

Aus der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und
Pneumologie
- Arbeitsbereich ambulante Pneumologie -
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Phänotypisierung vulnerabler COPD-Patienten für ein erhöhtes
temperaturabhängiges Exazerbationsrisiko – Vergleich der vier
Jahreszeiten im innerstädtischen Bereich Berlins

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Vanessa Dostal

aus Wien

Datum der Promotion: 14.09.2018

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Vorwort.....	8
Abstract.....	9
Kurzzusammenfassung	10
1. Einleitung	11
1.1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).....	11
1.1.1. Definition	11
1.1.2. Epidemiologie.....	11
1.1.3. Soziale und volkswirtschaftliche Folgen	11
1.1.4. Ätiologie	12
1.1.5. Pathophysiologie.....	12
1.1.6. Diagnose und Klassifikation	13
1.1.7. Therapie	14
1.2. Akute Exazerbation der COPD (AECOPD).....	14
1.3. AECOPD während verschiedener Jahreszeiten.....	15
1.3.1. Kältestress	16
1.3.2. Hitzestress	17
1.4. Klimawandel und Klimafolgenforschung	18
1.4.1. Urbaner Hitzestress	19
1.5. Phänotypen der AECOPD.....	19
1.6. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	20
2. Methodik	22
2.1. Studiendesign	22
2.1.1. Ethik	22
2.1.2. Untersuchungszeitraum.....	22
2.1.3. Studienort.....	22
2.2. Studienpopulation	22

2.2.1.	Einschlusskriterien.....	22
2.2.2.	Ausschlusskriterien.....	23
2.3.	Datenerhebung	23
2.3.1.	Patientendaten.....	24
2.3.1.1.	Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI).....	25
2.3.2.	Meteorologische Daten.....	26
2.4.	Datenmanagement.....	27
2.4.1.	Statistische Auswertung.....	28
3.	Ergebnisse	29
3.1.	Charakteristika der gesamten Studienpopulation	29
3.2.	Charakteristika der Studienpopulation innerhalb der vier Jahreszeiten.....	30
3.2.1.	Anzahl der Aufnahmen.....	30
3.2.2.	Geschlechterverteilung.....	30
3.2.3.	Altersverteilung.....	31
3.2.4.	Body-Mass-Index.....	32
3.2.5.	Raucherstatus und Packungsjahre.....	32
3.2.6.	FEV ₁	33
3.2.7.	GOLD Stadien	34
3.2.8.	Charlson-Komorbiditäts-Index	35
3.2.9.	Aufenthaltsdauer	35
3.3.	Zusammenfassung der Daten innerhalb der vier Jahreszeiten	36
3.4.	Charakteristika der Studienpopulation bei Temperaturextremen und bei Wohlfühltemperatur	38
3.4.1.	Anzahl der Aufnahmen.....	38
3.4.2.	Altersverteilung.....	38
3.4.3.	Body-Mass-Index.....	39
3.5.	Meteorologische Daten im Jahr 2012	42
4.	Diskussion.....	43
4.1.	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	43
4.1.1.	Unterschiede zwischen den Jahreszeiten	43
4.1.2.	Temperaturextreme und Wohlfühltemperatur	43
4.2.	Unterschiede zwischen den Jahreszeiten.....	44
4.3.	Unterschiede zwischen Hitze-, Kältestress und Wohlfühltemperatur	45

4.4. Unterschiede zwischen Sommer, Hitzestress und Wohlfühltemperatur.....	48
4.5. Limitationen.....	49
4.6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	50
Literaturverzeichnis	51
Anhang.....	62
Eidesstattliche Versicherung.....	62
Anteilerklärung an etwaigen Publikationen	63
Lebenslauf.....	64
Publikationsliste	66
Danksagung	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überarbeitung der Klassifikation der COPD nach GOLD 2017	14
Abbildung 2: Workflow Datenerhebung	24
Abbildung 3: Anzahl der Aufnahmen nach Jahreszeit	30
Abbildung 4: Geschlechterverteilung innerhalb der vier Jahreszeiten	31
Abbildung 5: Alter innerhalb der vier Jahreszeiten	31
Abbildung 6: BMI innerhalb der vier Jahreszeiten.....	32
Abbildung 7: Raucherstatus innerhalb der vier Jahreszeiten.....	32
Abbildung 8: Packungsjahre innerhalb der vier Jahreszeiten.....	33
Abbildung 9: FEV ₁ innerhalb der vier Jahreszeiten	34
Abbildung 10: GOLD Stadien nach Jahreszeit.....	34
Abbildung 11: CCI innerhalb der vier Jahreszeiten.....	35
Abbildung 12: Aufenthaltsdauer innerhalb der vier Jahreszeiten.....	35
Abbildung 13: Altersverteilung bei Temperaturextremen und Wohlfühltemperatur	38
Abbildung 14: BMI bei Temperaturextremen und Wohlfühltemperatur.....	39
Abbildung 15: T _{max} , T _{mean} , T _{min} und ΔT nach Jahreszeit im Jahr 2012	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charlson-Komorbiditäts-Index	26
Tabelle 2: Zusammenfassung innerhalb der vier Jahreszeiten 2012	36
Tabelle 3: Vergleich Hitzestress und Wohlfühltemperatur	40
Tabelle 4: Vergleich Kältestress und Wohlfühltemperatur	41

Abkürzungsverzeichnis

AECOPD	Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
BMI	Body-Mass-Index
CAT	COPD Assessment Test
CCI	Charlson-Komorbiditäts-Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
ΔT	Tagestemperaturdifferenz
ECLIPSE	Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints
ER	Emergency Room
EU	Europäische Union
FVC	Forcierte Vitalkapazität
FEV ₁	Einsekundenkapazität
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
hPA	Hectopascal
ICD	International Statistical Classification of Diseases
KFH	Vivantes Klinikum im Friedrichshain
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KNK	Vivantes Klinikum Neukölln
LTOT	Long Term Oxygen Therapy
mMRC	modified British Medical Research Council Questionnaire
POET	Prevention of Exacerbations with Tiotropium
T _{max}	Maximale Temperatur
T _{min}	Minimale Temperatur
T _{mean}	Durchschnittstemperatur
TORCH	TOWards a Revolution in COPD Health
UCaHS	Urban Climate and Heat Stress in mid-latitude cities in view of climate change

Im Sinne von Gender-Gerechtigkeit sind immer beide Geschlechter gemeint, auch wenn nur das weibliche oder männliche Geschlecht erwähnt wird.

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bei der 113. jährlichen Konferenz der American Thoracic Society vom 19. - 21. Mai 2017, in Washington, DC, USA veröffentlicht.

Witt C, Dostal V, Jehn M, Hanisch M, Heinsohn JB, Liebers U, Schubert AJ, Scherer D, Pankow W. *COPD phenotype profiling in patients suffering from warm period exacerbations due to urban heat stress in Berlin, Germany in view of Climate Change*. American Thoracic Society (ATS) International Conference in Washington, DC, USA, May 19 – 21, 2017.

Abstract

Background: Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) show an increase in acute exacerbations (AECOPD) during the cold season. It is also known that high temperatures during summer months can induce AECOPD. Moreover, heatwaves will most likely occur more frequently in the future due to climate change.

The aim of this study was to identify certain phenotypes of patients with COPD which exacerbate in particular seasons of the year, and during extreme hot or cold weather conditions. By analyzing these patients' clinical parameters, we aimed to understand the differences in patient characteristics. The goal of this study was to improve clinical and home-based management of COPD in particular during hot temperatures in summer.

Patients and Methods: All patient admissions with AECOPD to the Emergency Room (ER) of the Vivantes Klinikum im Friedrichshain in Berlin, Germany, in 2012 were analyzed retrospectively. Patients with AECOPD were identified by the International Classification of Diseases (ICD) -10 code. Detailed data were gathered from each patient's medical report. We assessed comorbidities by calculating the Charlson Comorbidity Index (CCI). Climate data was provided by a local meteorological station and obtained from the website of the German Weather Service.

Results: Data from 427 patients with AECOPD were included in this study. Patients' mean age was 71.4 ± 11.4 years. Seventy-five patients (19.3%) were classified as GOLD Grade 1 or 2. One-hundred-thirty-one patients (33.8%) suffered from GOLD Grade 3, and 182 patients (46.9%) had GOLD Grade 4. The data show that patients admitted during summer are significantly younger than patients admitted during the rest of the year (mean age 69.3 ± 11.5 ; $p=0.018$). Looking at patient characteristics, patients admitted in the winter months had a lower Body-Mass-Index (mean BMI 24.6 ± 6.5 ; $p=0.050$).

Conclusion: The identification of vulnerable AECOPD groups - especially susceptible to urban heat stress - remains of high clinical importance. During wintertime, especially older and thin COPD patients should be advised how to take preventive action against COPD exacerbations.

Kurzzusammenfassung

Einleitung: Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) treten während der kalten Jahreszeit gehäuft akute Exazerbationen (AECOPD) auf. Jedoch können auch heiße Temperaturen während der Sommermonate Exazerbationen auslösen. Es ist davon auszugehen, dass Hitzewellen in Zukunft aufgrund des Klimawandels immer häufiger werden. Das Ziel dieser Studie war es, soziodemografische und krankheitsbezogene Charakteristika von Patienten mit einer AECOPD während der vier Jahreszeiten und unter extrem kalten und warmen Temperaturen miteinander zu vergleichen. Mit Hilfe von klinischen Parametern sollten unterschiedliche Phänotypen definiert werden, welche vulnerabel für eine Exazerbation sind. In Zukunft könnte anhand dieser Phänotypen das klinische und häusliche Management von Patienten mit COPD vor allem bei extremen Temperaturen verbessert werden.

Methodik: Es wurden alle Rettungstellenvorstellungen von Patienten mit AECOPD im Vivantes Klinikum im Friedrichshain im Jahr 2012 retrospektiv analysiert. Patienten mit AECOPD wurden über die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (ICD-10 Code) identifiziert. Patientenspezifische Daten wurden den Patientenakten entnommen und analysiert. Die Komorbiditäten gewichtete ich mit Hilfe der Berechnung des Charlson-Komorbiditäts-Index. Die meteorologischen Daten wurden an einer lokalen Wetterstation gemessen und von der Internetseite des Deutschen Wetterdienstes zur Verfügung gestellt.

Ergebnisse: 427 Patienten mit AECOPD wurden in diese Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug $71,4 \pm 11,4$ Jahre. 75 (19,3%) Patienten hatten GOLD Stadium 2 oder weniger, 131 (33,8%) Patienten GOLD Stadium 3 und 182 (46,9%) GOLD Stadium 4. Die Daten zeigen, dass Patienten, die während des Sommers aufgenommen wurden, signifikant jünger sind (Durchschnittsalter $69,3 \pm 11,5$; $p=0,018$). Patienten, die in den Wintermonaten aufgenommen wurden, zeigten einen geringeren Body-Mass-Index (BMI; durchschnittlicher BMI $24,6 \pm 6,5$; $p=0,050$).

Schlussfolgerung: Die Identifizierung vulnerabler Patientengruppen, vor allem hinsichtlich innerstädtischen Hitzestresses, ist von erheblicher klinischer Bedeutung. Während des Winters sollten vor allem alte und dünne COPD-Patienten angeleitet werden, wie man Exazerbationen einer COPD präventiv vermeiden kann.

1. Einleitung

1.1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

1.1.1. Definition

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine verbreitete, meist progressiv voranschreitende Erkrankung, die mit einer verstärkten chronischen Entzündungsreaktion der Atemwege und der Lunge aufgrund von Partikeln oder Gasen, in erster Linie verursacht durch Zigarettenrauch, einhergeht. Sie ist charakterisiert durch eine obstruktive Atemflussbehinderung, die nicht reversibel ist.¹⁻³

1.1.2. Epidemiologie

COPD ist aus pneumologischer Sicht weltweit einer der Hauptgründe für Morbidität und Mortalität, mit gravierenden sozialen und wirtschaftlichen Folgen.²

Im Jahr 2002 war die COPD fünfhäufigste Todesursache weltweit. Bis 2030 geht man davon aus, dass sie Platz vier einnehmen wird.⁴ In Deutschland war die COPD im Jahr 2012 mit 30 600 Todesopfern die sechsthäufigste Todesursache.⁵

Im Rahmen der BOLD-Initiative (Burden of Obstructive Lung Disease) wurde im Jahr 2005 eine Prävalenz der COPD in Deutschland mit dem Schweregrad GOLD ≥ 1 von 13,2% erhoben. Erfasst sind hierbei nur diagnostizierte Fälle, die Dunkelziffer wird höher eingeschätzt.

Die Prävalenz nimmt in Abhängigkeit von höherem Lebensalter und Tabakkonsum zu. 20,6% der COPD Patienten sind im Durchschnitt noch aktive Raucher.⁶

Zunehmendes Alter sowie das weibliche Geschlecht erhöhen das Risiko an einer COPD zu erkranken.²

1.1.3. Soziale und volkswirtschaftliche Folgen

Die größte wirtschaftliche Belastung innerhalb der Europäischen Union (EU) stellen unter den respiratorischen Erkrankungen die COPD und das Asthma bronchiale dar.

Durch die COPD entstanden im Jahr 2011 innerhalb der EU 23,3 Milliarden Euro an direkten Kosten, 25,1 Milliarden Euro an indirekten Kosten sowie 93 Milliarden durch verminderte Lebensqualität und erhöhte Mortalität.⁷ Pro Patient mit COPD beliefen sich die durchschnittlichen jährlichen Kosten im Jahr 2005 auf 3 027 Euro. Den Hauptanteil der Kosten verursachten Krankenhausaufenthalte (26 %), Medikamente (23 %) und Frührente (17 %).⁸

Die COPD gehört zu den häufigsten Ursachen krankheitsbedingter Verminderung der Lebensqualität und Erhöhung der Mortalität.⁷ COPD bedingt sowohl den Rückzug aus dem

Beruf durch Minderung der Erwerbsfähigkeit, als auch aus dem sozialem Leben durch verminderte Leistungsfähigkeit und Mobilität. Oftmals folgen daraufhin psychische Erkrankungen wie Depressionen und somatoforme Störungen.⁹

1.1.4. Ätiologie

Die COPD ist eine multifaktorielle Erkrankung, bedingt durch die Interaktion von Umweltfaktoren und genetischen Prädispositionen.² Inhalatives Zigarettenrauchen ist derzeit der am besten belegte COPD-Risikofaktor und mit fast 90% die häufigste Ursache für die Entstehung einer COPD.^{2,10} Pfeife, Zigarre, Wasserpfeife, Marihuana und passives Rauchen stellen gleichermaßen Risikofaktoren dar.¹¹ Jedoch können auch Nichtraucher eine COPD entwickeln.¹² Die Erkrankung verläuft dann meist milder, mit weniger Symptomen, einer geringeren systemischen Entzündung und keinem erhöhten Risiko für Lungenkarzinome oder kardiovaskuläre Komorbiditäten.¹³ In Entwicklungsländern stellt die Verbrennung von Biomasse zur Wärmeengewinnung oder zum Kochen in den Eigenheimen einen zusätzlichen Risikofaktor dar.^{11,14}

Der autosomal-rezessiv vererbte Alpha-1-Antitrypsinmangel ist einer der bekanntesten genetischen Risikofaktoren für eine COPD.¹⁴ Geschwister von COPD-Patienten zeigen bei Zigarettenkonsum ein höheres Risiko ebenfalls eine COPD zu entwickeln.¹⁵ Dies zeigt, dass eine genetische Prädisposition in Kombination mit Umweltfaktoren die Vulnerabilität für die Erkrankung an einer COPD erhöht.

Der Einfluss der Luftverschmutzung (Ozon, Feinstaub und Stickstoffdioxid) ist für die Pathogenese der COPD momentan noch nicht vollständig verstanden, spielt jedoch eine untergeordnete Rolle. Hinsichtlich Exazerbationen ist erwiesen, dass Luftverschmutzung diese auslösen und verschlimmern kann.^{16,17}

Weitere Risikofaktoren, die die Entstehung einer COPD begünstigen können, sind: Kohlefeinstaub, niedriger sozioökonomischer Status, Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und rezidivierende Infektionen des Respirationstraktes.¹¹

1.1.5. Pathophysiologie

Bei der COPD tritt durch inhalative Noxen eine chronische Inflammation der kleinen Atemwege (Bronchiolen) auf. Dies führt zu Umbauprozessen (Fibrosierung, Parenchymverlust, Zerstörung des Flimmerepithels) und einer vermehrten Schleimproduktion, was in letzter Konsequenz zu

einem Bronchialkollaps mit konsekutiver Obstruktion führt. Die Obstruktion bedingt einen verminderten Atemfluss und damit eine Überblähung der Alveolen.

