

Berichterstattung:
Gratiana Steinkamp

COPD, die Systemerkrankung: Ernährung: zu wenig beachtet und noch ungelöst

*COPD, the Systemic Disease: Nutrition – an Underestimated
and Unresolved Problem*

Physiologie und Pathophysiologie der Ernährung bei COPD

Annemie Schols, Abteilung Pneumologie der Universität Maastricht

Die COPD ist charakterisiert durch eine Flusslimitierung infolge von Atemwegsobstruktion, Entzündung, strukturellen Veränderungen des Lungengewebes und mukoziliärer Dysfunktion. In den letzten Jahren trat die systemische Komponente dieser Erkrankung zunehmend in den Vordergrund. Zu den sekundären Effekten der COPD zählen die Mitbeteiligung von Muskulatur, Skelettsystem und Kreislauf.

Welche Gründe sprechen für eine ernährungsmedizinische Intervention bei COPD? In großen epidemiologischen Studien fand man einen klaren Zusammenhang zwischen dem Ernährungszustand und dem Überleben von COPD-Patienten. Bei Untergewicht war die mittlere Überlebenszeit reduziert [1]. Umgekehrt fand man nach klinischen Interventionen, mit denen das Gewicht verbessert wurde, ein verlängertes Überleben. Auch die Hospitalisierungsrate wird durch den Ernährungszustand beeinflusst. Patienten mit Gewichtsverlust während eines stationären Aufenthaltes mussten danach signifikant häufiger erneut in die Klinik aufgenommen werden [2].

In Maastricht betrachtet man die COPD schon längere Zeit als systemische Erkrankung. Dementsprechend ist das Management nicht auf die Lunge beschränkt. Ziel der Behandlung ist die generelle Verbesserung der Gesundheit, nicht nur die Steigerung der

Lungenfunktion. Die körperliche Belastbarkeit eines Patienten wird sowohl durch das Ausmaß der Lungenerkrankung bestimmt als auch durch die Funktion der Skelettmuskulatur. Letztere kann man auf verschiedene Weise erfassen. Man kann die Muskelmasse bestimmen, morphometrische Messungen aus Muskelbiopsien vornehmen oder den Stoffwechsel der Muskulatur analysieren. Zur Bestimmung der Muskelmasse stehen verschiedene nicht-invasive Verfahren zur Verfügung: die Ganzkörpermessung mit DEXA, die bioelektrische Impedanz-Analyse und das regionale MRT.

Im MRT war die Muskelfläche am Oberschenkel bei Gesunden größer als bei COPD-Patienten [3]. Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD (jedoch nicht solche mit leichter COPD) hatten eine um 25% reduzierte Muskelmasse, wenn man die bioelektrische Impedanz-Analyse verwendete [4]. Außerdem korrelierte die nicht-invasive Bestimmung der fettfreien Körpermasse gut mit dem Muskelfaserquerschnitt aus Muskelbiopsien [5].

Muskelbiopsien erlauben nicht nur Aussagen über die Muskelmasse, sondern man kann die einzelnen Typen von Muskelfasern voneinander unterscheiden. Die Typ-I-Fasern werden bei aeroben Belastungen genutzt, Typ IIx-Fasern eher bei anaerober Belastung (Abb. 1). Die Muskelatrophie bei COPD betrifft überwiegend die IIx-Fasern [5]. Außerdem ist die oxidative Kapazität der Muskulatur reduziert [6]. Bereits in Ruhe findet man erhöhte Konzentrationen von Inosin-Monophosphat, IMP, im Muskel. Unter Belastung werden die Energiespeicher schnell geleert. Zu-

Institutsangaben

Klinische Forschung, Medizinisch-wissenschaftliches Publizieren

Anmerkung

Experten-Workshop am 11. und 12. Juli 2003 in Fleesensee.
Leitung: Prof. Dr. Harald Morr, Greifenstein

Unterstützung

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Ingelheim

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Gratiana Steinkamp · Klinische Forschung · Medizinisch-wissenschaftliches Publizieren · Schellingstr. 5a · 30625 Hannover · E-mail: steinkamp@med-wiss.com · www.med-wiss.com

Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 681–689 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

sonders bei körperlicher Belastung bemerkbar macht und in einem erhöhten Energieverbrauch für die Atemarbeit resultiert. Doch nicht nur die Atemmuskulatur, sondern auch die übrige Skelettmuskulatur ist bei COPD beeinträchtigt. So fand man eine reduzierte oxidative Kapazität der Beinmuskulatur, die mit einer verminderten mechanischen Effizienz der Muskeln einherging [7].

Neue Ergebnisse zur Regulation des Energie-Stoffwechsels zeigen, dass eine wesentliche Rolle das Uncoupling-Protein 3 spielt. Es beeinflusst die oxidative Phosphorylierung und damit den Stoffwechsel der Fettsäuren. Fettsäuren sind ein wichtiger Energiespeicher und können dementsprechend nur unzureichend genutzt werden, wenn – wie bei COPD – das Uncoupling-Protein 3 reduziert ist [8].

Auf die veränderten metabolischen Bedingungen reagieren Skelettmuskulatur und Zwerchfell unterschiedlich. Bei der Extremitätenmuskulatur kommt es zu einer Verschiebung von Typ-I- zu Typ-IIx-Fasern mit dem Resultat einer reduzierten Ausdauer der Muskulatur. Beim Zwerchfell nehmen IIx-Fasern ab und Typ-I-Fasern entsprechend zu, was die Kraft des Zwerchfelles vermindert. Gehen durch Gewichtsverlust weitere IIx-Fasern verloren, wirkt sich dies zusätzlich negativ auf die Muskelkraft aus.

Welche Ergebnisse kann man mit Ernährungstherapie erzielen? Ältere Studien mit Interventionen über nur zwei Wochen ergaben zwar Verbesserungen beim Körpergewicht und bei der Funktion der Atemmuskulatur, jedoch nicht bei der Funktion der Extremitätenmuskulatur. Dies konnte erst durch eine längere ernährungsmedizinische Betreuung erreicht werden. In Maastricht führte man eine Studie über drei Monate durch und fand eine Zunahme der fettfreien Körpermasse, der Funktion der Atem- und der Extremitätenmuskulatur, der Belastbarkeit und der Lebensqualität. Diese günstigen Ergebnisse wurden mit Trinknahrung erreicht, die die Patienten zwei- bis dreimal täglich in kleinen Portionen zu sich nahmen. Es gab aber auch Patienten, die von dieser Maßnahme nicht profitierten. Hier stellte sich heraus, dass sie die Supplemente anstelle von Mahlzeiten zu sich nahmen, so dass die Energiezufuhr ungenügend war.

