler N, Lange TJ. The prognostic value of DLCO and pulmonary blood flow in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2019;9(4):1-9. doi:10.1177/2045894019894531



42. Artmann F, Hader C, Rühle KH, Rasche K. Die Diffusionskapazität in der täglichen Praxis. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten*. 2009;35(01):10-17. doi:10.5414/ATP35010
43. Galiè N, McLaughlin V v, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.02148-2018
44. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-2537. doi:10.1093/eurheartj/ehp297
45. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
46. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
47. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01913-2018
48. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):20-22. doi:10.1513/pats.200407-037MS
49. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995;107(5):1193-1198.
50. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(4):373-380. doi:10.1016/j.healun.2011.11.020
51. Kurtz A. Physiologie. In: Pape H, Kurtz A, Siblernagel S, eds. Georg Thieme Verlag; 2019:338. doi:10.1055/b-006-163285
52. Ghofrani H, Grimminger F, Seeger W. Klinische Pneumologie. In: Matthys H, Seeger W, eds. Springer; 2008:446.
53. Magee F, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1988;43(3):183-189. doi:10.1136/thx.43.3.183
54. Matsuoka S, Washko GR, Yamashiro T, et al. Pulmonary hypertension and computed tomography measurement of small pulmonary vessels in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(3):218-225. doi:10.1164/rccm.200908-1189OC

55. Cassady SJ, Reed RM. Pulmonary Hypertension in COPD: A Case Study and Review of the Literature. *Medicina (B Aires)*. 2019;55(8):432. doi:10.3390/medicina55080432
56. Mandoli GE, Sciacaluga C, Bandera F, et al. Cor pulmonale: the role of traditional and advanced echocardiography in the acute and chronic settings. *Heart Fail Rev*. 2021;26(2):263-275. doi:10.1007/s10741-020-10014-4
57. Herold G. Innere Medizin. In: Herold G, ed. ; 2013:406-407.
58. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grünig E, Rosenkranz S, Schranz D. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Der Kardiologe*. 2010;4(3):189-207. doi:10.1007/s12181-010-0269-z
59. Opitz C, Rosenkranz S, Ghofrani HA, et al. ESC-Leitlinie 2015: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr*. 2016;141(24):1764-1769. doi:10.1055/s-0042-117784
60. Janda S, Shahidi N, Gin K, Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2011;97(8):612-622. doi:10.1136/hrt.2010.212084
61. Laaban JP, Diebold B, Zelinski R, Lafay M, Raffoul H, Rochemaure J. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1989;96(6):1258-1262.
62. Gupta NK, Agrawal RK, Srivastav AB, Ved ML. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. *Lung India*. 2011;28(2):105-109. doi:10.4103/0970-2113.80321
63. Griffo R, Spanevello A, Temporelli PL, et al. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients: Evidence from SUSPIRIUM, a multicentre Italian survey. *Eur J Prev Cardiol*. Published online 2017:567-576. doi:10.1177/2047487316687425
64. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007;62(5):411-415. doi:10.1136/thx.2006.072348
65. Hawkins NM, Khosla A, Virani SA, McMurray JJ v, FitzGerald JM. B-type natriuretic peptides in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):11. doi:10.1186/s12890-016-0345-7
66. Guder G, Brenner S, Stork S, Hoes A, Rutten FH. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(12):1273-1282. doi:10.1002/ejhf.183
67. Hoffman RM, Psaty BM, Kronmal RA. Modifiable risk factors for incident heart failure in the coronary artery surgery study. *Arch Intern Med*. 1994;154(4):417-423.
68. Guder G, Rutten FH, Brenner S, et al. The impact of heart failure on the classification of COPD severity. *J Card Fail*. 2012;18(8):637-644. doi:10.1016/j.cardfail.2012.05.008
69. Shujaat A, Minkin R, Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(3):273-282.