Ein Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Proteaseinhibitoren führt zu einer Zerstörung des Lungenparenchyms und zur Entwicklung eines Lungenemphysems.^{2,18}

1.1.6. Diagnose und Klassifikation

Dyspnoe ist das häufigste Symptom bei Patienten mit einer COPD, gefolgt von Husten, Giemen und Schleimproduktion.¹⁹ Differentialdiagnostisch sollte man eine COPD bei Patienten in Betracht ziehen, die über diese Symptome berichten und anamnestische Risikofaktoren aufweisen. Eine gründliche körperliche Untersuchung mit anschließender Spirometrie zur Bestimmung der Atemflussbehinderung ist zwingend erforderlich. Eine Atemflussbehinderung ist definiert ab einer relativen Einsekundenkapazität (FEV_1/FCV) von $<0,70$ nach Bronchospasmolyse.²

Die Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) hat im Januar 2017 ihre Empfehlungen zu Diagnose, Therapie und Prävention der COPD aktualisiert. Bei der Klassifikation werden nun Atemflussbehinderung und klinische Symptome (Exazerbationsrate, modified Medical Research Council (mMRC) zur Erfassung der Dyspnoe, COPD Assessment Test (CAT) zur Erfassung und Verlaufsbeurteilung der Symptomatik) getrennt betrachtet. Dies soll mehr Transparenz in die COPD-Evaluation bringen. Angegeben werden von nun an das GOLD Stadium 1-4 (FEV_1 in %) und die ABCD-Gruppierung.³ (Abbildung 1)

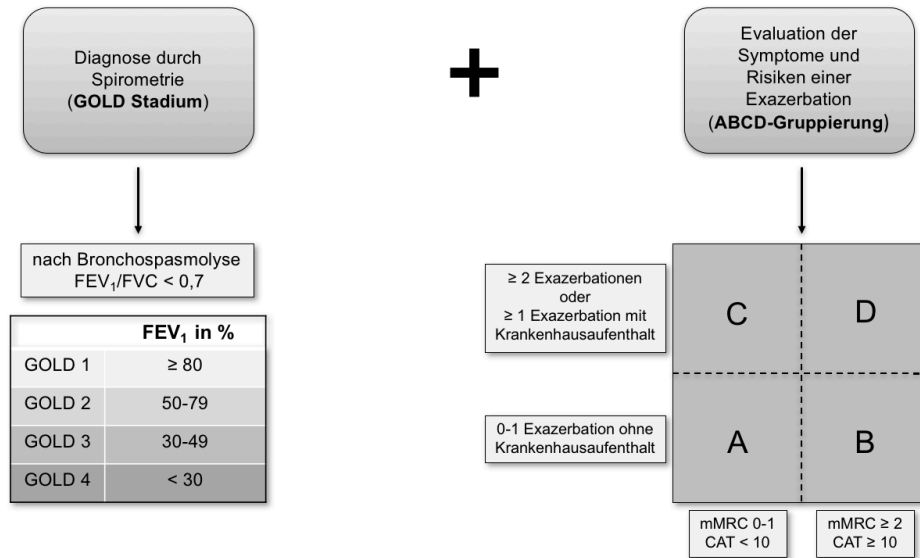


Abbildung 1: Überarbeitung der Klassifikation der COPD nach der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 (Abbildung modifiziert nach Vogelmeier et al. 2017)³

Abkürzungen: FEV₁, Einsekundenkapazität; FVC, forcierte Vitalkapazität; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; mMRC, modified British Medical Research Council Questionnaire; CAT, COPD Assessment Test

1.1.7. Therapie

Die Einstellung des Tabakkonsums ist eine der effektivsten Maßnahmen zur Reduktion der Progression der COPD. Die Therapie der COPD besteht aus einer stadiengerechten Gabe von Bronchodilatoren, Glukokortikoiden, antibiotischer Therapie bei Exazerbationen sowie Langzeitsauerstofftherapie bei respiratorischer Insuffizienz. Die Therapie der COPD kann nur zu einer Symptomlinderung, jedoch nicht zu einer Verzögerung der Krankheitsprogression führen.¹

1.2. Akute Exazerbation der COPD (AECOPD)

Die Akute Exazerbation der COPD ist eine gefürchtete Komplikation, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen kann. Sie ist eine der Hauptursachen für Krankenhausaufenthalte von Patienten mit COPD.^{20,21} Die AECOPD wird definiert als eine akute Verschlechterung der respiratorischen Symptome (Dyspnoe, Husten, Auswurf), die eine Veränderung der regulären Medikation erforderlich macht.^{22,23} Circa 46% der Patienten mit COPD erleiden eine oder mehrere Exazerbationen pro Jahr, 19% davon müssen stationär aufgenommen werden.²⁴

Virale oder bakterielle Infektionen sind häufig ursächlich für eine AECOPD. Nichtinfektiöse Auslöser sind Luftverschmutzung oder Witterungsbedingungen, aber auch Komorbiditäten wie

akute Lungenembolien oder Myokardinfarkte können eine Exazerbation bedingen.²⁵ Patienten, die eine Exazerbation erleiden, sind meist älter als Patienten ohne Exazerbationen, haben häufigere Hausarztconsultationen und zeigen mehr Komorbiditäten. Des Weiteren erleiden Patienten mit hohem GOLD-Stadium häufiger Exazerbationen.²⁶ Patienten, die bereits eine Exazerbation erlitten haben, sind besonders vulnerabel für das erneute Auftreten einer Exazerbation.²⁷ Weitere Risikofaktoren sind: fortgeschrittenes Alter, starke Einschränkung der Lungenfunktion, Emphysem und zusätzliche Nebenerkrankungen.²⁸

1.3. AECOPD während verschiedener Jahreszeiten

Es ist bereits bekannt, dass in der kalten Jahreszeit die Anzahl an Exazerbationen steigt, jedoch sind das genaue Ausmaß und die Gründe dafür erst wenig erforscht.^{21,29,30} Bisher gab es zwei große internationale Studien (TORCH und POET-COPD), die den Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und COPD-Exazerbationen untersucht haben.

Die POET-COPD (Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD) Studie sollte herausfinden, ob Tiotropium Salmeterol bei der Vermeidung von Exazerbationen überlegen ist. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 7 376 eingeschlossenen Patienten und stellt bislang die größte Exazerbationsstudie dar.^{31,32} Die Studie fand zwischen März 2008 und April 2010 in 25 Ländern der nördlichen Hemisphäre statt.³² Die Daten der Untersuchung wurden benutzt, um die saisonale Verteilung der AECOPD zu untersuchen.³³ Die höchste Anzahl an Exazerbationen zeigte sich während des Winters, die niedrigste während des Sommers. Im Winter erlitten 8 von 100 Patienten eine Exazerbation, im Sommer hingegen nur 4 von 100 Patienten. Die höchste Exazerbationsrate konnte im Januar festgestellt werden, die niedrigste im August. Die Mortalität COPD-Erkrankter war im Winter deutlich höher als während der Sommermonate. Von den 142 verstorbenen Patienten innerhalb eines Jahres starben 34,5% (49) in der Winterzeit und nur 13,4% (19) in der Sommerzeit. Im Zeitraum Oktober bis März erlitten 44% aller Patienten mit Exazerbation eine darauffolgende zweite Exazerbation, wohingegen zwischen April und September nur 30% eine zweite Exazerbation entwickelten.³²

Bei der TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) Studie handelt es sich um eine dreijährige Doppelblindstudie, die die Therapie mittels Salmeterol und Fluticasonpropionat als Kombinationspräparat, als jeweilige Einzelanwendung und gegenüber einem Placebo im Hinblick auf die Mortalität bei COPD verglichen hat.³⁴

6 112 Patienten aus 42 Ländern im Alter von 40 bis 80 Jahren mit einer $FEV_1 < 60\%$ und mindestens 10 Packungsjahren wurden zwischen April 2001 und März 2005 hinsichtlich einer Saisonabhängigkeit der AECOPD untersucht.^{33,35} Auch hier konnte innerhalb der südlichen und

nördlichen Halbkugel das typische jahreszeitenbezogene Muster mit den meisten Exazerbationen in den Wintermonaten festgestellt werden. Lediglich in den Tropen kam es zu einem kontinuierlichen Verlauf der Exazerbationen über das ganze Jahr. Die COPD-bezogene Sterberate lag auf der nördlichen Halbkugel bei 35% im Winter und bei 20% im Sommer. Auf der südlichen Halbkugel kam es zu 55% COPD-assoziierten Todesfällen während der Wintermonate und zu 8% in den Sommermonaten.³⁵

Eine kleinere in London, England von 1995 bis 2009 durchgeführte Studie kam zu ähnlichen Ergebnissen und konnte einen Anstieg an Exazerbationen im Winter von 56% verzeichnen. Ebenfalls unterschiedlich zeigte sich die Dauer des Genesungsprozesses innerhalb der Jahreszeiten. Im Winter waren es im Durchschnitt 10 Tage Krankenhausaufenthalt, wohingegen es im Sommer 9 Tage waren.²⁹

Eine weitere Studie, durchgeführt in Katalonien, Spanien im Jahr 2009 zeigte ebenfalls die meisten AECOPD-bezogenen Aufnahmen im Winter (37,6% Winter, 24,0% Herbst, 23,7% Frühling, Sommer 14,6%). Allerdings war die AECOPD-assoziierte Mortalität im Rahmen der stationären Aufnahmen innerhalb der Sommermonate um 3,2% höher. Die Patienten hatten weniger Komorbiditäten während der Wintermonate als in den übrigen Jahreszeiten.²⁸

Aufgrund des Klimawandels wird in Zukunft das Mortalitätsrisiko während Kältewellen ungefähr gleich bleiben, jedoch das Mortalitätsrisiko während Hitzewellen als weiter steigend eingeschätzt.³⁶

Sowohl Hitze, als auch Kälte und Temperaturschwankungen lassen Patienten mit COPD vulnerabler für Exazerbationen werden.³⁷ Die wesentlichen Erkenntnisse der jahreszeitlichen Unterschiede von COPD-Exazerbationen legen eine Beziehung der Krankheit zu Umwelt, Atemluft und Klimabedingungen nahe.

1.3.1. Kältestress

Ein Abfall der Durchschnittstemperatur um 1°C ist assoziiert mit einem Anstieg der COPD-Exazerbationen um 0,8%. Vor allem ältere Patienten und solche ohne Inhalationstherapie sind durch den Temperaturabfall vulnerabel dafür eine Exazerbation zu erleiden.³⁸ Kältere Temperaturen oder Temperaturabfälle sind somit direkte Risikofaktoren für eine COPD-Exazerbation. In der kalten Jahreszeit gibt es weitaus mehr respiratorische Viruserkrankungen. Dies könnte ebenso eine Erklärung für die Erhöhung der Exazerbationsrate durch kalte Temperaturen sein.³⁹ Die Inhalation kalter Luft führt zu einer Bronchokonstriktion und somit zu einer Verschlechterung der Belüftung der Lunge mit resultierender Dyspnoe.⁴⁰ Kalte Temperaturen sind verantwortlich für eine Verminderung der Lungenfunktion (Abfall von FEV₁

und FVC) und bedingen vermehrt Exazerbationen.⁴¹ Ebenso wird der Dauer einer Kälteperiode eine wichtige Rolle zugeschrieben. Moderate Temperaturen ($T_{\min} \leq 5^{\circ}\text{C}$) über den Zeitraum von einer Woche können zu einem größeren Anstieg an Exazerbationen führen als sehr niedrige Temperaturen ($T_{\min} \leq 1,6^{\circ}\text{C}$) für eine kurze Zeit.⁴²

Der Abfall der Temperatur um 1°C ist assoziiert mit einem Anstieg an natürlichen Todesfällen von 1,35% und einem Anstieg an Todesfällen durch respiratorische Erkrankungen von 3,30 %.⁴³

1.3.2. Hitzestress

Es gilt als erwiesen, dass Hitzestress und hohe Temperaturen mit einer kurzfristigen Zunahme der Mortalität verbunden sind.⁴⁴⁻⁴⁷ Des Weiteren ist bekannt, dass hohe Temperaturen und eine höhere Luftfeuchtigkeit im Sommer Auswirkungen auf die stationären Aufnahmen von Patienten mit AECOPD haben. Diese können in Zukunft aufgrund des Klimawandels immer gravierender werden.^{48,49} Während der Hitzewelle in Porto, Portugal im Jahr 2006 kam es, verglichen mit der erwarteten Anzahl, zu einer Verdopplung der stationären Aufnahmen durch Patienten mit COPD. Hohe Außentemperaturen führen zu einem signifikanten Anstieg stationärer Aufnahmen von Patienten mit COPD, wie eine von uns durch Heinsohn et al. (2016) veröffentlichte Studie zeigt. An den Tagen mit der höchsten Anzahl an AECOPD-bedingten Aufnahmen (6 Patienten pro Tag) betrug die Durchschnittsmaximaltemperatur $29,6^{\circ}\text{C}$.⁵⁰ In einer Studie mit telemonitorischer Überwachung von COPD-Patienten während der Sommermonate 2012 in Berlin konnte gezeigt werden, dass sich an Tagen mit Hitzestress (Durchschnittstemperaturen $>25^{\circ}\text{C}$) der klinische Status, die Lungenfunktion und die körperliche Belastbarkeit der Patienten verschlechterten.⁵¹ Eine in New York City, Vereinigte Staaten von Amerika durchgeführte Studie prognostiziert einen zwei- bis sechsfachen Anstieg an pneumologischen Aufnahmen in den Jahren 2080-2099 im Vergleich zu 1991-2004 aufgrund von immer exzessiveren Hitzewellen.⁵²

Hitzestress führt zu einem zusätzlichen Mortalitätsrisiko von bis zu 43% und einem zusätzlichen Morbiditätsrisiko von bis zu 9% bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen. Der Anstieg der Temperatur um 1°C über die Sommerdurchschnittstemperatur führt zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko zwischen 0,4 und 3,4%.⁵³ Hitzestress kann zu Dehydratation, die eine pulmonale Perfusionsstörung zur Folge hat, führen. Vergesellschaftet mit starker Luftverschmutzung hat dies eine bronchiale Entzündung und Senkung der bronchokonstriktorischen Schwelle zur Folge.⁵³

Über die Lunge wird Wärme durch Verdunstung abgegeben. Patienten mit fortgeschrittener COPD können aufgrund einer stark eingeschränkten Atemkapazität ihre Atemfrequenz oftmals nur marginal steigern. Ein effizientes Abatmen der Wärme ist dadurch nur bedingt möglich.

Zudem führt erhöhte Atemarbeit durch die muskuläre Belastung zu einer zusätzlichen Zunahme der Körpertemperatur.⁵⁴

Im höheren Alter (> 65 Jahre) kommt es zu einer Abnahme der Anpassungsfähigkeit an veränderte Temperaturbedingungen, vor allem an Hitzestress. Zusätzlich besitzen ältere Patienten (> 65 Jahre) ein vermindertes Durstgefühl und neigen damit bei erhöhtem Flüssigkeitsbedarf vermehrt zur Dehydratation.⁵⁵ Da die Prävalenz der COPD mit zunehmendem Alter steigt (25% der über 70-jährigen haben eine COPD), sind dies relevante Faktoren für eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber hitzebedingten Exazerbationen.⁶

Letztendlich sind die physiologischen Mechanismen bis dato noch nicht vollständig aufgeklärt. Bekannt ist, dass das Ausmaß des Hitzestresseinflusses von der biologischen Sensitivität der Patienten (genetische Disposition, chronische Arzneimittelbehandlung), geografischen Faktoren (Klimaausschläge, innerstädtische Wärmeinseln) und sozioökonomischen Parametern (Familien- und Sozialstatus, Lebensstil und Wohnverhältnisse) abhängig ist.^{53,54}

1.4. Klimawandel und Klimafolgenforschung

Die Auswirkungen des voranschreitenden globalen Klimawandels rücken im Bereich der medizinischen Versorgung vermehrt in den Fokus wissenschaftlicher Betrachtung. Insbesondere pneumologische Erkrankungen nehmen aufgrund der Funktion der Lunge als Portalorgan mit direkter Exposition zu diversen Umwelteinflüssen eine besondere Rolle ein.