Wichtig ist, die ernährungsmedizinische Intervention mit einem Programm für körperliches Training zu verbinden. Nur so kann erreicht werden, dass nicht nur die Muskelkraft, sondern auch die Ausdauer verbessert wird. Die einfache Botschaft heißt also: mehr essen und mehr Bewegung! Dies zeigte sich auch in einer Studie mit Patienten, die zur Rehabilitation gekommen waren. Eine Verbesserung der fettfreien Körpermasse wurde nur dann erreicht, wenn die Patienten zusätzlich zur Rehabilitation Trinknahrung erhielten [9]. Schols warnte jedoch auch davor, unterernährte Patienten körperlich zu ausgiebig zu trainieren, weil man damit eine katabole Reaktion induzieren kann.

Zu den Personen, die schlecht auf eine Ernährungstherapie ansprechen, gehören vor allem Patienten mit Hinweisen auf eine systemische Entzündung. Dies zeigte eine Studie, in der TNF- α -Konzentrationen untersucht wurden [10]. Wahrscheinlich wird der Appetit durch Entzündungsprozesse gedrosselt. Außerdem erhöhen Entzündungsprozesse den Ruheenergieumsatz. Verzweigtkettige Aminosäuren spielen wahrscheinlich auch

eine Rolle. Wenn bei Entzündungsprozessen verstärkt Akute-Phase-Proteine gebildet werden, ist die Proteinsynthese der Leber allgemein stimuliert. Die Aminosäuren dazu kommen teilweise aus der Skelettmuskulatur und stehen dann dort nicht mehr für die Proteinsynthese zur Verfügung. Tatsächlich fand man bei Emphysepatienten mit reduzierter Muskelmasse eine reduzierte Proteinsynthese, jedoch keinen vermehrten Muskelabbau [11].

Der Ernährungszustand kann auch mit Pharmaka wie anabolen Steroiden und Wachstumshormon moduliert werden. In einer neuen Studie aus Maastricht wurden drei Gruppen von Patienten gebildet: nur Rehabilitation, Rehabilitation plus Ernährung und Rehabilitation plus Ernährung plus anaboles Steroid (Nandrolon). Die dritte Gruppe hatte die besten Ergebnisse für Gewichtszunahme und Zunahme der fettfreien Körpermasse. Patienten, die auf anabole Steroide ansprachen, hatten außerdem eine bessere Überlebenszeit als Non-Responder [12]. In einem anderen Projekt verglich man Rehabilitation mit anabolen Steroiden (Creutzberg, 2003, in press). Die Symptome nahmen zwar ab und man fand auch Verbesserungen der fettfreien Körpermasse, aber insgesamt hatten die anabolen Steroide keinen durchschlagenden Effekt. Eine Ausnahme waren männliche Patienten, die gleichzeitige orale Kortikosteroide erhielten. In dieser Gruppe verbesserten sich maximale körperliche Belastbarkeit und maximaler Inspirationsdruck (Creutzberg 2003 in press). Womöglich heben anabole Steroide die negativen Effekte oraler Kortikosteroide auf den Proteinabbau auf. Auch die klinische Erfahrung zeigt, dass Patienten mit oraler Kortikosteroidtherapie häufig schlecht auf eine Ernährungstherapie ansprechen. In einer neuen Studie hatten Patienten, die täglich mehr als 5 mg Prednisolon-Äquivalent einnahmen, eine reduzierte Überlebenszeit, auch wenn sie mit Patienten mit ähnlich reduzierter Lungenfunktion verglichen wurden [13].

Wenn Muskelfasern atrophieren, ist die Balance zwischen Regeneration und Apoptose nicht ausgeglichen. Bei COPD-Patienten mit reduzierter Muskelmasse fand man keinen Hinweis auf eine verstärkte Apoptose [8]. Jedoch zeigte sich, dass die Typ-IIx-Fasern ihre metabolische Aktivität praktisch eingestellt hatten [5, 13]. Die Regeneration von Muskulatur wird durch so genannte Satellitenzellen, Myoblasten, beeinflusst. Verstärkte Entzündung mit erhöhten Konzentrationen von TNF- α blockiert die Aktivierung dieser Zellen. Daraus resultiert eine beeinträchtigte Differenzierung in Muskelzellen.

Welche Herausforderungen ergeben sich aus diesen Erkenntnissen für die Zukunft? Es wird wichtig sein, die pathophysiologischen Abläufe zwischen Entzündung und Muskelstoffwechsel genauer zu erforschen. Man versucht, regulatorische Moleküle zu identifizieren, die man in klinischen Studien aus Muskelbiopsien messen kann. Lohnend wären auch Untersuchungen zu speziellen Substanzen wie Kreatin, Aminosäuren, Antioxidantien und ω -3-Fettsäuren. Ziel ernährungstherapeutischer Interventionen ist eine Verbesserung der Gesamtbelastbarkeit und der allgemeinen gesundheitlichen Situation der Patienten.

J. Christian Virchow, Universität Rostock, und Harald Morr, Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen, Greifenstein

Vorgenommen wurde ein Vergleich der britischen, der internationalen und der deutschen Leitlinien [14–16]. In den britischen COPD-Leitlinien wird erwähnt, dass bei übergewichtigen Patienten eine Gewichtsreduktion erfolgen sollte. Auf der anderen Seite wird beschrieben, dass Malnutrition häufig ist und wesentlich zur Mortalität beiträgt. Hinweise auf kontrollierte Studien zur Ernährungsthematik fehlen. In den internationalen GOLD-Richtlinien wird dem Ernährungszustand eine wichtige Bedeutung beigemessen. Sowohl Über- als auch Untergewicht werden als problematisch angesehen. Dazu liegen Daten der Evidenzgrade D bis B vor. Bei bis zu 25% der Patienten mit COPD im Stadium II bis IV findet man einen reduzierten Bodymass-Index (BMI) und eine verminderte fettfreie Körpermasse. Der Umkehrschluss, dass eine Erhöhung des BMI die Überlebenszeit verbessert, ist dagegen nicht ausreichend dokumentiert. GOLD erwähnt auch, dass die Atemmuskulatur-Kapazität durch einen verbesserten Ernährungszustand gesteigert werden kann. Zur Therapie der Unterernährung wird empfohlen, viele kleine Mahlzeiten einzunehmen. Wichtig ist auch die Sanierung der Zähne und die Berücksichtigung von Ko-Morbidität. Zur Supplementation in Verbindung mit körperlichem Training wird keine Aussage gemacht. Anabole Steroide ohne Rehabilitation werden demgegenüber als nicht effektiv angesehen.