70. Weitzenblum E, Chaouat A. Cor pulmonale. *Chron Respir Dis*. 2009;6(3):177-185. doi:10.1177/1479972309104664
71. Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC, et al. Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure. *Circulation*. 2009;120(20):1951-1960. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.883843
72. Hilde JM, Skjørten I, Grøtta OJ, et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1103-1111. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.091
73. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713; quiz 786-788. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010
74. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
75. Anavekar NS, Skali H, Bourgoun M, et al. Usefulness of Right Ventricular Fractional Area Change to Predict Death, Heart Failure, and Stroke Following Myocardial Infarction (from the VALIANT ECHO Study). *Am J Cardiol*. 2008;101(5):607-612. doi:10.1016/j.amjcard.2007.09.115
76. Zornoff LAM, Skali H, Pfeffer MA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1450-1455. doi:10.1016/S0735-1097(02)01804-1
77. Nass N, McConnell M V, Goldhaber SZ, Chyu S, Solomon SD. Recovery of regional right ventricular function after thrombolysis for pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1999;83(5):804-806. doi:10.1016/S0002-9149(98)01000-5
78. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Kent Yucel E, Solomon SD. Two-Dimensional Assessment of Right Ventricular Function: An Echocardiographic-MRI Correlative Study. *Echocardiography*. 2007;24(5):452-456. doi:10.1111/j.1540-8175.2007.00424.x
79. Hoette S, Creuzé N, Günther S, et al. RV Fractional Area Change and TAPSE as Predictors of Severe Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Hypertension: A CMR Study. *Lung*. 2018;196(2):157-164. doi:10.1007/s00408-018-0089-7
80. Das M, Tapadar SR, Mahapatra ABS, Chowdhury SP, Basu S. Assessment of RV Function in Patients of (COPD). *J Clin Diagn Res*. 2014;8(3):11-13. doi:10.7860/JCDR/2014/6440.4090
81. Granot Y, Rozenbaum Z, Ziv-Baran T, et al. Detection of severe pulmonary hypertension based on computed tomography pulmonary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(8):2577-2588. doi:10.1007/s10554-021-02231-1

82. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* 1984;107(3):526-531. doi:10.1016/0002-8703(84)90095-4
83. Asmer I, Adawi S, Ganaeem M, Shehadeh J, Shiran A. Right ventricular outflow tract systolic excursion: a novel echocardiographic parameter of right ventricular function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(10):871-877. doi:10.1093/ehjci/jes055
84. Lindqvist P. Right Ventricular Outflow-Tract Fractional Shortening: An Applicable Measure of Right Ventricular Systolic Function. *European Journal of Echocardiography.* 2003;4(1):29-35. doi:10.1053/euje.2002.0177
85. Schmid E, Hilberath JN, Blumenstock G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) predicts poor outcome in patients undergoing acute pulmonary embolectomy. *Heart Lung Vessel.* 2015;7(2):151-158.
86. Modin D, Møgelvang R, Andersen DM, Biering-Sørensen T. Right Ventricular Function Evaluated by Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion Predicts Cardiovascular Death in the General Population. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(10). doi:10.1161/JAHA.119.012197
87. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-869. doi:10.1093/eurjhf/hfs105
88. Held M, Linke M, Jany B. Echokardiographie und Rechtsherzkatheterisierung bei pulmonaler Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014;139(30):1511-1517. doi:10.1055/s-0034-1370161
89. Vanderpool RR, Pinsky MR, Naeije R, et al. RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart.* 2015;101(1):37-43. doi:10.1136/heartjnl-2014-306142
90. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(12):1463-1482. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.076
91. Todaro MC, Carerj S, Zito C, Trifirò MP, Consolo G, Khandheria B. Echocardiographic evaluation of right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020;10(4):272-283.
92. Schmeisser A, Rauwolf T, Groscheck T, et al. Pressure–volume loop validation of TAPSE/PASP for right ventricular arterial coupling in heart failure with pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(2):168-176. doi:10.1093/ehjci/jea285
93. Tello K, Wan J, Dalmer A, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12(9). doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009047
94. Alter P, van de Sand K, Nell C, et al. Airflow limitation in COPD is associated with increased left ventricular wall stress in coincident heart failure. *Respir Med.* 2015;109(9):1131-1137. doi:10.1016/j.rmed.2015.07.012