Zwischen 1901 und 2012 hat sich die weltweite Durchschnittstemperatur um 0,85°C erhöht. 1983 bis 2012 waren die heißesten drei Jahrzehnte seit 1 400 Jahren.⁵⁶ Es wird davon ausgegangen, dass dieser Entwicklung eine vermehrte Produktion von Treibhausgasen zugrunde liegt. In der Folge treten erhöhte Konzentrationen von Ozon und Feinstaubpartikeln in der Luft auf.⁵⁷ Nicht nur der Anstieg der weltweit gemessenen Durchschnittstemperatur, sondern vor allem die immer häufiger auftretenden Hitzewellen während der Sommermonate mit Temperaturschwankungen innerhalb kurzer Zeit, führen zu gesundheitlichen Folgen.⁵⁸ Bei älteren Patienten mit respiratorischen oder kardiovaskulären Erkrankungen zeigte sich eine Korrelation zwischen Hitzewellen und steigenden Sterberaten.⁵⁹ An heißen Tagen mit zusätzlich hohen Ozonwerten war die Mortalität noch höher. Patienten zwischen 75 und 84 Jahren erwiesen sich hierfür mit einem Anstieg der Mortalitätsrate um 54% besonders vulnerabel.⁶⁰ Sowohl Hitzestress als auch Luftverschmutzung führen zu einer Exazerbation von pulmonalen Erkrankungen wie Asthma bronchiale, COPD, Infektionen des respiratorischen Systems und pulmonal-arterieller Hypertonie.^{48,61}

Es ist davon auszugehen, dass der Klimawandel zu einer neuen räumlichen Verteilung von Infektionskrankheiten und deren Ausbrüchen führen wird. Beispielsweise werden, wenn die globale Erwärmung um noch weitere 2-3°C zunimmt, weltweit bis zu 5% mehr Menschen von Malaria betroffen sein.⁶²

Veränderte Vegetationsperioden könnten eine Zunahme der Pollenkonzentration und verlängerte Pollenflugzeiten bewirken, was voraussichtlich zu gesundheitlichen Auswirkungen bei Allergikern führen wird.⁶³

1.4.1. Urbaner Hitzestress

Urbanisierung und Industrialisierung verursachen ein Problem des 21. Jahrhunderts: Die „Städtische Hitzeinsel“ (Urban Heat Island).⁶⁴ Der Effekt der städtischen Hitzeinsel wird definiert als ein Temperaturanstieg durch zentrale Stadtlage.⁶⁵

Ursächlich scheinen großflächige Asphaltdecken, enge und tiefe Straßenschluchten, verkehrsassoziierte Luftverschmutzung und wenig Grünfläche oder Gewässer zu sein. Im Sommer kann es im innerstädtischen Bereich bei klaren, windstillen Nächten bis zu 10°C wärmer sein als auf dem Land.⁶⁶ Gesundheitliche Präventionsmaßnahmen sollten daher bereits im Bereich der Städteplanung greifen, da sich durch den Klimawandel der Effekt der städtischen Hitzeinsel noch weiter verschlimmern wird.^{56,65}

Patienten, die in Städten leben, sind somit einem höheren Hitzestress ausgesetzt und stellen eine vulnerable Gruppe dar. Für Berlin konnte von Schuster et al. (2014) gezeigt werden, dass während der Hitzewellenmonate das relative Mortalitätsrisiko durchschnittlich um 132% höher war, in manchen Stadtteilen sogar um bis zu 450%.⁶⁷

Eine andere ebenfalls in Berlin durchgeführte Studie stellte fest, dass 5% aller Todesfälle von 2001 bis 2010 mit erhöhten Lufttemperaturen korrelierten. Betroffen waren hier vor allem ältere Personen (>65 Jahre).⁶⁸

1.5. Phänotypen der AECOPD

„Die klassische Definition eines Phänotyps spiegelt die beobachtbaren strukturellen und funktionellen Eigenschaften eines Organismus wider, der durch seinen Genotyp bestimmt und durch seine Umgebung moduliert wird: die Wechselwirkungen zwischen Anlage und Umwelt.“⁶⁹

Die Erforschung unterschiedlicher Phänotypen der COPD soll dabei helfen, Patienten in Subgruppen einzuteilen und deren individuelle Prognose und Therapie zu optimieren.⁶⁹

In der ECLIPSE Studie (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) wurde die Häufigkeit von Exazerbationen bei 2 138 Patienten mit COPD über drei Jahre hinweg untersucht. Exazerbationen wurden häufiger und schwerer, je weiter fortgeschritten die COPD war. Die Exazerbationsrate im ersten Jahr betrug 0,85 pro Person für Patienten mit GOLD Stadium 2, 1,34 für Patienten mit GOLD Stadium 3 und 2,00 für Patienten mit GOLD 4. Insgesamt hatten 22% der Patienten mit GOLD Stadium 2, 33% mit GOLD Stadium 3 und 47% mit GOLD Stadium 4 häufige Exazerbationen (zwei oder mehr pro Jahr). Der Phänotyp der „häufigen Exazerbation“ schien über einen Zeitraum von drei Jahren stabil. Exazerbationen ließen sich aufgrund des Exazerbationsprofils des vergangenen Jahres für das nächste Jahr voraussagen. Zusätzlich war der Phänotyp der häufigen Exazerbationen mit schwereren Nebenerkrankungen und vorangegangenen Exazerbationen assoziiert.⁷⁰

Die TORCH Studie konnte zeigen, dass Patienten mit einem BMI ≥ 29 kg/m² 10% mehr Exazerbationen erlitten und Patienten mit einem BMI ≤ 20 kg/m² 10% weniger Exazerbationen hatten, verglichen mit Patienten mit einem durchschnittlichen BMI zwischen 20 und 25 kg/m². Eine niedrige FEV₁ war assoziiert mit einem höheren Risiko für Exazerbationen. Männer hatten im Vergleich zu Frauen 30% weniger Exazerbationen.³⁵

Dem heutigen Stand der Wissenschaft nach konnte bisher zusätzlich zum Phänotyp der häufigen Exazerbation kein anderer Phänotyp der AECOPD definiert werden.

1.6. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Durch den Klimawandel wird es in Zukunft zu häufigeren und langanhaltenden Temperaturextremen kommen. Vor allem alte Menschen und chronisch Kranke sind gesundheitlich anfällig für die Auswirkungen von Hitzewellen. Hierzu gehören auch Patienten mit COPD. Wissenschaftliche Studien haben belegt, dass das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko dieser Patienten bei Hitzestress erhöht ist.⁵⁸⁻⁶⁰ Dies spiegelt sich in einer Zunahme COPD-bedingter Rettungszugänge während Hitzebelastung wider.⁷¹

Das Gesundheitssystem benötigt Adaptionstrategien, anhand derer gefährdete Patientengruppen frühzeitig erkannt und während extremer Temperaturen präventiv behandelt werden können. Um dies zu erreichen, ist es notwendig, vulnerable COPD-Patienten besser zu charakterisieren.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Identifikation und Definition unterschiedlicher Phänotypen von Patienten, die in Abhängigkeit von der Jahreszeit eine AECOPD erleiden.

Die jahreszeitlichen Temperaturen wurden für eine weitere Analyse in die Kategorien Hitzestress, Wohlfühltemperatur oder Kältestress eingeteilt. Die Phänotypen der Patienten sollen mittels klinischer und soziodemographischer Parameter charakterisiert werden.

Mit Hilfe der zu definierenden Phänotypen wird eine klimaadaptierte Therapie möglich, die angesichts des Klimawandels für diese Patienten notwendig ist.

2. Methodik

2.1. Studiendesign

Diese retrospektive Studie wurde in Kooperation zwischen den Kliniken für Pneumologie und Infektiologie der Vivantes Kliniken im Friedrichshain (Zurverfügungstellung der Daten) und Neukölln (organisatorische Leitung) in Berlin mit der Klinik für Infektiologie und Pneumologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte realisiert.

2.1.1. Ethik

Für die durchgeführte Studie lag ein positives Votum der Ethik-Kommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin vor (Nummer des Ethikantrags: EA 1/199/13).

2.1.2. Untersuchungszeitraum

Es wurden retrospektiv alle Rettungszugänge mit ICD-10 Code: J44.00 - J44.99 im Vivantes Klinikum im Friedrichshain im Zeitraum vom 01. Januar 2012 bis 31. Dezember 2012 untersucht.

2.1.3. Studienort

Berlin befindet sich im Nordosten von Deutschland und ist mit einer Gesamtfläche von 89 200 km² die größte Stadt Deutschlands. Mit 3,52 Millionen Einwohnern (Stand 2015), davon 49% männlich und 51% weiblich, ist Berlin die bevölkerungsreichste Stadt Deutschlands.^{72,73}

Für die Erhebung der Patientendaten wurde das Vivantes Klinikum im Friedrichshain ausgewählt, da es mit ungefähr 43 000 vollstationären Fällen pro Jahr und einer Bettenanzahl von 935 eines der größten Berliner Krankenhäuser ist und im innerstädtischen Raum Berlins liegt.⁷⁴

2.2. Studienpopulation

Alle Patienten mit AECOPD, die im Jahr 2012 in der Rettungsstelle des Vivantes Klinikums im Friedrichshain vorstellig und daraufhin stationär aufgenommen wurden, sind in diese Studie eingeschlossen worden.

2.2.1. Einschlusskriterien

- Rettungszugänge Vivantes Klinikum im Friedrichshain
- 01. Januar 2012 – 31. Dezember 2012

- ICD-10 Code: J44.00 – J44.99
- Vorliegen einer AECOPD: Die Exazerbation einer COPD wurde definiert als eine innerhalb eines Zeitraums von Stunden auftretende Verschlechterung von einem oder mehreren der folgenden respiratorischen Symptome:
 - Husten
 - Auswurf
 - Zähe Schleimbildung
 - Gelb-grünliche Verfärbung des Schleims (Eiterbildung)
 - Giemen
 - Dyspnoe

2.2.2. Ausschlusskriterien

Patienten, die kein Symptom einer AECOPD zeigten, wurden ausgeschlossen.

2.3. Datenerhebung

Die Patientendaten aus dem Vivantes Klinikum im Friedrichshain wurden mittels ICD-10 Kodierung retrospektiv durch das Medizincontrolling des Vivantes Klinikum Neukölln ermittelt. Eingeschlossen wurden folgende ICD-10 Codes:

- J44: Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit
- J44.0: Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren Atemwege
- J44.1: Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Exazerbation, nicht näher bezeichnet
- J44.8: Sonstige näher bezeichnete chronische obstruktive Lungenkrankheit
- J44.9: Chronische obstruktive Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet

Für das Jahr 2012 waren insgesamt 458 Patienten mit den genannten ICD-10 Codes im Krankenhausinformationssystem gespeichert.

Die Rettungsstellenscheine, beziehungsweise Arztbriefe dieser 458 Patienten wurden mit Hilfe der digitalen Patientenakte im Krankenhausinformationssystem ORBIS aufgerufen und analysiert, um nur Patienten mit AECOPD einzuschließen. Hierfür wurden die unter Punkt 2.2.1. genannten Einschlusskriterien verwendet. 31 Patienten, die kein Symptom einer AECOPD zeigten, wurden ausgeschlossen. Somit wurden in dieser Studie 427 Patienten berücksichtigt. (Abbildung 2)

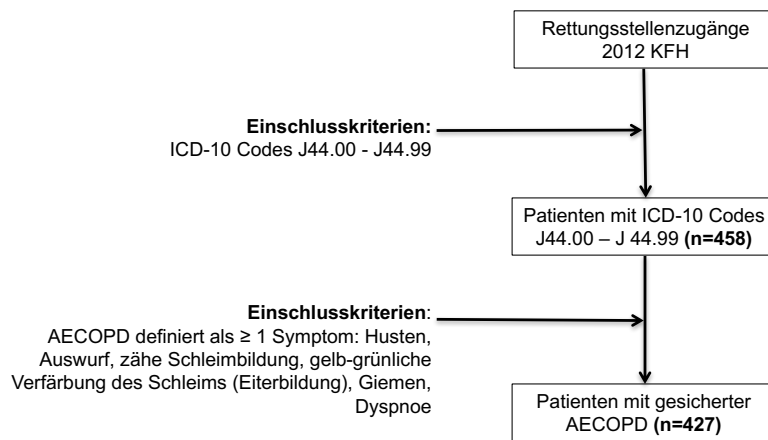


Abbildung 2: Workflow Datenerhebung

In einem weiteren Schritt wurden die Papierakten von diesen 427 Patienten aus dem Archiv des Vivantes Klinikum im Friedrichshain angefordert und ausgewertet. Aus Arztbriefen, Lungenfunktionstestungen und Patientenkurven wurden die zu erhebenden Daten gesammelt.

2.3.1. Patientendaten

Um phänotypische Merkmale erheben zu können, wurden folgende 17 Parameter den Patientenakten entnommen:

- ICD-10 Code
- Aufnahmedatum
- Entlassungsdatum
- Aufenthaltsdauer
- Postleitzahl
- Alter
- Geschlecht
- LTOT
- Größe
- Gewicht
- BMI

- GOLD Stadium
- FEV₁
- Raucherstatus
- Packungsjahre
- Allergien
- KHK

Komorbiditäten wurden anhand der Vorgaben des Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI) erfasst (Tabelle 1).

2.3.1.1. Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI)

Mary E. Charlson entwickelte 1987 einen Komorbiditätsindex zur Klassifizierung und Einstufung von Begleiterkrankungen, um das Mortalitätsrisiko quantifizieren zu können. Aktuell ist dieser Komorbiditätsindex der am meisten studierte und angewandte Index. Der CCI erwies sich als gültige und zuverlässige Methode zur Messung der Komorbidität.^{75,76} Beim CCI wird auf Grundlage von 19 unterschiedlich gewichteten Begleiterkrankungen ein Summenscore gebildet. Die Erkrankungen erhalten je nach Schweregrad 1 bis 6 Punkte.⁷⁷ Je höher der Score ist, desto höher wird das Mortalitätsrisiko eingestuft.⁷⁸

Mit einem Punkt werden Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, cerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, chronische Lungenerkrankungen, Kollagenosen, Ulkuskrankheit, leichte Lebererkrankungen und Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) bewertet.

Mit je zwei Punkten werden Hemiplegie, mäßig schwere und schwere Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus mit Endorganschäden, Tumorerkrankungen, Leukämie und Lymphome bewertet.

Mit drei Punkten werden mäßig schwere und schwere Lebererkrankungen und mit je sechs Punkten werden metastasierte solide Tumoren sowie AIDS gewertet.

Tabelle 1: Charlson-Komorbiditäts-Index modifiziert nach Charlson et al. (1987)⁷⁷

Erkrankung	Punkte
Myokardinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
Cerebrovaskuläre Erkrankung	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkerkrankung	1
Leichte Lebererkrankung	1
Diabetes Mellitus ohne Endorganschäden	1
Hemiplegie	2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes Mellitus mit Endorganschäden	2
Tumorerkrankung	2
Leukämie	2
Lymphom	2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	3
Metastasierter solider Tumor	6
Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)	6

2.3.2. Meteorologische Daten

Die verwendeten meteorologischen Daten für jeden Tag aus dem Jahr 2012 wurden an der lokalen Wetterstation Tempelhof in Berlin, Deutschland gemessen und von der Internetseite des Deutschen Wetterdienstes zur Verfügung gestellt.

Die Wetterstation Tempelhof hat die Stationsnummer 10384 und befindet sich 48 Meter über dem Meeresspiegel auf 52,47° N, 13,4° E.⁷⁹

Die Daten beinhalten:

- Maximale Temperatur (T_{\max})
- Minimale Temperatur (T_{\min})
- Durchschnittstemperatur (T_{mean})
- Relative Luftfeuchtigkeit (%)

- Luftdruck (hPa)

Mit diesen Daten wurde zusätzlich die Temperaturdifferenz errechnet:

- $\Delta T (T_{\max} - T_{\min})$

Tage mit einer Durchschnittstemperatur von $T_{\text{mean}} > 21^{\circ}\text{C}$ plus fünf lag days (die fünf folgenden Tage auf einen Tag mit $T_{\text{mean}} > 21^{\circ}\text{C}$) wurden in dieser Studie als „Tage mit Hitzestress“, Tage mit einer $T_{\text{mean}} \geq 16 - \leq 20^{\circ}\text{C}$ als „Tage mit Wohlfühltemperatur“ und Tage mit einer $T_{\text{mean}} < -5^{\circ}\text{C}$ als „Tage mit Kältestress“ definiert.