In den Leitlinien der deutschen Atemwegsliga finden sich viele Parallelen zu den Aussagen bei GOLD. Kritik verdient das Thema Kostenaufbau, das unzureichend beschrieben wird. Wann genau welches Supplement gegeben werden soll, und wie die Zusammensetzung der Zusatznahrung bezogen auf Eiweiß, Kohlenhydrate und Fett sein soll, wird nicht erklärt. Insofern seien diese Aussagen für die klinische Praxis nicht besonders hilfreich.

Wie „gewichtig“ sind COPD-Patienten – epidemiologische Daten

Dennis Nowak, Universität München

Nowak beschäftigte sich zunächst mit der Frage, ob Untergewicht ein Risikofaktor für COPD ist. Dazu berichtete er von der longitudinalen Studie zum Altern aus Baltimore [17]. Bei Personen, die initial keine COPD hatten, fand man über eine 10-jährige Beobachtungszeit ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko für eine COPD, wenn der Studienteilnehmer zu den 33% leichtesten Personen gehört hat. Dies galt auch nach Adjustierung von Rauchen und anderen relevanten Risikofaktoren. Die US-amerikanische NHANES I-Studie verfolgte mehr als 5000 Erwachsene über 22 Jahre und dokumentierte 1301 Todesfälle. Man fand eine eindeutige Beziehung zwischen Untergewicht, gemessen an einem BMI unter 18,5 kg/m², und der prozentualen Häufigkeit einer COPD. Dies galt über alle Schweregrade [13,18]. Auch die Sterblichkeit an COPD war bei unterernährten Personen größer. Eine bevölkerungsbezogene Stichprobe wird in der NHANES-III-Studie nachverfolgt [19]. Dabei handelt es sich um mehr als 18 000 Personen

mit einer Beobachtungszeit von mehr als 20 Jahren. Hier fand man das geringste Risiko für Asthma oder Wheezing bei Personen mit einem BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m². Demgegenüber war die Odds Ratio mit 1,5 deutlich höher, wenn der BMI über 30 kg/m² lag. Über mögliche Ursachen kann man nur spekulieren. Zum erhöhten Risiko bei übergewichtigen Menschen könnte beitragen, dass eine Adipositas mit wenig Bewegung assoziiert ist. Dies könnte die Innenraumexposition verstärken. Auch eine Refluxkrankheit kommt bei Adipositas häufiger vor. Eine weitere longitudinale Studie zu obstruktiven Atemwegserkrankungen kommt aus Tuscon, Arizona [20]. Das Risiko für ein Emphysem lag bei 2,97, wenn die Person einen BMI unter 18,5 kg/m² hatte. Demgegenüber waren Bronchitiker eher übergewichtig mit einem BMI von 28 kg/m² und mehr. Aussagen zum Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Langzeitsauerstofftherapie macht die ANTADIR-Studie aus Frankreich [21]. Vor allem in der Altersgruppe 30 bis 39 Jahre war der BMI deutlich reduziert, wenn Patienten eine Langzeitsauerstofftherapie erhielten. Demgegenüber war das Gewicht bei über 60-jährigen eher im Normbereich. Eine Erklärung hierfür konnte sein, dass die stark untergewichtigen jungen Menschen womöglich eine besonders schlechte Prognose haben und das Seniorenalter gar nicht erreichen. Dieselbe Studie erlaubt auch Aussagen zur Beziehung zwischen Lungenfunktionswerten und BMI. So war die Vitalkapazität bei dickeren Patienten weniger stark reduziert. Bei den Blutgasen fand sich kein Einfluss des Ernährungszustands auf die pO₂-Konzentrationen. Beim pCO₂ gab es einen geringen Anstieg mit zunehmendem BMI. Dass der BMI nur ein relativ grober Parameter ist, zeigte eine Untersuchung, in der man den Muskelquerschnitt am mittleren Oberschenkel als Prädiktor der Mortalität bei COPD identifizierte [22]. In seiner Zusammenfassung schloss Nowak, dass niedriges Körpergewicht ein Risikofaktor für COPD zu sein scheint. Untergewicht ist bei COPD häufig und stellt einen relevanten und eigenständigen Risikofaktor für die Mortalität dar. Die Muskelmasse scheint ein noch genauere Prädiktor der Mortalität zu sein als der BMI.

Übergewicht und Ateminsuffizienz: Pathophysiologie und klinische Differenzialdiagnose

Gerhard W. Sybrecht, Universitätsklinik Homburg

Übergewicht ist in Deutschland ein weitaus häufigeres Problem als Untergewicht. Nach dem Gesundheitsbericht von 1998 haben nur etwa 2% der Bevölkerung einen BMI unter 20 kg/m², hingegen 20% einen BMI über 30 kg/m², also eine Adipositas [23]. Noch häufiger ist ein Übergewicht, also ein BMI über 25 kg/m²: Jede 2. in Deutschland lebende Person fällt in diese Kategorie. In den letzten Jahren stieg die Prävalenz der Adipositas deutlich an. Dies ist deshalb ein Problem, weil Adipositas mit höherer Mortalität assoziiert ist. Schätzungen für das Jahr 2040 sagen für die Bevölkerung der westlichen Industrienationen einen medianen BMI von 30 kg/m² voraus, gegenwärtig liegt er bei 25 kg/m². Übergewicht und Adipositas haben erhebliche Auswirkungen auf die Atmung. Die Atemarbeit steigt, und ein verminderter Atemantrieb kann zur Hypoventilation führen. Besonders zu berücksichtigen ist das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom, OSAS. Betroffene Patienten sind am Tag häufig hypoxisch, haben eine erniedrigte Einsekundenkapazität und eine niedrige Vitalkapazität.

tät, und im CT findet man engere obere Atemwege. Häufig assoziiert ist ein ausgeprägter Alkoholkonsum. Die Lungenmechanik ist charakterisiert durch eine reduzierte Lungendehnbarkeit, und die Impedanz ist aufgrund der erhöhten Trägheit der Brustwand verändert. Die respiratorische Muskulatur ermüdet früher, ihre Kraft und Ausdauer ist reduziert. Zusätzlich beobachtet man eine verminderte Chemosensitivität gegenüber Sauerstoff und CO₂.