95. Jörgensen K, Müller MF, Nel J, Upton RN, Houltz E, Ricksten SE. Reduced Intrathoracic Blood Volume and Left and Right Ventricular Dimensions in Patients With Severe Emphysema. *Chest*. 2007;131(4):1050-1057. doi:10.1378/chest.06-2245
96. Kubota Y, Asai K, Murai K, et al. COPD advances in left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. Published online March 2016:649-655. doi:10.2147/COPD.S101082
97. Smith BM, Prince MR, Hoffman EA, et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Chest*. 2013;144(4):1143-1151. doi:10.1378/chest.13-0183
98. Kazmierczak M, Ciebiada M, Pekala-Wojciechowska A, Pawlowski M, Pietras T, Antczak A. Correlation of inflammatory markers with echocardiographic parameters of left and right ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124(6):290-297.
99. Izadi S, Esmaili S, Emami S, et al. Association between DLCO index and the severity of heart failure: a cross-sectional study. *Acta Cardiol*. Published online September 9, 2022:1-6. doi:10.1080/00015385.2022.2066776
100. Criée CP, Baur X, Berdel D, et al. Leitlinie zur Spirometrie. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. Pneumologie (Stuttgart, Germany). Published 2015. Accessed July 13, 2023. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-0171\\_S2k\\_Spirometrie-2015-05-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-0171_S2k_Spirometrie-2015-05-abgelaufen.pdf)
101. Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Published April 13, 2007. Accessed July 2, 2023. [https://www.atemwegsliga.de/tl\\_files/eigene-dateien/copd/COPD-Leitlinie.pdf](https://www.atemwegsliga.de/tl_files/eigene-dateien/copd/COPD-Leitlinie.pdf)
102. Torén K, Olin AC, Lindberg A, et al. Vital capacity and COPD: the Swedish CARDioPulmonary bioImage Study (SCAPIS). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:927-933. doi:10.2147/COPD.S104644
103. Rembert Koczulla A, Vogelmeier C. Klinische Pneumologie. In: Matthys H, Seeger W, eds. Springer; 2008:265-266.
104. Herold G. Innere Medizin. In: Herold G, ed. ; 2013:334.
105. Bungereoth U. BASICS Pneumologie. In: Urban & Fischer; 2010:16-17.
106. Criée CP, Berdel D, Heise D, et al. Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). Published 2009. Accessed July 9, 2023. [https://www.atemwegsliga.de/tl\\_files/eigene-dateien/empfehlungen/Empfehlungen%20Ganzkoerperplethysmografie.pdf](https://www.atemwegsliga.de/tl_files/eigene-dateien/empfehlungen/Empfehlungen%20Ganzkoerperplethysmografie.pdf)
107. Bösch D, Criée CP. Lungenfunktionsprüfung: Durchführung - Interpretation - Befundung. In: Springer; 2009:46-63.
108. Zavorsky GS, Quiron KB, Massarelli PS, Lands LC. The Relationship Between Single-Breath Diffusion Capacity of the Lung for Nitric Oxide and Carbon Monoxide During

- Various Exercise Intensities. *Chest*. 2004;125(3):1019-1027.  
doi:10.1378/chest.125.3.1019
109. Bösch D, Criée CP. Lungenfunktionsprüfung: Durchführung - Interpretation - Befundung. In: Springer; 2009:97-99.
  110. Bölcskei PL, Heitmann RH, Hoffarth HP, et al. Lungenfunktions-Manual. In: Ulmer WT, ed. *Lungenfunktions-Manual*. Georg Thieme Verlag; 2013:28-30. doi:10.1055/b-0033-3239
  111. Matthys H, Sorichter S. Klinische Pneumologie. In: Matthys H, Seeger W, eds. Springer; 2008:71-72.
  112. Bonella F, Ewig S, Guzman y Rotaeche J, et al. Klinische Pneumologie. Das Referenzwerk für Klinik und Praxis. In: Kroegel C, Costabel U, eds. Georg Thieme Verlag; 2014:106-108. doi:10.1055/b-0034-60852
  113. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent Emphysema, Airflow Obstruction, and Impaired Left Ventricular Filling. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(3):217-227. doi:10.1056/NEJMoa0808836
  114. Grau M, Barr RG, Lima JA, et al. Percent emphysema and right ventricular structure and function. *Chest*. 2013;144(1):136-144. doi:10.1378/chest.12-1779
  115. Tanaka Y, Hino M, Mizuno K, Gemma A. Evaluation of right ventricular function in patients with COPD. *Respir Care*. 2013;58(5):816-823. doi:10.4187/respcare.01856
  116. Ozben B, Eryuksel E, Tanrikulu AM, et al. Acute Exacerbation Impairs Right Ventricular Function in COPD Patients. *Hellenic J Cardiol*. 2015;56(4):324-331.
  117. Grünig E, Barner A, Bell M, et al. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2011;154:S3-S12. doi:10.1016/S0167-5273(11)70488-0
  118. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
  119. Rahaghi FN, van Beek EJR, Washko GR. Cardiopulmonary coupling in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Imaging*. 2014;29(2):80-91. doi:10.1097/RTI.0000000000000076

## **Danksagungen**

*Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.*

## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**„Das nichtinvasiv gemessene pulmonale kapilläre Blutvolumen als Prädiktor einer Rechtsherzbelastung bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Bronchitis“**

in der Universitätsklinik für Pneumologie mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Jens Schreiber ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 25.09.2023

Unterschrift



## **Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung**

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den 25.09.2023

Unterschrift

## **Darstellung des Bildungsweges**

*Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.*