Die Einteilung erfolgte in Anlehnung an Scherer et al. 2014, die an Tagen mit Wohlfühltemperatur die geringste Mortalitätsrate im Raum Berlin feststellen konnten. Der Höhepunkt von Krankenhauseinweisungen während einer Hitzewelle kann um bis zu sechs Tage verzögert auftreten. Die aussagekräftigsten Ergebnisse zeigten sich bei Scherer et al. 2014 bei einer $T_{\text{mean}} > 21^{\circ}\text{C}$ plus fünf lag days.⁶⁸

Bei der Einteilung der Jahreszeiten wurden die meteorologischen Jahreszeiten, die nach Kalendermonaten eingeteilt werden und jeweils drei komplette Monate umfassen, herangezogen.

- Frühling: 1. März - 31. Mai
- Sommer: 1. Juni - 31. August
- Herbst: 1. September – 30. November
- Winter: 1. Dezember - 28./29. Februar

2.4. Datenmanagement

Die Datenerhebung und -verarbeitung wurde unter Einhaltung des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes durchgeführt. Jeder eingeschlossene Patient wurde anonymisiert. Jeder Patient bekam nach Reihenfolge der Bearbeitung eine zufällige vierstellige Nummer zwischen 0001 – 1000, so dass eine Zuordnung der Daten nur noch anonym erfolgen kann. Personenbezogene Daten liegen nur im Sekretariat von Prof. Dr. Wulf Pankow, Klinik für Infektiologie und Pneumologie des KNK vor.

Die primäre Dateneingabe erfolgte in Microsoft Excel 2012. Zur statistischen Datenauswertung wurde die Excel-Datei in die Statistiksoftware SPSS (Version 23 SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und Prism GraphPad (Version 7.0 für Mac OS X) importiert.

2.4.1. Statistische Auswertung

Es wurde eine deskriptive Statistik mit Mittelwert und Standardabweichung sowie eine Häufigkeitsauswertung für die erhobenen Messwerte erstellt. Die Daten wurden mittels D'Agostino-Pearson-Test auf Normalverteilung getestet. Für den Vergleich von zwei kategorialen Gruppen wurde bei Normalverteilung der unabhängige T-Test und bei nicht vorhandener Normalverteilung der Mann Whitney Test angewandt. Zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde für kategoriale Variablen bei Normalverteilung die Varianzanalyse (oneway ANOVA) und bei nicht vorhandener Normalverteilung der Kruskal Wallis Test benutzt. Bei signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen wurde als Post hoc Test der Dunn's Multiple Comparison Test durchgeführt. Für den Vergleich nominaler Variablen wurde bei zwei zu vergleichenden Gruppen der exakte Fisher Test und bei mehr als zwei Gruppen der Chi-Quadrat Test verwendet.

Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika der gesamten Studienpopulation

Im Jahr 2012 gab es insgesamt 427 Patienten, die mit einer AECOPD in die Rettungsstelle des KFH gekommen sind und stationär aufgenommen wurden. Das mittlere Alter lag bei $71,4 \pm 11,4$ Jahren, 59,3% (n=253) waren männlich, 40,7% (n=174) weiblich. Die durchschnittliche stationäre Verweildauer betrug 11 ± 8 Tage. 46,9% (n=182) der Patienten wurden dem GOLD Stadium 4 zugeteilt, 33,8% (n=131) dem GOLD Stadium 3 und 19,3% (n=75) den GOLD Stadien 1 und 2. Die Anzahl der Raucher betrug 44,3% (n=149), die der ehemaligen Raucher 51,5% (n=172) und 4,5% (n=15) der Patienten gaben an, Nichtraucher zu sein. Die mittlere FEV₁ belief sich auf $39,5 \pm 16,9\%$ und der mittlere CCI lag bei $2,9 \pm 1,8$ Punkten.

3.2. Charakteristika der Studienpopulation innerhalb der vier Jahreszeiten

3.2.1. Anzahl der Aufnahmen

Im Jahr 2012 gab es im Frühling 120 (28,1%) AECOPD bedingte Aufnahmen. Im Sommer belief sich die Anzahl der Patienten, die aufgrund einer Exazerbation stationär aufgenommen werden mussten, auf 90 (21,1%), im Herbst auf 109 (25,5%) und im Winter auf 108 (25,3%). Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Aufnahmen über die verschiedenen Jahreszeiten ($p=0,520$, Kruskal Wallis Test).

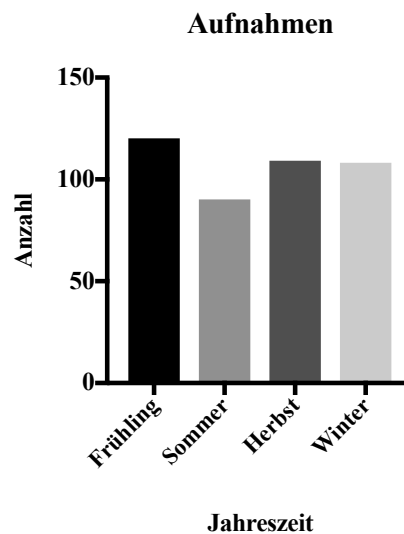


Abbildung 3: Anzahl der Aufnahmen nach Jahreszeit ($p=0,520$, Kruskal Wallis Test)

3.2.2. Geschlechterverteilung

Im Frühling wurden 61 (50,8%) Männer und 59 (49,2%) Frauen stationär aufgenommen. In den anderen Jahreszeiten waren es 54 (60,0%) Männer und 36 (40,0%) Frauen im Sommer, 72 (66,1%) Männer und 37 (33,9%) Frauen im Herbst und 66 (61,1%) Männer und 42 (38,9%) Frauen im Winter. Die Geschlechterverteilung über die Jahreszeiten war mit einem p-Wert von 0,123 (Chi-Quadrat Test) nicht signifikant unterschiedlich.

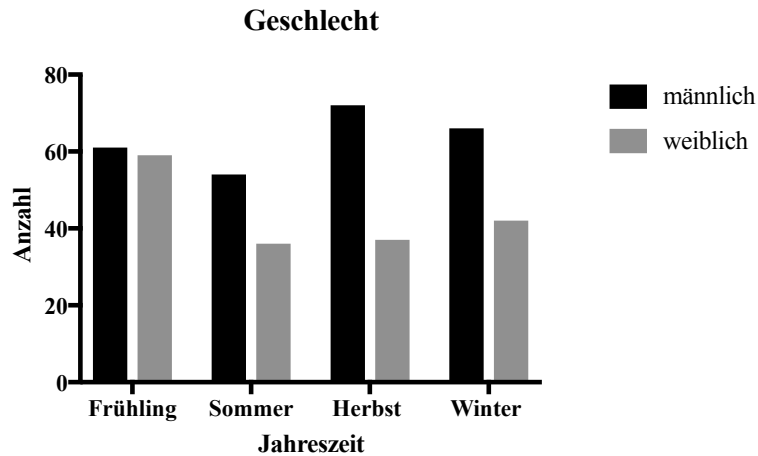


Abbildung 4: Geschlechterverteilung innerhalb der vier Jahreszeiten (p=0,123, Chi-Quadrat Test)

3.2.3. Altersverteilung

Die vorliegenden Daten zeigen, dass Patienten, die während der Sommermonate aufgenommen wurden, signifikant jünger waren (Durchschnittsalter $69,3 \pm 11,5$; $p=0,018$, Kruskal-Wallis Test). Im Frühling betrug das mittlere Alter $72,8 \pm 11,1$, welches diese Kohorte zur ältesten innerhalb der vier Jahreszeiten machte. Im Herbst belief sich das durchschnittliche Alter auf $70,9 \pm 9,9$ Jahre und im Winter auf $72,7 \pm 12,0$ Jahre.

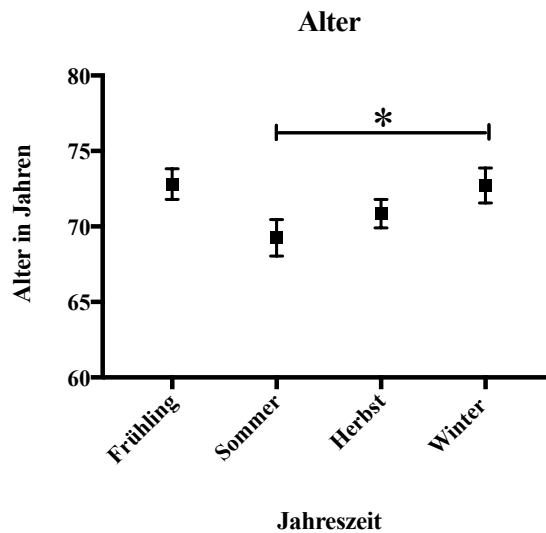


Abbildung 5: Alter innerhalb der vier Jahreszeiten dargestellt als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (SEM); Dunn's multiple comparison test: Sommer versus Winter p=0,040

3.2.4. Body-Mass-Index

Patienten, die in den Wintermonaten aufgenommen wurden, hatten den geringsten Body-Mass-Index (durchschnittlicher BMI $24,6 \pm 6,5 \text{ kg/m}^2$, $p=0,050$, Kruskal-Wallis Test). Im Frühling belief sich der mittlere BMI auf $27,6 \pm 8,0 \text{ kg/m}^2$, im Sommer auf $25,9 \pm 6,9 \text{ kg/m}^2$ und im Herbst auf $27,0 \pm 8,3 \text{ kg/m}^2$.

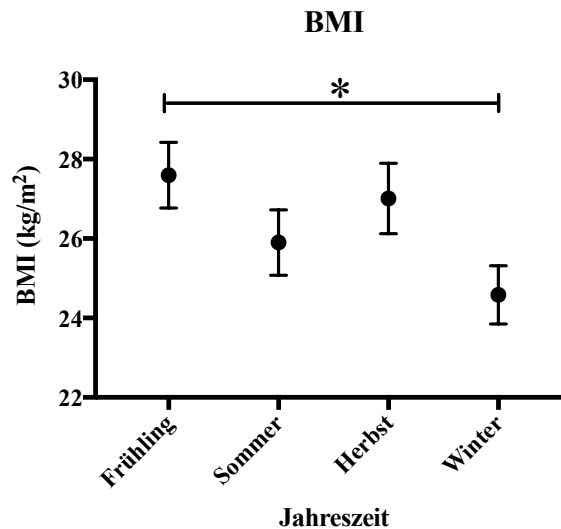


Abbildung 6: BMI innerhalb der vier Jahreszeiten dargestellt als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (SEM); Dunn's multiple comparison test: Frühling vs. Winter $p=0,042$

3.2.5. Raucherstatus und Packungsjahre

Die Verteilung von Rauchern, Ex-Rauchern und Nichtrauchern war zwischen den Jahreszeiten nicht unterschiedlich ($p=0,960$, Chi-Quadrat Test).

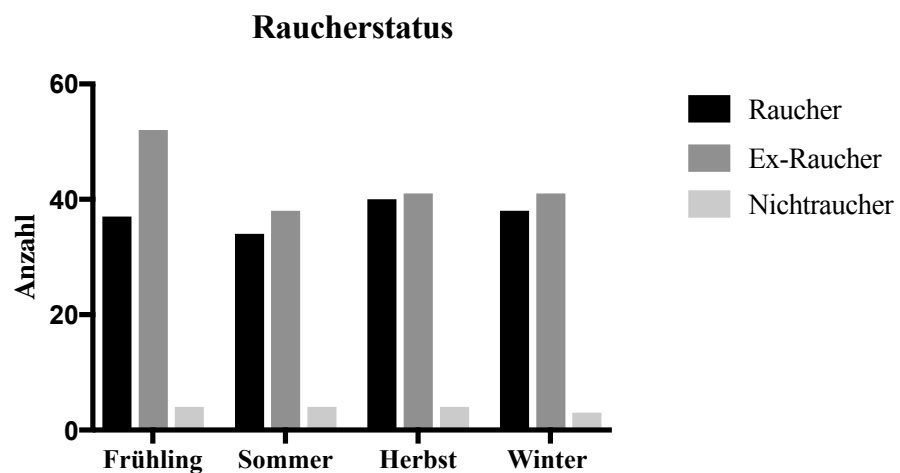


Abbildung 7: Raucherstatus innerhalb der vier Jahreszeiten ($p=0,960$, Chi-Quadrat Test)

Patienten, die sich im Herbst mit einer AECOPD vorstellten, hatten durchschnittlich $46,9 \pm 28,2$ Packungsjahre. Im Frühling betrug die mittlere Anzahl an Packungsjahren $43,4 \pm 27,4$, im Sommer $43,3 \pm 23,0$ und im Winter $42,2 \pm 28,5$. Mit einem p-Wert von 0,633 (Kruskal-Wallis Test) gab es keine signifikanten Unterschiede der Packungsjahre innerhalb der vier Jahreszeiten.

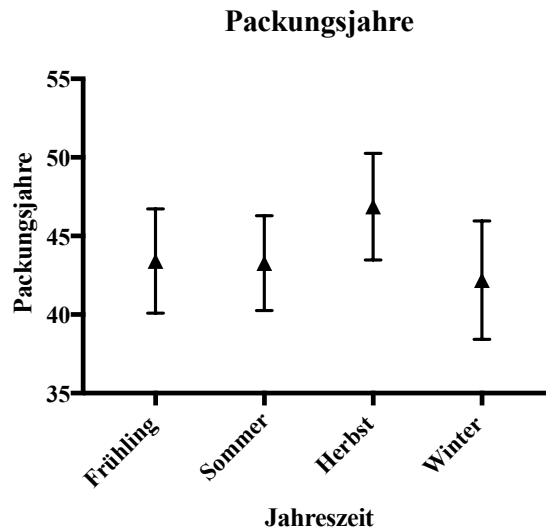


Abbildung 8: Packungsjahre innerhalb der vier Jahreszeiten dargestellt als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) ($p=0,633$, Kruskal-Wallis Test)

3.2.6. FEV₁

Die durchschnittliche FEV₁ der Patienten mit AECOPD betrug im Frühling $36,6 \pm 15,8\%$, im Sommer $37,4 \pm 19,7\%$, im Herbst $37,1 \pm 15,6\%$ und im Winter $37,2 \pm 16,3\%$ und unterschied sich nicht signifikant voneinander ($p=0,937$, Kruskal-Wallis Test).

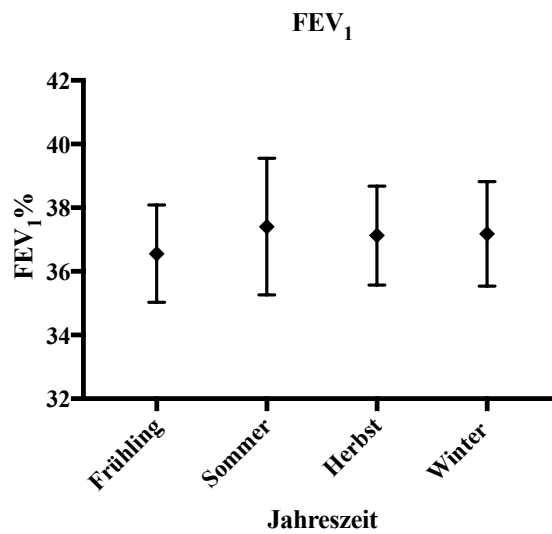


Abbildung 9: FEV₁ innerhalb der vier Jahreszeiten dargestellt als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) (p=0,937, Kruskal-Wallis Test)

3.2.7. GOLD Stadien

Innerhalb der vier Jahreszeiten gab es keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der GOLD Stadien (p=0,889, Chi-Quadrat Test).

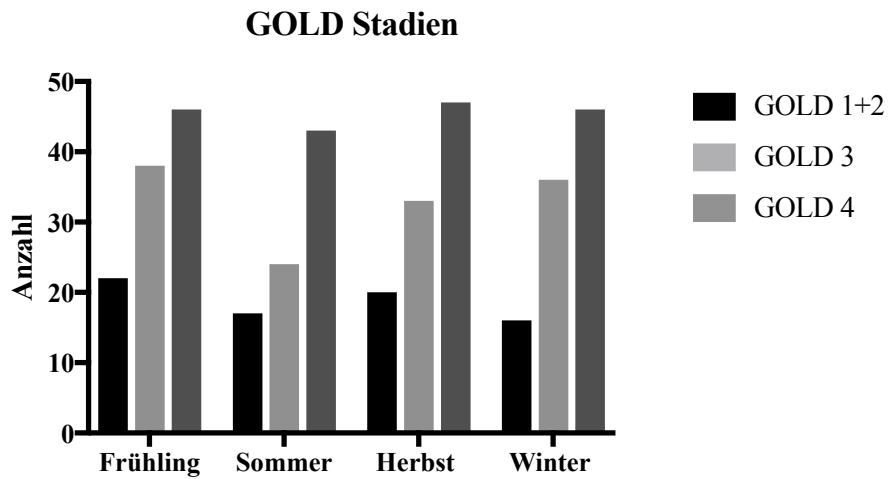


Abbildung 10: GOLD Stadien nach Jahreszeit (p=0,889, Chi-Quadrat Test)

3.2.8. Charlson-Komorbiditäts-Index

Der durchschnittliche CCI belief sich im Frühling auf $3,1 \pm 1,8$ Punkte, im Winter auf $2,8 \pm 1,7$ im Sommer auf $2,9 \pm 2,0$ und im Herbst auf $2,9 \pm 1,8$ Punkte. ($p=0,285$; Kruskal-Wallis Test).