Kachexie bei anderen Erkrankungen als COPD: Differenzialdiagnose

Tobias Welte, Universitätsklinik Magdeburg

Die pulmonale Kachexie ist nicht auf die COPD beschränkt. Auch andere chronische Lungenkrankheiten sind mit Untergewicht assoziiert, beispielsweise die Tuberkulose, die Mukoviszidose oder das Cor pulmonale. Die Kachexie sollte daher als Systemerkrankung begriffen werden, so Welte. Besonders wichtig sind die kardialen und die pulmonalen Erkrankungen, weil sie absolute Volkskrankheiten sind: 25 bis 30% der Gesamtbevölkerung haben entweder eine COPD oder eine chronische kardiologische Erkrankung. Beide Erkrankungen beeinflussen sich auch gegenseitig. Das kardiale Mortalitätsrisiko war bei verminderter Einsekundenkapazität sowohl bei Männern als auch bei Frauen signifikant erhöht, wie die NYHANES-I-Studie zeigen konnte [24]. Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation hatten eine signifikant verkürzte Überlebenszeit, wenn ihre FEV₁ erniedrigt war. Auch in drei großen epidemiologischen Studien mit zusammen mehr als 20000 Patienten fand sich ein klarer Zusammenhang zwischen erniedrigter Einsekundenkapazität, erhöhter Gesamtmortalität und erhöhter Mortalität an koronarer Herzkrankheit [25–27] (Abb. 3). Im SPRINT-Register wurden 5839 Patienten mit koronarer Herzkrankheit nachbeobachtet, von denen 50% bereits einen Myokardinfarkt hinter sich hatten [28]. Diejenigen Patienten, bei denen zusätzlich eine COPD vorlag, hatten eine erhöhte Sterblichkeit. In der NHANES-III-Studie fand man eine enge Korrelation zwischen der Schwere der COPD und dem Grad der kardialen Ischämie [29]. Außerdem gab es enge Korrelationen zu erhöhten CRP-Serumspiegeln und zu anderen Entzündungsmarkern. Die höchste Rate an kardiovaskulären Komplikationen hatten Personen mit erhöhtem CRP und erhöhtem LDL-Cholesterin. Im Zusammenspiel zwischen COPD und koronarer Herzkrankheit scheint die systemische Entzündung eine entscheidende Rolle zu spielen. Von inflammatorischen Veränderungen ist auch der Knochenstoffwechsel betroffen. In umfangreichen Re-Analysen großer kardialer Studien hat man den Einfluss einer Gewichtsabnahme von mindestens 7,5% des Körpergewichts auf die Mortalität untersucht. Man fand ein um 20% besseres Überleben bei Personen, deren Gewicht stabil geblieben war [30]. Studien zur Wirkung von ACE-Hemmern ergaben ein verbessertes Überleben bei Patienten ohne signifikanten Gewichtsverlust [31]. Unter Gabe von Betablockern war der Gewichtsverlust signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe, und möglicherweise ist darauf auch die bessere Prognose der Patienten zurückzuführen.

Die Differenzialdiagnose der Kachexie umfasst also pulmonale ebenso wie kardiale Ursachen. Zusätzlich findet man Kachexie

| | n | Follow-Up | Mortalität in Abhängigkeit von FEV ₁ / FVC | |
|--------------------|--------|-----------|---|-------------|
| | | | Gesamt | KHK |
| WSS BMJ 1996 | 15411 | 15,0 | 1,92 | 1,56 |
| BHS Chest 2000 | 1195 | 10,0 | 2,24 | 1,81 |
| Malmö Circ 2002 | 5064 m | 18,4 | 1,44 | 1,96 |

Abb. 3 Erniedrigte Lungenfunktion und Mortalität in drei großen Studien: West Scotland [25], Buffalo Health [26] und Malmö [27]. Personen mit erniedrigter Lungenfunktion hatten ein erhöhtes Relatives Risiko (mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. Welte).

auch bei anderen chronischen Erkrankungen, beispielsweise bei Niereninsuffizienz, bei Rheumatoidarthritis und teilweise auch bei Leberinsuffizienz. Welte berichtete dann über neuere Aspekte zur Differenzialdiagnose Herz- bzw. Lungenerkrankung. Ein aktueller Befund ist eine reduzierte Diffusionskapazität bei Herzinsuffizienz. Ein anderer neuerer Aspekt ist der Nachweis einer diastolischen Funktionsstörung des linken Ventrikels. Diese erkennt man, wenn man Mitral-Strömungsprofile misst. Auch zu natriuretischen Peptiden gibt es neue Daten. Man unterscheidet zwei Gruppen, das atriale natriuretische Peptid ANP, das vor allem im Vorhof nachgewiesen wird, sowie das „Brain“ natriuretische Peptid BNP, das im Ventrikel und im Gehirn zu finden ist. Diese Peptide sind an der Ödembildung beteiligt.

Das BNP hat sich inzwischen als prognostischer Marker für die Überlebensrate von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erwiesen [32].

In seiner Zusammenfassung betonte Welte, dass eine neue Betrachtungsweise des Phänomens Kachexie nötig ist. Es ist Ausdruck einer systemischen Erkrankung und repräsentiert die gemeinsame Endstrecke chronischer Herz- und Lungenerkrankungen, wobei auch Binde- und Stützgewebe beteiligt sind. Das gemeinsame zugrunde liegende Phänomen ist die systemische Inflammation. Eine krankheitsspezifische Form von Kachexie gibt es nicht.