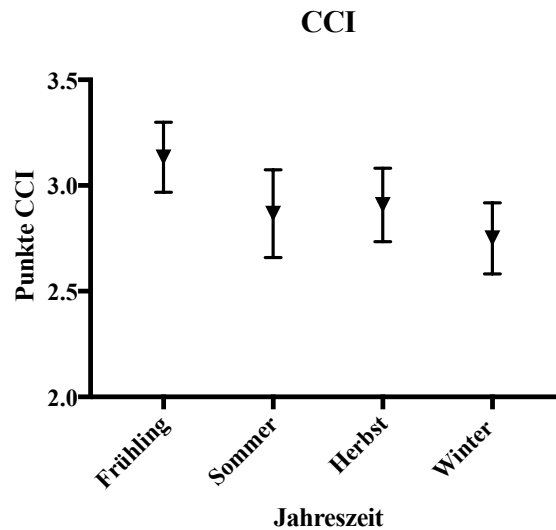


Abbildung 11: CCI innerhalb der vier Jahreszeiten dargestellt als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) ($p=0,285$, Kruskal-Wallis Test)

3.2.9. Aufenthaltsdauer

Die stationäre Aufenthaltsdauer von Patienten mit AECOPD lag im Herbst bei durchschnittlich $11,5 \pm 8,7$ Tagen, im Sommer bei $10,0 \pm 6,5$ Tagen, im Winter bei $10,3 \pm 8,1$ Tagen und im Frühling bei $11,0 \pm 7,8$ Tagen. ($p=0,587$, Kruskal-Wallis Test)

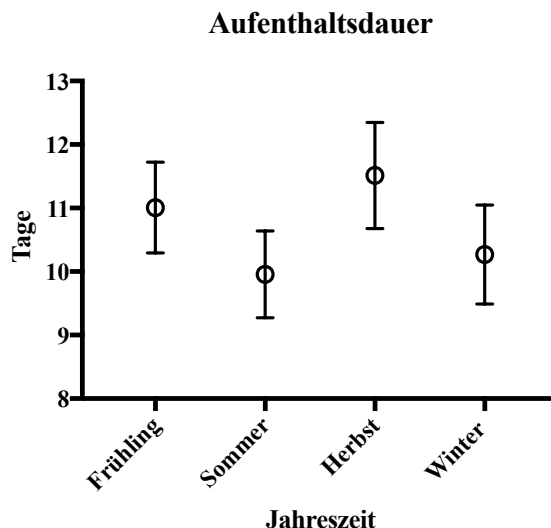


Abbildung 12: Aufenthaltsdauer innerhalb der vier Jahreszeiten dargestellt als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) ($p=0,587$, Kruskal-Wallis Test)

3.3. Zusammenfassung der Daten innerhalb der vier Jahreszeiten

Tabelle 2: Zusammenfassung der Patienten- und Klimadaten innerhalb der vier Jahreszeiten 2012

Gruppe	Frühling	Sommer	Herbst	Winter	Total	p-Wert
Aufnahmen (n)	120 (28,1%)	90 (21,1%)	109 (25,5%)	108 (25,3%)	427	0,520
Männlich	61 (50,8%)	54 (60%)	72 (66,1%)	66 (61,1%)	253 (59,3%)	0,123
Weiblich	59 (49,2%)	36 (40%)	37 (33,9%)	42 (38,9%)	174 (40,7%)	0,123
Alter (Jahre)	72,8±11,1	69,3±11,5	70,9±9,9	72,7±12	71,4±11,4	0,018*
BMI (kg/m²)	27,6±8	25,9±6,9	27,0±8,3	24,6±6,5	26,4±7,6	0,050*
Raucher	37 (39,8%)	34 (44,7%)	40 (47,1%)	38 (46,3%)	149 (44,3%)	0,960
Ex-Raucher	52 (55,9%)	38 (50%)	41 (48,2%)	41 (50%)	172 (51,2%)	0,960
Nichtraucher	4 (4,3%)	4 (5,3%)	4 (4,7%)	3 (3,7%)	15 (4,5%)	0,960
Packungsjahre	43,4±27,4	43,3±23	46,9±28,2	42,2±28,5	44,1±26,8	0,633
FEV₁ (%)	36,6±15,8	37,4±19,7	37,1±15,6	37,2±16,3	39,5±16,9	0,937
GOLD 1+2	22 (20,8%)	17 (20,3%)	20 (20%)	16 (16,3%)	75 (19,3%)	0,889
GOLD 3	38 (35,8%)	24 (28,6%)	33 (33%)	36 (36,7%)	131 (33,8%)	0,889
GOLD 4	46 (43,4%)	43 (51,2%)	47 (47%)	46 (46,9%)	182 (46,9%)	0,889
Mit LTOT	40 (71,4%)	24 (63,2%)	40 (58,8%)	36 (69,2%)	140 (65,1%)	0,454
Ohne LTOT	16 (28,6 %)	14 (36,8%)	28 (41,2%)	16 (30,8%)	75 (34,9%)	0,454
Charlson Index	3,1±1,8	2,9±2	2,9±1,8	2,8±1,7	2,9±1,8	0,285
KHK	31 (25,8%)	22 (24,4%)	25 (22,9%)	39 (36,1%)	117 (27,4%)	0,392
Aufenthaltsdauer	11,0±7,8	10,0±6,5	11,5±8,7	10,3±8,1	10,7±7,8	0,587
Aufnahmen/Tag	1,3±1,3	1,0±0,9	1,2±1,1	1,2±1,1	1,2±1,1	0,520
Ø Tmean (°C)	11,3±5,5	18,5±3,4	10,4±5,1	0,7±5,6	10,2±8,0	<0,001***
Ø Tmax(°C)	16,2±6,6	23,2±4,3	14,3±6,3	3,1±5,5	14,2±9,2	<0,001***
Ø Tmin(°C)	6,2±4,8	13,8±2,9	6,6±4,4	-2,0±6,2	6,2±7,3	<0,001***
ΔT (°C)	10,0±4,0	9,4±3,0	7,6±3,4	5,1±2,3	8,1±3,7	<0,001***
Luftdruck (hPa)	1009,9±9,9	1008,8±5,0	1007,9±7,7	1011,7±11,8	1009,6±9,1	0,155
Relative Luftfeuchtigkeit (%)	64,4±11,4	69,4±10,3	78,9±9,8	82,9±8,7	73,9±12,5	<0,001***

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (Prozent);

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; FEV₁, Einsekundenkapazität; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; CCI, Charlson-Komorbiditäts-Index; KHK, koronare Herzkrankheit; T_{mean}, Durchschnittstemperatur; T_{max}, maximale Temperatur; T_{min}, minimale Temperatur; ΔT, Tagestemperaturdifferenz; LTOT, Long Term Oxygen Therapy; hPA, Hectopascal

In Tabelle 2 werden die untersuchten Patientencharakteristika zusammengefasst. Signifikante Unterschiede ergaben sich bei Alter und BMI der Patienten über die verschiedenen Jahreszeiten. Patienten, die im Sommer aufgrund einer AECOPD aufgenommen werden mussten, waren signifikant jünger als jene in den anderen Jahreszeiten ($p=0,018$, Kruskal-Wallis Test). Im Winter hatten die Patienten den signifikant geringsten BMI im Vergleich zu Frühling, Sommer und Herbst ($p=0,050$, Kruskal-Wallis Test).

3.4. Charakteristika der Studienpopulation bei Temperaturextremen und bei Wohlfühltemperatur

3.4.1. Anzahl der Aufnahmen

Im Jahr 2012 wurden 18,0% (n=77) der Patienten mit AECOPD an Tagen mit Hitzestress aufgenommen, 5,6% (n=24) an Tagen mit Kältestress und 11,2% (n=48) an Tagen mit Wohlfühltemperatur. Zu beachten gilt hier, dass es im Jahr 2012 15 Tage mit $T_{\text{mean}} < -5^{\circ}\text{C}$ gab und 76 Tage mit einer Durchschnittstemperatur $T_{\text{mean}} > 21^{\circ}\text{C} + 5$ lag days, also Tage mit Hitzestress plus die fünf darauffolgenden Tage. Wohlfühltemperaturen mit $T_{\text{mean}} \geq 16 - \leq 20^{\circ}\text{C}$ herrschten an 42 Tagen. Bei Hitzestress gab es pro Tag durchschnittlich $1,1 \pm 0,9$ Aufnahmen pro Tag, bei Kältestress $1,0 \pm 1,0$ und bei Wohlfühltemperatur $1,0 \pm 1,1$. Die Anzahl der Aufnahmen pro Tag unterschied sich hier nicht signifikant ($p=0,336$, Kruskal-Wallis Test).

3.4.2. Altersverteilung

Patienten mit COPD, die unter dem Einfluss von Temperaturstress eine Exazerbation erlitten haben, waren im Durchschnitt $71,7 \pm 9,6$ Jahre alt. Bei Wohlfühltemperatur belief sich das mittlere Alter auf $71,2 \pm 11,3$ Jahre. Der Altersunterschied zeigte sich als statistisch nicht signifikant ($p=0,272$, ungepaarter T-Test). Ebenso nicht signifikant war der Altersunterschied bei Kältestress (durchschnittliches Alter: $70,7 \pm 11,2$) und Wohlfühltemperatur ($p=0,704$, ungepaarter T-Test).

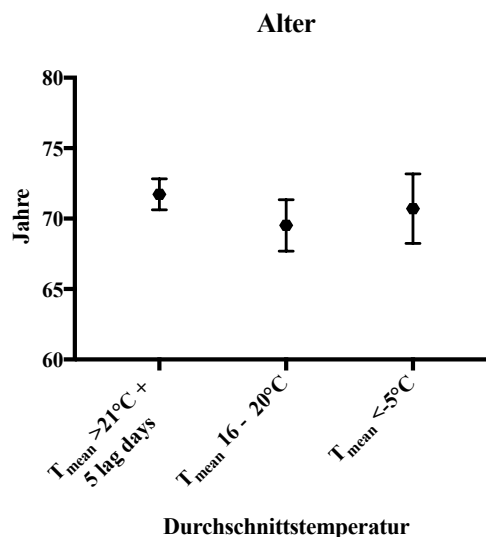


Abbildung 13: Altersverteilung bei Temperaturextremen und Wohlfühltemperatur dargestellt als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (SEM)

3.4.3. Body-Mass-Index

Abbildung 14 zeigt den BMI der Patienten, die unter Temperaturstress und Wohlfühltemperatur eine AECOPD erlitten haben. Der mittlere BMI bei Hitzestress belief sich auf $25,5 \pm 6,8 \text{ kg/m}^2$, bei Kältestress auf $24,8 \pm 7,0 \text{ kg/m}^2$ und bei Wohlfühltemperatur auf $28,2 \pm 8,9 \text{ kg/m}^2$. Weder zwischen den BMIs bei Hitzestress und Wohlfühltemperatur ($p=0,116$, Mann-Whitney Test), noch zwischen den BMIs bei Kältestress und Wohlfühltemperatur ($p=0,166$, Mann-Whitney Test) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied.

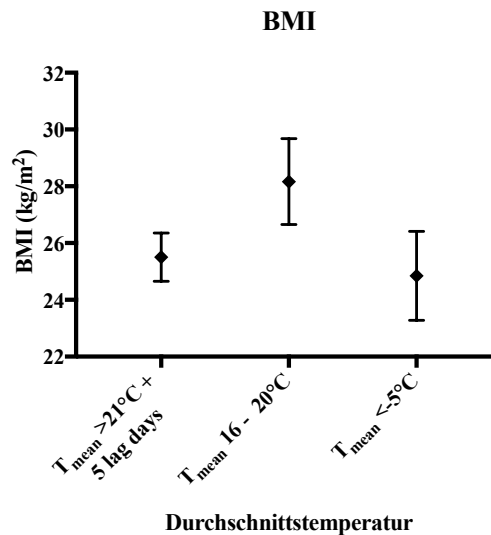


Abbildung 14: BMI bei Temperaturextremen und Wohlfühltemperatur dargestellt als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (SEM)

Tabelle 3: Vergleich der Patienten- und Klimadaten bei Hitzestress und Wohlfühltemperatur

Gruppe	T_{mean} >21°C + 5 lag days	T_{mean} ≥16 - ≤ 20°C	p-Wert
Aufnahmen (n)	77	48	
Männlich	51 (66,2%)	24 (50,0%)	0,0915
Weiblich	26 (33,8%)	24 (50,0%)	0,0915
Alter (Jahre)	71,7±9,6	71,2±11,3	0,2725
BMI (kg/m²)	25,5±6,8	28,2±8,9	0,1155
Raucher	31 (44,9%)	16 (42,1%)	0,2594
Ex-Raucher	36 (52,2%)	18 (47,4%)	0,2594
Nichtraucher	2 (2,9%)	4 (10,5%)	0,2594
Packungsjahre	43,0±21,3	45,3±27,3	0,9717
FEV₁ (%)	34,7±16,6	35,3±16,0	0,7059
GOLD 1+2	9 (12,7%)	8 (18,2%)	0,0871
GOLD 3	25 (35,2%)	12 (27,3%)	0,0871
GOLD 4	37 (52,1%)	24 (54,5%)	0,0871
Mit LTOT	20 (66,7%)	19 (59,4%)	0,6063
Ohne LTOT	10 (33,3 %)	13 (40,6%)	0,6063
CCI	3,3±2,1	2,9±1,5	0,5637
Aufenthaltsdauer	9,6±6,7	11,1±8,2	0,2128
Aufnahmen/Tag	1,1±0,9	1,0±1,1	0,0727
Ø Tmean (°C)	19,3±3,8	17,4±0,9	0,0026**
Ø Tmax (°C)	24,5±4,8	22,4±1,6	0,0083**
Ø Tmin (°C)	13,9±3,5	612,5±1,5	0,0199*
Δ T (°C)	10,6±3,6	9,9±2,5	0,2527
Luftdruck (hPa)	1009,5±5,4	1009,0±6,4	0,6153
Relative Luft- feuchtigkeit (%)	65,6±11,2	69,0±11,0	0,1159

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung oder in Anzahl (Prozent);

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; FEV₁, Einsekundenkapazität; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; CCI, Charlson-Komorbidity-Index; T_{mean}, Durchschnittstemperatur; T_{max}, maximale Temperatur; T_{min}, minimale Temperatur; ΔT, Tagestemperaturdifferenz; LTOT, Long Term Oxygen Therapy; hPA, Hectopascal

Tabelle 4: Vergleich der Patienten- und Klimaeigenschaften bei Kältestress und Wohlfühltemperatur

Gruppe	T _{mean} <-5°C	T _{mean} ≥16 - ≤ 20°C	p-Wert
Aufnahmen (n)	24	48	
Männlich	17 (70,8%)	24 (50,0%)	0,1304
Weiblich	7 (29,2%)	24 (50,0%)	0,1304
Alter (Jahre)	70,7±11,2	71,2±11,3	0,7042
BMI (kg/m²)	24,8±7,0	28,2±8,9	0,1656
Raucher	9 (42,9%)	16 (42,1%)	0,2913
Ex-Raucher	12 (57,1%)	18 (47,4%)	0,2913
Nichtraucher	0 (0,0%)	4 (10,5%)	0,2913
Packungsjahre	42,5±24,7	45,3±27,3	0,9646
FEV₁ (%)	35,3±15,8	35,3±16,0	0,9870
GOLD 1+2	2 (9,1%)	8 (18,2%)	0,5488
GOLD 3	8 (36,4%)	12 (27,3%)	0,5488
GOLD 4	12 (54,4%)	24 (54,5%)	0,5488
Mit LTOT	9 (69,2%)	19 (59,4%)	0,7366
Ohne LTOT	4 (30,8%)	13 (40,6%)	0,7366
CCI	2,6±2,6	2,9±1,5	0,1384
Aufenthaltsdauer	10,0±7,3	11,1±8,2	0,1835
Aufnahmen/Tag	1,6±1,3	1,0±1,1	0,3611
Ø T_{mean} (°C)	-8,8±2,5	17,4±0,9	<0,0001***
Ø T_{max} (°C)	-5,3±2,6	22,4±1,6	<0,0001***
Ø T_{min} (°C)	-13,1±2,9	612,5±1,5	<0,0001***
Δ T (°C)	7,8±1,8	9,9±2,5	0,0038**
Luftdruck (hPa)	1028,0±8,0	1009,0±6,4	<0,0001***
Relative Luftfeuchtigkeit (%)	75,2±9,4	69,0±11,0	0,0602

Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung oder in Anzahl (Prozent);

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; FEV₁, Einsekundenkapazität; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; CCI, Charlson-Komorbiditäts-Index; T_{mean}, Durchschnittstemperatur; T_{max}, maximale Temperatur; T_{min}, minimale Temperatur; ΔT, Tagestemperaturdifferenz; LTOT, Long Term Oxygen Therapy; hPA, Hectopascal

3.5. Meteorologische Daten im Jahr 2012

Die mittlere Tagesmaximaltemperatur im Jahr 2012 betrug $14,2 \pm 9,2^\circ\text{C}$ mit einem Maximum von $35,4^\circ\text{C}$ und die mittlere Minimaltemperatur $6,2 \pm 7,3^\circ\text{C}$ mit einem Minimum von $-19,6^\circ\text{C}$. Die Werte der Durchschnittstagestemperatur lagen zwischen $-14,8^\circ\text{C}$ und $26,7^\circ\text{C}$ mit einem Mittelwert von $10,2 \pm 8,0^\circ\text{C}$. (Tabelle 2, Abbildung 15)

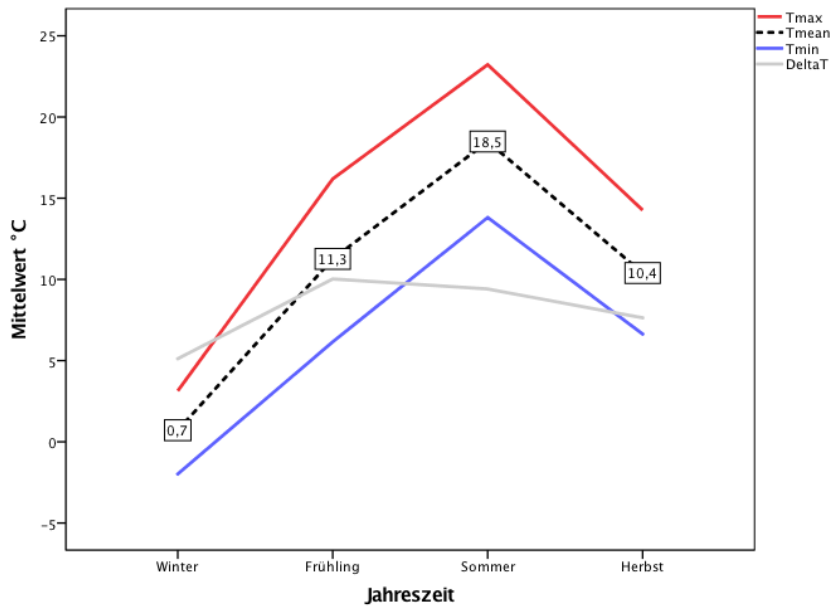


Abbildung 15: T_{\max} , T_{mean} , T_{\min} und ΔT nach Jahreszeit im Jahr 2012

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Identifikation und Definition unterschiedlicher Phänotypen von Patienten, die in Abhängigkeit von der Jahreszeit eine AECOPD erleiden. Neben der Jahreszeit als abhängigem Faktor wurde nach extremtemperaturassoziierten Phänotypen gesucht.

Diese retrospektive Analyse präsentiert die Daten von 427 Patienten, die im Jahr 2012 eine AECOPD erlitten haben und deswegen hospitalisiert werden mussten.

4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

4.1.1. Unterschiede zwischen den Jahreszeiten

- Im Jahr 2012 gab es zwischen den Jahreszeiten keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Aufnahmen ($p=0,520$, Kruskal-Wallis Test)
- Patienten, die während des Sommers aufgenommen wurden, waren signifikant am jüngsten (Durchschnittsalter $69,3\pm 11,5$; $p=0,018$, Kruskal-Wallis Test).
- Patienten, die in den Wintermonaten aufgenommen wurden, hatten den niedrigsten BMI (durchschnittlicher BMI $24,6\pm 6,5$ kg/m^2 ; $p=0,050$, Kruskal-Wallis Test) innerhalb der vier Jahreszeiten.
- Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer war über die vier Jahreszeiten konstant ($p=0,587$, Kruskal-Wallis Test).

4.1.2. Temperaturextreme und Wohlfühltemperatur

- Patienten, die unter Temperaturstress eine Exazerbation erlitten haben, waren im Durchschnitt $71,7\pm 9,6$ Jahre alt. Bei Wohlfühltemperatur belief sich das mittlere Alter auf $71,2\pm 11,3$ Jahre. Der Altersunterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant ($p=0,272$, ungepaarter T-Test). Ebenso nicht signifikant war der Altersunterschied zwischen Patienten mit einer Exazerbation bei Kältestress (durchschnittliches Alter: $70,7\pm 11,2$) und Wohlfühltemperatur ($p=0,704$, ungepaarter T-Test). Jedoch waren Patienten, die während der Sommermonate aufgenommen wurden, signifikant jünger (Durchschnittsalter $69,3\pm 11,5$; $p=0,018$, Kruskal-Wallis Test), als während der anderen Jahreszeiten.
- Der durchschnittliche BMI belief sich bei Patienten, die unter Kältestress eine AECOPD erlitten, auf $24,8\pm 7,0$ kg/m^2 , bei Wohlfühltemperatur auf $28,2\pm 8,9$ kg/m^2 ($p=0,166$, Mann-Whitney Test). Unter Hitzestress war der durchschnittliche BMI $25,5\pm 6,8$ kg/m^2

($p=0,116$, Mann-Whitney Test, verglichen mit dem durchschnittlichen BMI bei Wohlfühltemperatur).

4.2. Unterschiede zwischen den Jahreszeiten

Bisher gibt es wenig Literatur darüber, welche unterschiedlichen Charakteristika Patienten mit AECOPD innerhalb der vier Jahreszeiten aufweisen. Viele der Studien haben lediglich den Einfluss von Temperatur und Jahreszeit auf COPD-Exazerbationen untersucht. Diese Studie ist nach bestem Wissen die erste, die Patientencharakteristika untersucht, um jahreszeitabhängige Phänotypen, die vulnerabel für eine AECOPD sind, zu definieren.

Im Jahr 2012 gab es im KFH keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Anzahl der AECOPD-bedingten stationären Aufnahmen pro Tag innerhalb der vier Jahreszeiten ($p=0,520$ Kruskal-Wallis Test). Im Frühling waren es 120 (28,1%) Aufnahmen, gefolgt von 109 (25,5%) Aufnahmen im Herbst, im Winter 108 (25,3%) und im Sommer 90 (21,1%). Diese Ergebnisse widersprechen dem typischen, bisher bekannten saisonalen COPD-Exazerbationsmuster, wonach die meisten Exazerbationen während des Winters und die wenigsten im Sommer auftreten.^{21,29,30,35,80} In den beiden bisher größten durchgeführten Exazerbationsstudien, der globalen TORCH Studie und der POET-COPD Studie, wurde deutlich aufgezeigt, dass die meisten Patienten eine AECOPD im Winter erleiden. In der TORCH Studie wurde ein 71-80%iger Anstieg an Exazerbationen im Winter verzeichnet, in der POET-COPD Studie sogar ein Anstieg um 116%.³³ Diese großen Studien waren nicht auf Großstädte begrenzt, jedoch konnte dieses saisonale Muster ebenfalls in einer großen städtischen Studie, durchgeführt in Barcelona, Spanien im Jahr 2009, gezeigt werden. Die höchste Anzahl an AECOPD-bedingten Aufnahmen zeigte sich hier im Winter mit 3689 (37,6%) Aufnahmen, gefolgt vom Herbst mit 2353 (24%), Frühling mit 2328 (23,7%) und Sommer mit 1434 (14,6%) Aufnahmen.²⁸

Almagro et al. (2015) konnten darlegen, dass Patienten mit AECOPD im Sommer und Herbst signifikant jünger sind als in den anderen Jahreszeiten.²⁸ Mit einem Durchschnittsalter von $69,3 \pm 11,5$ Jahren im Sommer waren die Patienten in unserer Studie ebenfalls signifikant jünger als in den anderen drei Jahreszeiten ($p=0,018$, Kruskal-Wallis Test).

Kessler et al. (1999) fanden heraus, dass ein niedriger BMI mit einem stark erhöhten Risiko für Exazerbationen einhergeht.⁸¹ Patienten, die im Winter eine AECOPD erlitten, hatten in unserer Studie verglichen mit den anderen Jahreszeiten den niedrigsten BMI mit $24,6 \pm 6,5$ kg/m² ($p=0,050$, Kruskal-Wallis Test).

Dem gegenüber stehen Ergebnisse der POET-COPD Studie. Hier wurden als Patientencharakteristika Alter, BMI, Geschlecht, Raucherstatus und kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasst, die keinen Einfluss auf den Effekt der Jahreszeit hatten. Es wurden auch keine Unterschiede zwischen Patienten, die eine Exazerbation erlitten haben, und Patienten ohne Exazerbation gefunden.³²

Die mittlere stationäre Verweildauer innerhalb der vier Jahreszeiten unterschied sich in meiner Studie nicht signifikant voneinander (Herbst $11,5 \pm 8,7$ Tage, Sommer, $10,0 \pm 6,5$ Tage, Winter $10,3 \pm 8,1$ Tage, Frühling $11,0 \pm 7,8$ Tage, $p=0,587$, Kruskal-Wallis Test). In der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) deutscher Krankenhäuser aus dem Jahr 2013, belief sich die Verweildauer von Patienten mit Hauptdiagnose J40-J47 (chronische Krankheiten der unteren Atemwege), im Alter von 55 bis 80 Jahren auf 8,0 bis 9,5 Tage.⁸²

In der Studie von Almagro et al. (2015), durchgeführt in Barcelona, Spanien belief sich die mittlere Verweildauer in allen Jahreszeiten auf ungefähr $6,5 \pm 6,0$ Tage.²⁸ Dies ist eine deutlich kürzere Verweildauer als in der hier vorliegenden Studie, dennoch ist sie über die vier Jahreszeiten ebenso konstant. Bei einer kürzeren Verweildauer könnte man darauf schließen, dass sich diese Patienten schneller von ihrer Exazerbation erholen haben, oder ihr physischer Zustand bei Aufnahme besser war, als jener von Patienten mit längerer Verweildauer. Burge et al. (2003) weisen jedoch darauf hin, dass die Länge eines Aufenthaltes nicht veranschaulicht, wie schwer eine Exazerbation war oder wie die körperlichen Ressourcen eines Menschen sind.⁸³ Kurze stationäre Aufenthalte können sogar mit einem schlechteren Genesungsergebnis assoziiert sein.⁸⁴

4.3. Unterschiede zwischen Hitze-, Kältestress und Wohlfühltemperatur

Bisher gibt es wenige Informationen darüber, welche Charakteristika Patienten mit COPD aufweisen, die eine Exazerbation unter Temperaturextremen haben. Viele der Studien haben lediglich den Einfluss von Kälte- und Hitzestress auf Morbidität und Mortalität untersucht.^{59,62,67,68,85} Diese Studie ist nach bestem Wissen die Erste, die Charakteristika von Patienten mit AECOPD bei Hitze-, Kältestress und Wohlfühltemperatur erhoben und verglichen hat.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass im Jahr 2012 18,0% ($n=77$) der Patienten mit AECOPD an Tagen mit Hitzestress aufgenommen wurden, 5,6% ($n=24$) an Tagen mit Kältestress und 11,2% ($n=48$) an Tagen mit Wohlfühltemperatur. Zu beachten gilt hier, dass es

im Jahr 2012 nur 15 Tage mit $T_{\text{mean}} < -5^{\circ}\text{C}$ gab und 76 Tage mit einer Durchschnittstemperatur $T_{\text{mean}} > 21^{\circ}\text{C} + 5$ lag days, also Tage mit Hitzestress plus die fünf darauffolgenden Tage. Wohlfühltemperaturen mit $T_{\text{mean}} \geq 16 - \leq 20^{\circ}\text{C}$ herrschten an 42 Tagen. Bei Hitzestress gab es pro Tag durchschnittlich $1,1 \pm 0,9$ Aufnahmen pro Tag, bei Kältestress $1,0 \pm 1,0$ und bei Wohlfühltemperatur $1,0 \pm 1,1$. Die Anzahl der Aufnahmen pro Tag unterschied sich nicht signifikant ($p=0,336$, Kruskal-Wallis Test).

Zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine ähnliche Studie, die Exazerbationen bei Hitze- und Kältestress verglichen hat. Es ist jedoch bekannt, dass die meisten Exazerbationen in der kalten Jahreszeit stattfinden und die wenigsten in den Sommermonaten.^{21,29,30,35,80}

Vor allem ältere Menschen leiden unter den Temperaturextremen und sind besonders vulnerabel.⁸⁶ Hohe Temperaturen, Hitzestress und Hitzewellen führen zu einer erhöhten Mortalität bei älteren Patienten.⁸⁷⁻⁹²

Unter Temperaturstress (Hitze- und Kältestress) waren die Patienten, die wegen einer AECOPD aufgenommen werden mussten, in dieser Studie im Durchschnitt etwa gleich alt wie Patienten, die ohne diesen Temperaturstress eine AECOPD erlitten. Der bisherige Stand der Wissenschaft ist, dass vor allem ältere Patienten (>65 Jahre) unter extremen Witterungsbedingungen leiden.^{38,86,92} Das durchschnittliche Alter COPD-Erkrankter liegt bereits bei über 70 Jahren¹⁸, sodass das generell hohe Alter dieses Kollektivs eine Begründung dafür sein könnte, warum sich ein Altersunterschied bei Exazerbationen unter verschiedenen Temperaturen nicht deutlich abzeichnet. Unter extremen Temperaturen müsste jedoch die Anzahl der stationären Aufnahmen dieser vulnerablen Gruppe steigen, was sich in meiner Studie nicht reproduzieren lies.

Innerhalb der Geschlechtergruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer erhöhten Vulnerabilität für eine AECOPD unter extremen Temperaturbedingungen für das eine oder andere Geschlecht. Dies liegt möglicherweise an der niedrigen Fallzahl bei Extremtemperaturen. Bei Hitzestress waren 66,2% der Patienten ($n=51$) männlich und 33,8% ($n=26$) weiblich ($p=0,092$, exakter Test nach Fischer), bei Kältestress 70,8% ($n=17$) männlich und 29,2% ($n=7$) weiblich ($p=0,130$, exakter Test nach Fischer). Prozentual überwiegt die Anzahl der Männer sowohl bei Hitze-, als auch Kältestress, jedoch ohne statistische Signifikanz. Eine Analyse der Jahre 1901 bis 2009 von Astrom et al. (2013) hinsichtlich der Auswirkungen von extremen Temperaturen auf die Mortalität konnte ebenfalls kein erhöhtes Risiko für eines der beiden Geschlechter feststellen.⁹³ Schifano et al. (2009) beobachteten, dass bei Patienten, die älter als 75 Jahre waren, vor allem Frauen eine erhöhte Mortalität unter Hitzestress hatten.⁹⁴ Eine

Studie, durchgeführt von Astrom et al. (2011) in Stockholm und Rom legte dar, dass schwedische Männer mit COPD vulnerabler für Hitzestress sind als schwedische Frauen, in Rom erwiesen sich die Ergebnisse jedoch konträr.⁵⁹

Bei den Patienten der vorliegenden Studie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied des BMI bei Temperaturstress oder Wohlfühltemperatur. Die Ursache dafür könnte eine zu geringe Fallzahl sein. Bei einer hier vorliegenden Fallzahl von 48 Patienten für den BMI bei Wohlfühltemperatur liegt die Power lediglich bei 31%, um einen Unterschied entdecken. Für eine Power von 80% hätten es hier 172 Patienten pro Gruppe sein müssen.

Der mittlere BMI von Patienten, die unter Kältestress eine AECOPD erlitten haben, lag bei $24,8 \pm 7,0 \text{ kg/m}^2$ und bei Wohlfühltemperatur bei $28,2 \pm 8,9 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,166$, Mann Whitney Test). Die Ergebnisse von Kessler et al. (1999) zeigen, dass ein niedriger BMI einen Risikofaktor für Exazerbationen darstellt.⁸¹ Jedoch wurde der Zusammenhang zwischen BMI, AECOPD und Temperaturstress bislang noch nicht in der Literatur beschrieben.

Hinsichtlich der FEV_1 gab es keine signifikanten Unterschiede bei Temperaturstress und Wohlfühltemperatur. Jehn et al. (2013) konnten darstellen, dass Patienten, die an Tagen mit Hitzestress eine AECOPD erleiden, eine niedrigere FEV_1 haben als Patienten, die an normaltemperierten Tagen eine Exazerbation haben.⁵¹ Donaldson et al. (1999) konnten, bei der Analyse von 76 Patienten mit COPD nachweisen, dass beim Abfall der Temperaturen ein Abfall der Lungenfunktion zu beobachten war.⁴¹

Der CCI zeigte sich bei Patienten, die an Hitzetagen aufgenommen wurden, mit einem Mittelwert von $3,3 \pm 2,1$ Punkten, bei Kältestress mit $2,6 \pm 2,6$ Punkten und bei Wohlfühltemperatur mit $2,9 \pm 1,5$ Punkten. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im CCI gefunden. Es ist bekannt, dass Patienten, die unter Hitzestress eine Exazerbation erleiden, einen höheren CCI haben. Dies wurde bereits von Jehn et al. (2013) beobachtet.⁵¹ Unabhängig vom Temperatureinfluss wurde an vielen Stellen beschrieben, dass Patienten mit mehreren Komorbiditäten vulnerabler für Exazerbationen sind.⁹⁵⁻¹⁰¹ Komorbiditäten, die von Westerik et al. (2017) mit einer häufigen Exazerbationsrate assoziiert werden konnten, waren Herzinsuffizienz, Blindheit oder Sehschwäche und Lungenkrebs. Im Gegensatz dazu war Diabetes mellitus mit einem geringeren Risiko verbunden. Chronische Bronchitis, Herzinsuffizienz und Depression waren die stärksten Prädiktoren für die Entwicklung einer neuen Exazerbation.⁹⁵ Negewo et al. (2015) konnten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit

folgende Komorbiditäten, die mit einer COPD assoziiert sind, feststellen: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenkrebs, Stoffwechselstörungen, Osteoporose, Angst und Depression, skelettale Dysfunktionen, Kachexie, Magen-Darm-Erkrankungen und andere Atemwegserkrankungen.⁹⁷

4.4. Unterschiede zwischen Sommer, Hitzestress und Wohlfühltemperatur

Bei den Ergebnissen fällt auf, dass das durchschnittliche Alter der Patienten, die bei Hitzestress oder bei Wohlfühltemperatur eine AECOPD erlitten haben, sich nicht unterscheidet (durchschnittliches Alter bei Hitzestress: $71,7 \pm 9,6$ und $71,2 \pm 11,3$ Jahre bei Wohlfühltemperatur, $p=0,273$, ungepaarter T-Test). Patienten mit einer AECOPD in der Jahreszeit Sommer waren verglichen mit den anderen Jahreszeiten jedoch am jüngsten, mit einem durchschnittlichen Alter von $69,3 \pm 11,5$ ($p=0,018$, Kruskal-Wallis Test). Nun stellt sich die Frage, warum kein Unterschied im Alter bei Exazerbationen unter Hitzestress und Wohlfühltemperatur zu finden ist. Naheliegender erscheint, dass die Durchschnittstemperatur nicht der entscheidende Einflussfaktor dafür ist, warum die Patienten der Sommerkohorte mit AECOPD jünger waren.

Ein möglicher Einflussfaktor könnte die Verunreinigung der Luft durch Schafstoffe sein. Besonders Ozon, Stickstoffdioxid, Feinstaub (PM10) und Kohlenmonoxid sind Belastungen für COPD-Patienten und führen gehäuft zum Aufsuchen von Notaufnahmen.¹⁰² Stieb et al. (2009) konnten zeigen, dass die Luftverschmutzungseffekte in Bezug auf Atemwegserkrankungen vor allem in der warmen Saison stärker sind.¹⁰³ Yang und Chen (2007) beschrieben, dass die Luftverschmutzung an warmen Tagen mit $T_{\text{mean}} > 20^\circ\text{C}$ einen größeren Einfluss auf die COPD hat, als an kalten Tagen mit $T_{\text{mean}} < 20^\circ\text{C}$.¹⁰⁴ Ob vor allem die jüngeren Patienten (<70 Jahre) unter den COPD-Erkrankten vulnerabler für eine verstärkte Schadstoffbelastung der Luft während warmer Sommertemperaturen sind, bleibt zum heutigen Zeitpunkt offen, da es nach meinem besten Wissen bisher noch keine Studie gab, die einen Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung, Alter und COPD-Exazerbation über die Jahreszeiten hinweg untersucht hat. Ein weiterer Einflussfaktor, warum die Patienten mit AECOPD der Sommerkohorte dieser Studie jünger waren, könnte der Aspekt der Allergien, insbesondere der Pollenallergien, sein. Patienten mit nachgewiesener Pollen-, Hausstaubmilben- oder Tierhaarallergie haben ein höheres Risiko für COPD-Exazerbationen.¹⁰⁵ Die höchste Pollenbelastung findet im Frühling und Sommer statt.¹⁰⁶ In einer Studie des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2013 konnte gezeigt werden, dass >70 jährige weniger häufig von Allergien betroffen sind als 18-69 jährige.¹⁰⁷

Des Weiteren kann auch ein Zusammenhang zwischen der oben beschriebenen Belastung der Luft mit Schadstoffen in Großstädten und der Entstehung, beziehungsweise Aggravation, von

Allergien aufgezeigt werden. Luftschadstoffe üben einen positiven Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Allergenen aus und können sogar auf Ebene der Sensibilisierungs- und Anfangsphase einer Allergie eingreifen.¹⁰⁸ Außerdem können höhere Temperaturen während der Sommermonate die Allergenfreisetzung aus Pollen verstärken.¹⁰⁹

Es wäre denkbar, dass der Einfluss von Allergenen in Kombination mit Luftschadstoffen während der Sommermonate jüngere (<70 Jahre) Patienten vulnerabler für Exazerbationen einer COPD macht. In dieser Studie gab es vier Patienten, die eine vermerkte Pollen- oder Hausstauballergie hatten, wovon drei im Sommer und einer im Frühling eine Exazerbation erlitten haben. Um diesen Zusammenhang zu belegen, sind weitere Studien mit höherer Fallzahl und besser dokumentierter Allergianamnese nötig.

4.5. Limitationen

Diese Studie weist einige Einschränkungen auf. Zum einen wurden die Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, retrospektiv anhand von ICD-10 Codes ausgewählt. Parameter, die fehlten, konnten aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht ergänzt werden.

Zum anderen wurde nur der Zeitraum eines Jahres untersucht. Der Sommer 2012 zeigte sich als ein eher milder Sommer mit im Vergleich zum Jahr 2006 niedriger Durchschnittstemperatur. Um die Power der Studie hinsichtlich der Phänotypisierung vulnerabler Patienten für jahreszeitenabhängige COPD-Exazerbationen zu erhöhen, sollten mehrere Jahre mit besonders heißen Sommern oder besonders kalten Wintern untersucht werden, um den Effekt der Temperaturextreme besser herausarbeiten zu können. Das Jahr 2016 war global gesehen das wärmste seit Beginn der offiziellen Messaufzeichnungen und würde sich daher besonders gut als Untersuchungszeitraum eignen.¹¹⁰ Außerdem würden Studien mit prospektivem Charakter die Qualität der Daten und die Vollständigkeit der zu erhebenden Parameter verbessern.

Des Weiteren liegt das Vivantes Klinikum im Friedrichshain im nordöstlichen Zentrum von Berlin. Die meteorologischen Daten wurden jedoch ungefähr 10 km entfernt in Berlin-Tempelhof ermittelt. Dementsprechend können die meteorologischen Bedingungen an den Wohnorten der eingeschlossenen Patienten im Vergleich zu jenen an der Messstation in Berlin-Tempelhof variieren.

Bei der Analyse der Patienten, die unter Extremtemperaturen eine AECOPD erlitten, war die Fallzahl zu klein, um einen signifikanten Unterschied zwischen den sozio-demographischen

Charakteristika zu finden. Beispielsweise bei der Geschlechterverteilung unter Kältestress lag die Power aufgrund der kleinen Gruppengröße von nur 7 Fällen bei 33%. Ähnlich verhält es sich bei der Untersuchung des BMI unter extremen Temperaturbedingungen.

In der Auswertung wurden keine Luftschadstoffwerte wie Ozon, Stickstoffdioxid, Feinstaub oder die Pollenbelastung berücksichtigt, was als weitere Einschränkung zu werten ist. Da diese aber eine Auswirkung auf Patienten mit COPD hinsichtlich Exazerbationen haben, empfehle ich die Miterhebung dieser Werte für kommende Studien.^{37,60}

4.6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sich AECOPD-Patienten in Alter und BMI zwischen den verschiedenen Jahreszeiten unterscheiden. Patienten, die im Sommer aufgrund einer AECOPD aufgenommen werden mussten, waren signifikant jünger als jene in den anderen Jahreszeiten ($p=0,018$, Kruskal-Wallis Test). Im Winter hatten die Patienten den signifikant geringsten BMI im Vergleich zu Frühling, Sommer und Herbst ($p=0,05$, Kruskal-Wallis Test).

Bei der Analyse der Patienten, die unter Temperaturstress eine Exazerbation erlitten haben, konnte ich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Phänotyp feststellen, was sich möglicherweise in der zu geringen Fallzahl und damit zu geringen Power der Studie begründet. Daher werden weitere prospektive Studien mit längerem Beobachtungszeitraum, heißeren Sommern und größeren Patientenkollektiven benötigt, um das Ziel der Erstellung von zu Exazerbationen neigenden COPD Phänotypen für die vier Jahreszeiten und unter Hitzebeziehungsweise Kältestress zu erreichen. Insbesondere für die Analyse unter extremen Temperaturbedingungen sollte ein Zeitraum von mindestens fünf Jahren einbezogen werden, um eine ausreichend große Fallzahl zu erhalten.

Das Gesundheitssystem wird in Zukunft immer häufiger mit den Auswirkungen von Extremtemperaturen konfrontiert werden. Deshalb sollten Patienten, aber auch Ärzte und Pflegepersonal, über eine vorhandene Vulnerabilität und deren Auswirkungen aufgeklärt werden. Anhand der gefundenen Charakteristika können vulnerable Patienten besser identifiziert werden. Diese gefährdeten Patientengruppen sollten lernen, wie sie sich vor Temperaturextremen schützen können.

Literaturverzeichnis

1. Vogelmeier C, Buhl R, Criée C, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2007;61:e1-e40.
2. Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. (Accessed February 24, 2017, at <http://goldcopd.org/>.)
3. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DMG, López Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agusti A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *European Respiratory Journal* 2017.
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine* 2006;3.
5. Germany: general health statistical profile 2012. (Accessed January 7th, 2016, at <http://www.who.int/gho/countries/deu.pdf?ua=1>.)
6. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS, Hohlfeld JM, Welte T. [The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 2008;133:2609-14.
7. The European Lung White Book: The economic burden of lung disease 2013. (Accessed February 27, 2017, at <http://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/>.)
8. Nowak D, Dietrich ES, Oberender P, Überla K, Reitberger U, Schlegel C, Albers F, Ruckdäschel S, Welsch R. Krankheitskosten von COPD in Deutschland. *Pneumologie* 2004;58:837-44.
9. Fischer J, Schnabel M, Sitter H. Rehabilitation von Patienten mit Chronisch Obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). *Pneumologie* 2007;61:233-48.
10. Polkey MI. Chronic obstructive pulmonary disease: aetiology, pathology, physiology and outcome. *Medicine* 2008;36:213-7.

11. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187:347-65.
12. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, Studnicka M, Bateman E, Anto JM, Burney P, Mannino DM, Buist SA. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752-63.
13. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:543-50.
14. Chitkara R, Hurst JR. Chronic obstructive pulmonary disease: aetiology, pathology, physiology and outcome. *Medicine* 2012;40:257-61.
15. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;164:1419-24.
16. Rohde G. Der Einfluss von Luftverschmutzung und Klimawandel auf Lungenerkrankungen. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2008;133:733-6.
17. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, Romieu I, Silverman EK, Balmes JR. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010;182:693-718.
18. Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln, 2017:350.
19. Ding B, DiBonaventura M, Karlsson N, Bergstrom G, Holmgren U. A cross-sectional assessment of the burden of COPD symptoms in the US and Europe using the National Health and Wellness Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:529-39.
20. Lange CG, Scheuerer B, Zabel P. Akute Exazerbation der COPD. *Der Internist* 2004;45:527-39.
21. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations .1: Epidemiology. *Thorax* 2006;61:164-8.

22. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet (London, England)* 2007;370:786-96.
23. Chenna PR, Mannino DM. Outcomes of severe COPD exacerbations requiring hospitalization. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2010;31:286-94.
24. Lim S, Lam DC, Muttalif AR, Yunus F, Wongtim S, Lan le TT, Shetty V, Chu R, Zheng J, Perng DW, de Guia T. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Asia-Pacific region: the EPIC Asia population-based survey. *Asia Pacific family medicine* 2015;14:4.
25. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, Yang IA. Acute exacerbation of COPD. *Respirology (Carlton, Vic)* 2016;21:1152-65.
26. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbe F, Galvan L. Risk of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a primary care retrospective cohort study. *BMC family practice* 2015;16:173.
27. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, Bakke P, Agusti A, Anzueto A. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015;147:999-1007.
28. Almagro P, Hernandez C, Martinez-Cambor P, Tresserras R, Escarrabill J. Seasonality, ambient temperatures and hospitalizations for acute exacerbation of COPD: a population-based study in a metropolitan area. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:899-908.
29. Donaldson GC, Goldring JJ, Wedzicha JA. Influence of season on exacerbation characteristics in patients with COPD. *Chest* 2012;141:94-100.
30. Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TM, Perera WR, Wedzicha JA. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *The European respiratory journal* 2005;26:846-52.
31. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mülken M, Beeh KM. Die POET-COPD™-Studie (Prevention Of Exacerbations with Tiotropium): Studienkonzept und Baseline-Patientencharakteristika. *Pneumologie* 2010;64:P117.
32. Rabe KF, Fabbri LM, Vogelmeier C, Kogler H, Schmidt H, Beeh KM, Glaab T. Seasonal distribution of COPD exacerbations in the Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD trial. *Chest* 2013;143:711-9.
33. Donaldson GC, Wedzicha JA. The causes and consequences of seasonal variation in COPD exacerbations. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;9:1101-10.

34. Vestbo J. The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol. *The European respiratory journal* 2004;24:206-10.
35. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Jones PW, Vestbo J, Yates JC, Calverley PM. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *The European respiratory journal* 2012;39:38-45.
36. Barnett AG, Hajat S, Gasparrini A, Rocklov J. Cold and heat waves in the United States. *Environmental research* 2012;112:218-24.
37. Hansel NN, McCormack MC, Kim V. The Effects of Air Pollution and Temperature on COPD. *Copd* 2016;13:372-9.
38. Tseng CM, Chen YT, Ou SM, Hsiao YH, Li SY, Wang SJ, Yang AC, Chen TJ, Perng DW. The effect of cold temperature on increased exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study. *PloS one* 2013;8:e57066.
39. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, Maccallum P, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL, Wedzicha JA. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;164:1618-23.
40. Koskela HO, Koskela AK, Tukiaineu HO. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms. *Chest* 1996;110:632-6.
41. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal* 1999;13:844-9.
42. Monteiro A, Carvalho V, Gois J, Sousa C. Use of "Cold Spell" indices to quantify excess chronic obstructive pulmonary disease (COPD) morbidity during winter (November to March 2000-2007): case study in Porto. *Int J Biometeorol* 2013;57:857-70.
43. Williams R, Rankin N, Smith T, Galler D, Seakins P. Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa. *Critical care medicine* 1996;24:1920-9.
44. Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. The time course of weather-related deaths. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2001;12:662-7.
45. Curriero FC, Heiner KS, Samet JM, Zeger SL, Strug L, Patz JA. Temperature and mortality in 11 cities of the eastern United States. *American journal of epidemiology* 2002;155:80-7.