Lungenfunktion und Bodymass-Index (BMI)

Helgo Magnussen, Krankenhaus Großhansdorf

Die Klassifikation von Unter-, Normal- und Übergewicht erfolgt anhand des BMI. Dieser gilt dann als normal, wenn er zwischen 18,5 und 24 kg /m² liegt. Niedrigere Werte werden als Untergewicht bezeichnet. Bei übergewichtigen Personen unterscheidet man zwei Gruppen: die Adipositas bei Werten oberhalb von 30 kg/m² und das Übergewicht mit einem BMI zwischen 25 und 29 kg /m². Magnussen forderte, dass eine Angabe zum BMI in jede Krankenakte gehört.

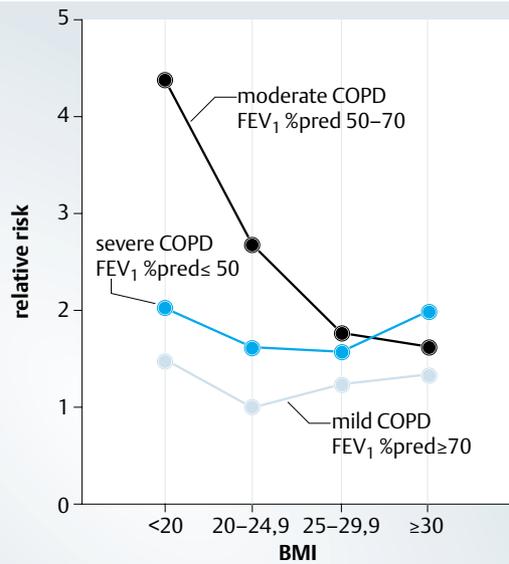


Abb. 4 COPD-Mortalität in Abhängigkeit vom Body Mass Index: Ergebnisse der Copenhagen City Heart Studie [1] (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Magnussen).

Lungenerkrankungen haben einen entscheidenden Einfluss auf die Mortalität der Bevölkerung. Dies zeigen auch aktuelle Daten aus der NHANES-I-Studie [18]. Dabei wurde deutlich, dass nicht nur obstruktive, sondern auch restriktive Lungenerkrankungen mit einer signifikant größeren Sterberate assoziiert sind. Bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung hat der BMI einen starken Einfluss auf die Mortalität [1,16] (Abb. 4). Bei untergewichtigen Patienten mit schwerer COPD ist das relative Sterberisiko viermal höher als bei leichter COPD mit Normalgewicht [16,33]. In einer aktuellen Auswertung von Totenscheinen von Personen, die im Alter von über 35 Jahren verstorben waren, hatten dreimal mehr Patienten mit COPD ein Untergewicht als nicht-COPD-Patienten. Im Vergleich zum Rauchen hatte Untergewicht einen stärkeren Einfluss auf das Sterberisiko.

Um Patienten mit COPD zu charakterisieren, eignet sich die Single Breath Diffusionskapazität. Eine einfache Modellvorstellung geht davon aus, dass in den Alveolarraum eingetretenes CO₂ die Lungenbläschen sofort wieder verlässt und in die Kapillaren übertritt. Beim Lungenemphysem ist die Diffusionskapazität stark reduziert, und bei körperlicher Belastung kommt es zum Abfall des Sauerstoffpartialdrucks im Blut. Diese Diffusionsstörung ist im Alveolarraum selbst lokalisiert. Histologisch findet man ausgeprägte Veränderungen des Lungenparenchyms. Untersucht man das Wachstum von Lungenfibroblasten, so ist ihre Wachstumsgeschwindigkeit beim Emphysem reduziert, d. h. die Fibroblasten benötigen mehr Zeit, um ihre Zahl zu verdoppeln. Die Diffusionskapazität kann den Schweregrad der systemischen Krankheitsmanifestation anzeigen, so Magnussen, und kann als Marker für Veränderungen im Lungengerüst angesehen werden. In einem aktuellen Forschungsprojekt sucht man nach Unterschieden zwischen Fibroblasten aus der Lunge und aus der Haut.

In einer Studie bei chronisch lungenkranken Patienten korrelierte der Transferfaktor bei COPD signifikant linear mit der FEV₁ und dem BMI. Bei interstitiellen Lungenerkrankungen fand man diese Beziehungen nicht.

In Großhansdorf analysierte man bei 70 schwerkranken Patienten mit hyperkapnischer COPD die Beziehung zwischen Lungenfunktion und Ernährungszustand. Auch in diesem Kollektiv fanden sich lineare Korrelationen des BMI mit der Vitalkapazität und mit der Einsekundenkapazität. PCO₂ und BMI korrelierten dagegen nicht miteinander. Unterschied man zwei Gruppen mit unterschiedlichem Ernährungszustand (jeweils 35 Patienten mit einem BMI < 21 kg/m² versus > 27 kg/m²), hatten Übergewichtige eine höhere mittlere Einsekundenkapazität. Todesfälle (n = 5, 14%) gab es ausschließlich bei Patienten mit einem BMI < 21 kg/m².

Therapie des übergewichtigen Patienten mit COPD

Detlev Kirsten und R.A. Jörres, B. Lehnigk, B. Schucher, Krankenhaus Großhansdorf

Vom klinischen Eindruck her ist Übergewicht bei der COPD häufiger mit der obstruktiven Bronchitis assoziiert, während Untergewicht beim Lungenemphysem häufiger vorkommt. Die Adipositas mit einem BMI > 30 kg/m² ist bei COPD mit nur 2 bis 4% eher selten. In einem Kollektiv von 111 männlichen Patienten mit COPD lagen die häufigsten Werte für den BMI zwischen 22 und 24 kg/m². Vergleicht man den Ernährungszustand von Asthmatikern, Bronchitikern und Emphysematikern, so ist ein BMI > 28 kg/m² signifikant häufiger mit einer chronischen Bronchitis assoziiert [20]. Die Beziehung von Lungenfunktionswerten und Ernährungszustand ergibt eher überraschende Befunde: Patienten mit BMI-Werten oberhalb von 26 kg/m² haben im Mittel günstigere Werte bei Einsekundenkapazität, Vitalkapazität und intrathorakalem Gasvolumen. Daraus ergibt sich die Frage, warum ein höheres Körpergewicht die COPD günstig beeinflussen könnte. Von den mechanischen Auswirkungen müsste Übergewicht eine Kompression der Lunge zufolge haben, die zu einer erniedrigten Vitalkapazität und Einsekundenkapazität führen sollte. Überdies wird der Kollaps der Atemwege erleichtert und ihre Instabilität gefördert. Auf der anderen Seite könnte Übergewicht zu einer Reduktion der Lungenüberblähung führen und die Rarefizierung der Alveolen maskieren.