46. Huynen MM, Martens P, Schram D, Weijenberg MP, Kunst AE. The impact of heat waves and cold spells on mortality rates in the Dutch population. *Environmental health perspectives* 2001;109:463-70.
47. McGeehin MA, Mirabelli M. The potential impacts of climate variability and change on temperature-related morbidity and mortality in the United States. *Environmental health perspectives* 2001;109 Suppl 2:185-9.
48. De Sario M, Katsouyanni K, Michelozzi P. Climate change, extreme weather events, air pollution and respiratory health in Europe. *The European respiratory journal* 2013;42:826-43.
49. Michelozzi P, Accetta G, De Sario M, D'Ippoliti D, Marino C, Baccini M, Biggeri A, Anderson HR, Katsouyanni K, Ballester F, Bisanti L, Cadum E, Forsberg B, Forastiere F, Goodman PG, Hojs A, Kirchmayer U, Medina S, Paldy A, Schindler C, Sunyer J, Perucci CA. High temperature and hospitalizations for cardiovascular and respiratory causes in 12 European cities. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;179:383-9.
50. Heinsohn JB, Jehn M, Dostal V, Hanisch M, Schubert AJ, Pankow W, Witt C. High summer temperatures induce more admissions due to AECOPD in urban hospitals. *European Respiratory Journal* 2016;48.
51. Jehn M, Donaldson G, Kiran B, Liebers U, Mueller K, Scherer D, Endlicher W, Witt C. Tele-monitoring reduces exacerbation of COPD in the context of climate change--a randomized controlled trial. *Environmental health : a global access science source* 2013;12:99.
52. Lin S, Hsu WH, Van Zutphen AR, Saha S, Lubber G, Hwang SA. Excessive heat and respiratory hospitalizations in New York State: estimating current and future public health burden related to climate change. *Environmental health perspectives* 2012;120:1571-7.
53. Witt C, Schubert AJ, Jehn M, Holzgreve A, Liebers U, Endlicher W, Scherer D. The Effects of Climate Change on Patients With Chronic Lung Disease. A Systematic Literature Review. *Deutsches Arzteblatt international* 2015;112:878-83.
54. Kenny GP, Yardley J, Brown C, Sigal RJ, Jay O. Heat stress in older individuals and patients with common chronic diseases. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal* 2010;182:1053-60.

55. Wanka A, Arnberger A, Alex B, Eder R, Hutter HP, Wallner P. The challenges posed by climate change to successful ageing. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2014;47:468-74.
56. IPCC. Climate Change 2014: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change [Core Writing Team, R.K. Pachauri and L.A. Meyer (eds.)] IPCC, Geneva, Switzerland, 151 pp 2014.
57. Krämer A, Wörmann T, Jahn JH. Klimawandel und Gesundheit: Grundlagen und Herausforderungen für den Public Health-Sektor. In: Jahn JH, Krämer A, Wörmann T, eds. *Klimawandel und Gesundheit: Internationale, nationale und regionale Herausforderungen und Antworten*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013:1-21.
58. Kovats RS, Hajat S. Heat stress and public health: a critical review. *Annual review of public health* 2008;29:41-55.
59. Astrom DO, Forsberg B, Rocklov J. Heat wave impact on morbidity and mortality in the elderly population: a review of recent studies. *Maturitas* 2011;69:99-105.
60. Analitis A, Michelozzi P, D'Ippoliti D, De'Donato F, Menne B, Matthies F, Atkinson RW, Iniguez C, Basagana X, Schneider A, Lefranc A, Paldy A, Bisanti L, Katsouyanni K. Effects of heat waves on mortality: effect modification and confounding by air pollutants. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2014;25:15-22.
61. Jehn M, Gebhardt A, Liebers U, Kiran B, Scherer D, Endlicher W, Witt C. Heat stress is associated with reduced health status in pulmonary arterial hypertension: a prospective study cohort. *Lung* 2014;192:619-24.
62. Rossati A. Global Warming and Its Health Impact. *The international journal of occupational and environmental medicine* 2017;8:7-20.
63. acatech. *Anpassungsstrategien in der Klimapolitik*. 1 ed. Heidelberg Springer Vieweg; 2012.
64. Memon RA, Leung DY, Chunho L. A review on the generation, determination and mitigation of urban heat island. *Journal of environmental sciences (China)* 2008;20:120-8.
65. Ward K, Lauf S, Kleinschmit B, Endlicher W. Heat waves and urban heat islands in Europe: A review of relevant drivers. *The Science of the total environment* 2016;569-570:527-39.
66. Kim HH. Urban heat island. *International Journal of Remote Sensing* 1992;13:2319-36.

67. Schuster C, Burkart K, Lakes T. Heat mortality in Berlin – Spatial variability at the neighborhood scale. *Urban Climate* 2014;10, Part 1:134-47.
68. Scherer D, Fehrenbach U, Lakes T, Lauf S, Meier F, Schuster C. Quantification of heat-stress related mortality hazard, vulnerability and risk in Berlin, Germany. *DIE ERDE–Journal of the Geographical Society of Berlin* 2014;144:238-59.
69. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, Fabbri LM, Goldin JG, Jones PW, Macnee W, Make BJ, Rabe KF, Rennard SI, Sciurba FC, Silverman EK, Vestbo J, Washko GR, Wouters EF, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010;182:598-604.
70. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 2010;363:1128-38.
71. Monteiro A, Carvalho V, Oliveira T, Sousa C. Excess mortality and morbidity during the July 2006 heat wave in Porto, Portugal. *Int J Biometeorol* 2013;57:155-67.
72. Die größten Städte in Deutschland nach Einwohnerzahl zum 31. Dezember 2015. (Accessed February 22, 2017, at <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1353/umfrage/einwohnerzahlen-der-grossstaedte-deutschlands/>.)
73. Bevölkerungsstand 2015 Statistik Berlin Brandenburg. (Accessed February 22, 2017, at <https://www.statistik-berlin-brandenburg.de/BasisZeitreiheGrafik/Bas-Bevoelkerungsstand.asp?Ptyp=300&Sageb=12015&creg=BBB&anzwer=6>.)
74. Berliner Krankenhausverzeichnis. (Accessed April 11, 2017, at <http://www.berliner-krankenhausverzeichnis.de/>.)
75. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *Journal of clinical epidemiology* 2003;56:221-9.
76. Frenkel WJ, Jongerius EJ, Mandjes-van Uitert MJ, van Munster BC, de Rooij SE. Validation of the Charlson Comorbidity Index in Acutely Hospitalized Elderly Adults: A Prospective Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2014;62:342-6.
77. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* 1987;40:373-83.

78. Schneeweiss S, Maclure M. Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases. *International Journal of Epidemiology* 2000;29:891-8.
79. Deutscher Wetterdienst - Stationsverzeichnis. (Accessed February 22, 2017, at <https://www.dwd.de/DE/leistungen/klimadatenweltweit/stationsverzeichnis.html>.)
80. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, Vereá H, Murio C, Ros F, Vidal R. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004;59:387-95.
81. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;159:158-64.
82. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. Destatis, 2014. (Accessed November 27, 2017, at https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/FallpauschalenKrankenhaus2120640137004.pdf?__blob=publicationFile.)
83. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *European Respiratory Journal* 2003;21:46s-53s.
84. Sin DD, Tu JV. Are elderly patients with obstructive airway disease being prematurely discharged? *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161:1513-7.
85. Sheridan SC, Dolney TJ. Heat, mortality, and level of urbanization: measuring vulnerability across Ohio, USA. *Climate Research* 2003;24:255-65.
86. Zanobetti A, O'Neill MS, Gronlund CJ, Schwartz JD. Summer temperature variability and long-term survival among elderly people with chronic disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012;109:6608-13.
87. Johnson H, Kovats RS, McGregor G, Stedman J, Gibbs M, Walton H. The impact of the 2003 heat wave on daily mortality in England and Wales and the use of rapid weekly mortality estimates. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2005;10:168-71.
88. Michelozzi P, de Donato F, Bisanti L, Russo A, Cadum E, DeMaria M, D'Ovidio M, Costa G, Perucci CA. The impact of the summer 2003 heat waves on mortality in four Italian cities. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2005;10:161-5.

89. Fouillet A, Rey G, Laurent F, Pavillon G, Bellec S, Guihenneuc-Jouyaux C, Clavel J, Jouglu E, Hemon D. Excess mortality related to the August 2003 heat wave in France. *International archives of occupational and environmental health* 2006;80:16-24.
90. Stafoggia M, Forastiere F, Agostini D, Biggeri A, Bisanti L, Cadum E, Caranci N, de' Donato F, De Lisio S, De Maria M, Michelozzi P, Miglio R, Pandolfi P, Picciotto S, Rognoni M, Russo A, Scarnato C, Perucci CA. Vulnerability to heat-related mortality: a multicity, population-based, case-crossover analysis. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2006;17:315-23.
91. Vandentorren S, Bretin P, Zeghnoun A, Mandereau-Bruno L, Croisier A, Cochet C, Riberon J, Siberan I, Declercq B, Ledrans M. August 2003 heat wave in France: risk factors for death of elderly people living at home. *European journal of public health* 2006;16:583-91.
92. Conti S, Masocco M, Meli P, Minelli G, Palummeri E, Solimini R, Toccaceli V, Vichi M. General and specific mortality among the elderly during the 2003 heat wave in Genoa (Italy). *Environmental research* 2007;103:267-74.
93. Astrom DO, Forsberg B, Edvinsson S, Rocklöv J. Acute fatal effects of short-lasting extreme temperatures in Stockholm, Sweden: evidence across a century of change. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2013;24:820-9.
94. Schifano P, Cappai G, De Sario M, Michelozzi P, Marino C, Bargagli AM, Perucci CA. Susceptibility to heat wave-related mortality: a follow-up study of a cohort of elderly in Rome. *Environmental health : a global access science source* 2009;8:50.
95. Westerik JAM, Metting EI, van Boven JFM, Tiersma W, Kocks JWH, Schermer TR. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD. *Respiratory Research* 2017;18:31.
96. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2015;36:575-91.
97. Negewo NA, McDonald VM, Gibson PG. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory investigation* 2015;53:249-58.
98. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine* 2015;3:631-9.
99. Garcia-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, Garcia-Sagredo P, Morales L, Carmona M, de Tena-Davila MJ, Pascual M, Munoz A, Salvador CH, Monteagudo JL. Comorbidity in

- patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC family practice* 2013;14:11.
100. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, Soriano JB. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest* 2012;142:1126-33.
 101. Wijnhoven HA, Kriegsman DM, Hesselink AE, de Haan M, Schellevis FG. The influence of co-morbidity on health-related quality of life in asthma and COPD patients. *Respiratory medicine* 2003;97:468-75.
 102. Santus P, Russo A, Madonini E, Allegra L, Blasi F, Centanni S, Miadonna A, Schiraldi G, Amaducci S. How air pollution influences clinical management of respiratory diseases. A case-crossover study in Milan. *Respir Res* 2012;13:95.
 103. Stieb DM, Szyszkowicz M, Rowe BH, Leech JA. Air pollution and emergency department visits for cardiac and respiratory conditions: a multi-city time-series analysis. *Environmental health : a global access science source* 2009;8:25.
 104. Yang CY, Chen CJ. Air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in a subtropical city: Taipei, Taiwan. *Journal of toxicology and environmental health Part A* 2007;70:1214-9.
 105. Jamieson DB, Matsui EC, Belli A, McCormack MC, Peng E, Pierre-Louis S, Curtin-Brosnan J, Breyse PN, Diette GB, Hansel NN. Effects of Allergic Phenotype on Respiratory Symptoms and Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;188:187-92.
 106. Heppt M, Heppt W. Allergische Erkrankungen in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. In: Biedermann T, Heppt W, Renz H, Röcken M, eds. *Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016:367-83.
 107. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2013;56:698-706.
 108. Schober W, Behrendt H. Einfluss von Umweltfaktoren auf die Allergieentstehung. *HNO* 2008;56:752-8.
 109. Buters JT, Kasche A, Weichenmeier I, Schober W, Klaus S, Traidl-Hoffmann C, Menzel A, Huss-Marp J, Kramer U, Behrendt H. Year-to-year variation in release of Bet v 1 allergen from birch pollen: evidence for geographical differences between West and South Germany. *International archives of allergy and immunology* 2008;145:122-30.

110. NASA, NOAA Data Show 2016 Warmest Year on Record Globally. 2017. (Accessed March 27, 2017, at <https://www.nasa.gov/press-release/nasa-noaa-data-show-2016-warmest-year-on-record-globally>.)

Anhang

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Vanessa Dostal, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Phänotypisierung vulnerabler COPD-Patienten für ein erhöhtes temperaturabhängiges Exazerbationsrisiko – Vergleich der vier Jahreszeiten im innerstädtischen Bereich Berlins“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum, Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen Publikationen

Frau Vanessa Dostal hatte Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Witt C, Liebers U, Dostal V, Heinsohn JB, Hanisch M, Drozdek M, Schubert A, Scherer D. *More heat stress and air pollution for the lungs in view of climate change*. MMW Fortschritte der Medizin 2017;159:42-5.

Beitrag im Einzelnen:

Literaturrecherche und Verfassen von Teilen des Artikels

Frau Vanessa Dostal hatte Anteil an den folgenden Kongressbeiträgen:

Witt C, Dostal V, Jehn M, Hanisch M, Heinsohn JB, Liebers U, Schubert AJ, Scherer D, Pankow W. *COPD phenotype profiling in patients suffering from warm period exacerbations due to urban heat stress in Berlin, Germany in view of Climate Change*. American Thoracic Society (ATS) International Conference in Washington, DC, May 19 – 21, 2017

Beitrag im Einzelnen:

Erhebung der Primärdaten und deren Analyse, Verfassung und Einreichung des Abstracts sowie Erstellung des Posters

Heinsohn JB, Jehn M, Dostal V, Hanisch M, Schubert AJ, Pankow W, Witt C. *High summer temperatures induce more admissions due to AECOPD in urban hospitals*. European Respiratory Journal 2016; 48. European Respiratory Society, International Congress London 2016, September 3 – 9, 2016

Beitrag im Einzelnen:

Erstellung von Grafiken und Mithilfe bei der graphischen Gestaltung des Posters

Unterschrift, Datum und Stempel des
betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Zeitschriftenbeiträge:

Witt C, Liebers U, Dostal V, Heinsohn JB, Hanisch M, Drozdek M, Schubert A, Scherer D. ***More heat stress and air pollution for the lungs in view of climate change.*** MMW Fortschritte der Medizin 2017;159:42-5.

Kongressbeiträge:

Witt C, Dostal V, Jehn M, Hanisch M, Heinsohn JB, Liebers U, Schubert AJ, Scherer D, Pankow W. ***COPD phenotype profiling in patients suffering from warm period exacerbations due to urban heat stress in Berlin, Germany in view of Climate Change,*** American Thoracic Society (ATS) International Conference in Washington, DC, May 19 – 21, 2017

Heinsohn JB, Jehn M, Dostal V, Hanisch M, Schubert AJ, Pankow W, Witt C. ***High summer temperatures induce more admissions due to AECOPD in urban hospitals.*** European Respiratory Journal 2016;48, European Respiratory Society, International Congress London 2016, September 3 – 9, 2016

Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich während der Zeit der Erstellung der vorliegenden Arbeit unterstützt haben.

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Christian Witt, für die Überlassung des Themas und die langwährende Betreuung bedanken.

Herrn Prof. Dr. Dr. Alfred Holzgreve und Herrn Prof. Dr. Wulf Pankow aus dem Vivantes Klinikum Neukölln danke ich für die ausgesprochen gute Zusammenarbeit und die Bereitstellung der Patientendaten.

Den Damen und Herren des Krankenblattarchivs im Vivantes Klinikum im Friedrichshain danke ich für die Bereitstellung der Patientenakten und die Zurverfügungstellung eines Arbeitsplatzes.

Frau PD Dr. Melissa Jehn und Frau Dr. Christina Hoffmann gilt mein ganz besonderer Dank. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ihnen möchte ich für die fachliche Unterstützung, Beratung und die konstruktive Kritik, die mir zur Fertigstellung dieser Arbeit verholfen haben, danken.

Herrn Prof. Dr. Sebastian Bachmann danke ich für die Unterstützung und nötigen Hilfestellungen während der Verfassung dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Mitdoktoranden, Jana Bahati Heinsohn und Marc Hanisch für die immerwährende gegenseitige Unterstützung und die Verlässlichkeit.

Eine wichtige Stütze waren mir über die Jahre meine Freunde Alexandra, Anne und Bastian. Danke für die tolle Zeit während des Studiums und das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Darüber hinaus gebührt ein besonderer Dank meinen Eltern, die mich während des ganzen Studiums und der Verfassung dieser Arbeit unterstützt haben.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinem Freund bedanken, für seine emotionale Unterstützung, wissenschaftliche Expertise und unzähligen motivierenden Worte.