Zur Therapie von Übergewicht bei COPD sind drei Maßnahmen entscheidend: die Änderung der Ernährungsgewohnheiten, eine entwässernde Therapie und eine regelmäßige körperliche Belastung. Körperliches Training führt zu einem klaren Motivationschub bei den Patienten, wie eine Studie aus Großhansdorf zeigte. Trainierte Patienten konnten ihre Sechs-Minuten-Laufstrecke deutlich steigern. Kirsten fasste zusammen, dass Übergewicht primär den Bronchitiker betrifft, der gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für eine koronare Herzkrankheit hat. Die Behandlungschancen sind im Prinzip gut. Jedoch erscheint eine Gewichtsreduktion nur sinnvoll bei extremem Übergewicht, da leichtes Übergewicht offensichtlich prognostisch günstig ist.

Nahrungersatz und Zusatzstoffe

Justus de Zeeuw, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum

Bei der Entwicklung einer pulmonalen Kachexie sind verschiedene Vorgänge beteiligt. Die Energiezufuhr ist unzureichend und der Energiebedarf erhöht. Hinzu kommt bei der COPD die systemische Entzündung, die Gewebehypoxie und Medikamenteneffekte.

Eine Vielzahl von Nahrungszusätzen und -ergänzungen sind bei COPD untersucht worden. Hinsichtlich der Akutwirkungen von Nahrungszufuhr hatten Studien aus den 80er-Jahren ergeben, dass nach kohlenhydrat- und energiereichen Mahlzeiten die 6-Minuten-Gehstrecke geringer wurde. Nach fettreicher Nahrung zeigte sich dieser ungünstige Effekt weniger ausgeprägt. Daher empfahl man, bei COPD fettreiche Nahrung zu bevorzugen. Ergebnisse aktueller Arbeiten aus den letzten drei Jahren widersprechen diesem Vorgehen. So entwickelten COPD-Patienten nach Aufnahme fettreicher Nahrung eine vermehrte Dyspnoe [34]. Die Magenpassage dauerte länger, und die Zwerchfellmotilität wurde eingeschränkt. Außerdem erwiesen sich mehrere kleine Mahlzeiten über den Tag verteilt als günstiger. Die Zufuhr größerer Energiemengen innerhalb kurzer Zeit war belastend für die Patienten. Auch der Peak flow stieg nach kohlenhydratreichen Zwischenmahlzeiten stärker an als nach Mahlzeiten mit einem größeren Fettgehalt bei identischer Energiedichte.

Zum Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Vitaminen fehlen wissenschaftliche Beweise. Bei Gesunden fand man günstige Wirkungen von Vitamin C und auch von Magnesium auf den Abfall der Einsekundenkapazität [35]. In einer Studie zur Vitamin-E-Supplementation war der stärkste Prädiktor für die Lungenfunktion die Anzahl der „pack years“, während Vitamin E keinen Einfluss hatte [36].

In der Diskussion erwähnte Dr. Schols, dass man darauf achten muss, wie die Energie verabreicht wird. Optimal sind kleine Portionen kohlenhydratreicher Nahrung, beispielsweise dreimal am Tag 250 Kilokalorien. Supplemente sollten besser nicht am Morgen zugeführt werden, weil die Patienten dann weniger essen. Eine Ernährungstherapie sollte immer mit körperlichem Training verbunden sein.

Medikamente, Hormone

Harald Morr, Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen, Greifenstein

Zur medikamentösen Therapie des Untergewichts bei COPD kommen Appetitstimulanzien, Zytokin-Antagonisten und Anabolika infrage. In einer aktuellen vergleichenden Studie mit Megestrolacetat, Dronabiol (einem synthetischen Cannabinoid) und Plazebo war der Appetit unter Megestrol signifikant besser als unter Plazebo [37]. Das Körpergewicht besserte sich nach acht Wochen Megestrolacetat um 3,2 kg, unter Plazebo jedoch nur um 0,7 kg. Keine Unterschiede zur Vergleichsgruppe gab es bei der Spirometrie, beim maximalen inspiratorischen Druck und beim 6-Minuten-Gehtest.

Die Rationale für den Einsatz von Zytokin-Antagonisten bei COPD ist die Überlegung, dass die Freisetzung von Neuropeptid Y und Zytokinen wie TNF- α metabolische und endokrine Wirkungen hat. Sie beeinflussen den Energieverbrauch und den Glukose-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel und lösen systemische Wirkungen wie Anorexie oder Fieber aus. Beispiele für Zytokin-Antagonisten sind Thalidomid, Pentoxifyllin, Omega-3-Fettsäuren und Anti-TNF- α -Antikörper. Zu Thalidomid liegen keine Studien bei COPD vor. Das Medikament hat eine gewisse Renaissance erlebt zur Steigerung des Körpergewichts bei HIV-positiven Patienten. Omega-3-Fettsäuren könnten für die COPD interessant werden, jedoch fehlen auch hier wissenschaftliche Daten. Mit Infliximab, einem Anti-TNF- α -Antikörper, werden zurzeit zwei Studien bei COPD-Patienten durchgeführt.

Zur Wirkung von Anabolika bei COPD zeigte sich in einer Studie mit Wachstumshormon nach drei Wochen ein Anstieg der fettfreien Körpermasse um 2,3 kg, jedoch hatte der Effekt nach 2 Monaten wieder abgenommen [38]. Anabole Steroide wie Nandrolon stimulieren den Aufbau von Skelettmuskulatur und die Synthese von Erythropoetin. Außerdem interagieren sie mit dem Glukokortikoid-Rezeptor und haben dort einen neutralisierenden Effekt. Als unerwünschte Wirkungen der Behandlung sind Ödeme, Thrombosen, Blutdruckanstieg und eine Virilisierung bekannt. In einer Studie von Frau Schols zeigte sich nach achtwöchiger Behandlung mit Nandrolon, körperlichem Training und einer Ernährungstherapie eine günstigere Entwicklung der prozentualen fettfreien Körpermasse als unter Plazebo [39]. Andere Autoren berichteten von einem Anstieg des BMI, der fettarmen Körpermasse und des mittleren Oberarm-Muskelumfanges [40]. Verbesserungen der Funktion ließen sich in einer Studie, die in 25 Arztpraxen durchgeführt wurde, nicht zeigen, jedoch ein Gewichtsanstieg [41]. Ohne Ernährungstherapie und körperliches Training ist keine Wirkung von anabolen Steroiden zu erwarten, so das Fazit von Morr.

In der Diskussion wurde auf die erhöhte kardiale Mortalität von Sportlern in der ehemaligen DDR verwiesen, die anabole Steroide eingenommen haben. Ob dieses Risiko bei COPD ebenfalls besteht, ist bisher nicht bekannt. Frau Schols erwähnte, dass geringere Dosen anaboler Steroide günstiger sind als höhere. Eine Behandlungsdauer über mehr als acht Wochen ist nicht erforderlich.

Stationäre Rehabilitation

Wolfgang Petro, Klinik Bad Reichenhall

Die Rehabilitation ist ein strukturübergreifender Dauerprozess, der sowohl ambulante als auch stationäre Maßnahmen umfasst. In der Rehabilitation wird eine Vielzahl verschiedener Leistungen erbracht wie Diätberatung, Supplementation mit Trinknahrung, Verhaltenstherapie sowie Schulung und Training des Patienten. Bei der Anpassung der medikamentösen Therapie ist es wichtig, potenzielle Nebenwirkungen von Medikamenten zu berücksichtigen wie beispielsweise Muskelatrophie und Osteoporose nach systemischen Steroiden. Zur Bekämpfung der Ursachen des Untergewichts gibt es mehrere sinnvolle Ansatzpunkte, vor allem hinsichtlich der Fehl- und/oder Mangelernährung. Das Ernährungsprogramm in Bad Reichenhall umfasst daher eine Kost, die reich ist an Vitamin C, D und E, viel Eiweiß und Fisch

enthält und genügende Mengen an Kalzium und Kalium vorsieht. Die Ernährungsberaterin geht auf Probleme und Symptome des individuellen Patienten ein. Bei Appetitlosigkeit, schneller Sättigung oder Dyspnoe werden konkrete Empfehlungen gegeben, wie das Essen so gestaltet werden kann, dass möglichst wenig Beschwerden auftreten. Ein großer Vorteil der Rehabilitation sei, dass man genügend Zeit für die Beratung des Patienten habe. Der multimodale Ansatz bringe deutlich mehr Erfolg. Dazu gehört auch ein Schulungsmodul, das speziell für die Ernährung bei COPD entwickelt wurde. Petro wies noch einmal auf Ergebnisse der Arbeitsgruppe aus Maastricht hin, die mit Rehabilitation und Zusatznahrung eine bessere Überlebensrate bei COPD-Patienten erreicht haben. Anabole Steroide werden in Bad Reichenhall verordnet, wenn sie beim individuellen Patienten indiziert sind. Obwohl eine Metaanalyse klare Hinweise auf die Wirksamkeit einer pulmonalen Rehabilitation mit Krankengymnastik, Belastungstraining, Ergotherapie und Schulung ergeben hat, sei die Datenrate jedoch noch immer nicht ausreichend. Insbesondere sei nicht bekannt, wie lange eine pulmonale Rehabilitation durchgeführt werden muss, um nachhaltig erfolgreich zu sein.

Ambulante Rehabilitation

Rüdiger Sauer, Ulm

Bei der Entscheidung über eine Rehabilitation empfiehlt der Medizinische Dienst der Krankenkassen häufig eine ambulante Rehabilitation. Jedoch wurden ambulante Programme bisher nur in zwei Städten etabliert, in Hamburg und in Ulm. Der Referent berichtete über das Ulmer Modell für ein optimiertes ambulantes Case-Management, OAC. Das ambulante Rehabilitationsteam pflegt engen Kontakt zu stationären Reha-Einrichtungen und setzt den dort erarbeiteten Maßnahmenplan um. Es besteht auch ein gegenseitiger Austausch von Mitarbeitern, die gemeinsame Trägerschaft von Leistungen und Räumlichkeiten sowie das gemeinsame Auftreten gegenüber Kostenträgern.

Der Verlauf der COPD ist charakterisiert durch eine Abwärtsspirale. Sie beginnt mit einer reduzierten körperlichen Belastbarkeit und einer erhöhten Atemnot bei Belastung. Spätestens dann ist eine Rehabilitation indiziert. Mit jedem Patienten wird ein individuelles Ziel für die Behandlung vereinbart. Dabei bezieht man auch die Familienangehörigen mit ein. Es wird ein Behandlungsplan erstellt, dessen Ergebnis im Verlauf mit regelmäßigen Messungen von körperlicher Belastbarkeit, Lungenfunktion, Blutgasen und Lebensqualität überprüft wird. Die Inhalte des OAC umfassen Krankheitsschulung, Atemtherapie, medizinisches körperliches Training, Ernährungstherapie, soziale Beratung und natürlich die Tabakentwöhnung. Ergänzende Maßnahmen sind Walking, gemeinsame Ausflüge, Beweglichkeitstraining und individuelle Physiotherapie mit autogener Drainage, Klopf- und Lagerungsdrainage und Muskelaufbautraining.

In der Diskussion wurde auch kurz vom Hamburger Modell berichtet. Es umfasst im Wesentlichen die gleichen Maßnahmen wie bei einer stationären Rehabilitation. Die Patienten kommen über insgesamt drei Wochen dreimal pro Woche zur Rehabilitation. Nach Abschluss dieses Kurses führen mehr als 60% der Patienten freiwillig das Programm ein- bis zweimal pro Woche weiter.

Multizentrische Studie zur Erfassung des Faktors Ernährung bei COPD-Patienten

Harald Morr, Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen, Greifenstein

Der Ernährungsstatus bei COPD-Patienten in Deutschland ist bislang epidemiologisch nicht definiert. Angesichts der großen gesundheitspolitischen Bedeutung der COPD ist deshalb eine multizentrische Studie geplant, die den Ist-Zustand auf möglichst einfache und pragmatische Weise erfasst. Kliniken und pneumologische Praxen sollen über einen Zeitraum von 12 Monaten Patienten mit COPD, Lungenemphysem und chronisch obstruktiver Bronchitis rekrutieren. Dokumentiert werden sollen Appetit, Gewichtsverlauf der letzten 3 bis 12 Monate, Stoffwechselerkrankungen, gastroenterologische Erkrankungen, die aktuelle medikamentöse Therapie und natürlich der Umfang des Inhalationsrauchens. Gemessen werden sollen Gewicht und Körpergröße (errechnet wird daraus der BMI), die Fettmasse mittels Hautfaltendicke an repräsentativen Körperstellen und die fettfreie Körpermasse mittels bioelektrischer Impedanz. Lungenfunktionsdaten und die Bestimmung der Muskelkraft mittels Handgriffstärke ergänzen die Befundbeschreibung des Patienten. Das Studiendesign ist in der Entwicklung, Ernährungsexperten sollen miteingebunden werden.

Zusammenfassung

Untergewicht bei COPD-Patienten ist nicht primär ein Organproblem, sondern Zeichen für eine systemische Störung. Muskulatur, Knochen und Stützgewebe sind in die Systemstörung ebenso eingebunden wie die Atmungsorgane selbst. Eine zentrale pathophysiologische Rolle spielt die Inflammation. Um den Ernährungszustand eines COPD-Patienten zu erfassen, reicht es nicht aus, ihn zu wiegen. Die Empfehlungen zur COPD-Therapie müssen auf Fragen der Ernährung sehr viel konkreter eingehen, als das jetzt der Fall ist. Unklar ist bislang, ob man übergewichtigen COPD-Patienten angesichts ihrer offensichtlich günstigeren Prognose tatsächlich zu einer Gewichtsreduktion raten sollte. In jedem Fall notwendig ist die Beschreibung des untergewichtigen Patienten auch in bezug auf seine Gewichtsentwicklung und Muskelmasse, um ihn mehr als Risikopatient mit eher schlechterer Krankheitsprognose einschätzen zu können, und ihn einer konkreten Ernährungstherapie mit muskulärem Trainingsprogramm zuzuführen.

Literatur

- Landbo C, Prescott E, Lange P et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1856 – 1861
- Pouw EM, Ten Velde GP, Croonen BH et al. Early non-elective readmission for chronic obstructive pulmonary disease is associated with weight loss. *Clin Nutr* 2000; 19: 95 – 99
- Bernard S, LeBlanc P, Whittom F et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 629 – 634
- Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1151 – 1156

- ⁵ Gosker HR, Mameren H van, Dijk PJ van et al. Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 617–625
- ⁶ Maltais F, LeBlanc P, Whittom F et al. Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax* 2000; 55: 848–853
- ⁷ Franssen FM, Wouters EF, Baarends EM et al. Arm mechanical efficiency and arm exercise capacity are relatively preserved in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 1570–1576
- ⁸ Gosker HR, Schrauwen P, Hesselink MK et al. Uncoupling protein-3 content is decreased in peripheral skeletal muscle of patients with COPD. *Eur Respir J* 2003; 22: 88–93
- ⁹ Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R et al. Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2003; 19: 120–127
- ¹⁰ Nguyen LT, Bedu M, Caillaud D et al. Increased resting energy expenditure is related to plasma TNF-alpha concentration in stable COPD patients. *Clin Nutr* 1999; 18: 269–274
- ¹¹ Morrison WL, Gibson JN, Scrimgeour C et al. Muscle wasting in emphysema. *Clin Sci (Lond)* 1988; 75: 415–420
- ¹² Schols AM, Slangen J, Volovics L et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791–1797
- ¹³ Schols AM, Wesseling G, Kester AD et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001; 17: 337–342
- ¹⁴ The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 Suppl 5: 1–28
- ¹⁵ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report, Executive Summary. 2701A. 2001 National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. World Health Organisation
- ¹⁶ Worth H, Buhl R, Cegla U et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2002; 56: 704–738
- ¹⁷ Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA. Body mass index and the risk of COPD. *Chest* 2002; 121: 370–376
- ¹⁸ Mannino DM, Buist AS, Petty TL et al. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax* 2003; 58: 388–393
- ¹⁹ Arif AA, Delclos GL, Lee ES et al. Prevalence and risk factors of asthma and wheezing among US adults: an analysis of the NHANES III data. *Eur Respir J* 2003; 21: 827–833
- ²⁰ Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A et al. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest* 2002; 122: 1256–1263
- ²¹ Chailleux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest* 2003; 123: 1460–1466
- ²² Marquis K, Debigare R, Lacasse Y et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 809–813
- ²³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Robert Koch Institut. Gesundheitsbericht für Deutschland 1998. 1998: 1–11
- ²⁴ Bang KM, Gergen PJ, Kramer R et al. The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort. *Chest* 1993; 103: 536–540
- ²⁵ Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996; 313: 711–715
- ²⁶ Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656–664
- ²⁷ Engstrom G, Lind P, Hedblad B et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation* 2002; 106: 2555–2560
- ²⁸ Behar S, Panosh A, Reicher-Reiss H et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Am J Med* 1992; 93: 637–641
- ²⁹ Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease an increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–1519
- ³⁰ Anker SD, Ponikowski P, Varney S et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050–1053
- ³¹ Anker SD, Negassa A, Coats AJ et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003; 361: 1077–1083
- ³² Anker SD, Coats AJ. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 538–539
- ³³ Meyer PA, Mannino DM, Redd SC et al. Characteristics of adults dying with COPD. *Chest* 2002; 122: 2003–2008
- ³⁴ Vermeeren MA, Wouters EF, Nelissen LH et al. Acute effects of different nutritional supplements on symptoms and functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 295–301
- ³⁵ McKeever TM, Scrivener S, Broadfield E et al. Prospective study of diet and decline in lung function in a general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1299–1303
- ³⁶ Habib MP, Tank LJ, Lane LC et al. Effect of vitamin E on exhaled ethane in cigarette smokers. *Chest* 1999; 115: 684–690
- ³⁷ Weisberg J, Wanger J, Olson J et al. Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in underweight COPD patients. *Chest* 2002; 121: 1070–1078
- ³⁸ Burdet L, Muralt B de, Schutz Y et al. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1800–1806
- ³⁹ Schols AM, Soeters PB, Mostert R et al. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1268–1274
- ⁴⁰ Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998; 114: 19–28
- ⁴¹ Yeh SS, DeGuzman B, Kramer T. Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone. *Chest* 2002; 122: 421–428