

1. Einleitung

1.1. Definition

Die COPD wird laut der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) und der Deutschen Atemwegsliga als eine progrediente Lungenerkrankung definiert, die durch eine nicht vollständig reversible Obstruktion der Atemwege gekennzeichnet ist (1). Das Krankheitsbild der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) umfasst dabei die chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem, welches als irreversible Erweiterung der Lufträume distal der Bronchioli terminales infolge Destruktion ihrer Wände definiert ist. Die chronisch obstruktive Bronchitis wird durch die Verengung der terminalen Luftwege gekennzeichnet. Eine chronische Bronchitis ist dann anzunehmen, wenn produktiver Husten an den meisten Tagen während mindestens drei aufeinanderfolgenden Monaten pro Jahr in zwei aufeinanderfolgenden Jahren besteht (1). Der rezidivierende Husten mit Auswurf wird durch eine übermäßige Schleimproduktion im Bronchialsystem verursacht, die nicht zwingend mit einer Atemwegsobstruktion assoziiert sein muss. In den meisten Fällen sind bei Patienten mit COPD alle drei pathologischen Veränderungen in unterschiedlicher Ausprägung zu verzeichnen.

Die fehlende beziehungsweise geringe Reversibilität der Atemwegsobstruktion ist ein wichtiges Merkmal zur Abgrenzung der COPD zum Asthma bronchiale.

Um die Prävention und das therapeutische Management für diese Erkrankung zu verbessern, wurde die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) des National Institutes of Health (NIH) initiiert.

Nach den GOLD- Leitlinien und den Leitlinien der DGP wird die COPD mit Hilfe der Lungenfunktionsdiagnostik in fünf Schweregrade eingeteilt (1, 2).

Tab.1.: Einteilung des COPD Schweregrades nach den GOLD- und DGP- Leitlinien

Schweregrad	Klinik	FEV ₁ %Soll	FEV ₁ / FVC
0	chronische Symptome (Husten, Sputum)	normale Lungenfunktion	normale Lungenfunktion
I	mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Sputum)	FEV ₁ ≥ 80%	< 70%
II	mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Sputum)	50% ≤ FEV ₁ < 80%	< 70%
III	mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Sputum)	30% ≤ FEV ₁ < 50%	< 70%
IV	respiratorische Insuffizienz, Cor pulmonale	FEV ₁ < 30% o. FEV ₁ < 50% mit chronisch respiratorischer Insuffizienz	< 70%

Die amerikanische (ATS) und europäische (ERS) Lungenfachgesellschaft nimmt in ihrem 2004 gemeinsam verabschiedeten Positionspapier zur COPD ebenfalls diese Einteilung vor (3).

1.2. Epidemiologie

Aufgrund der relativ schwierigen Definition sind präzise Zahlen über die Prävalenz der COPD relativ spärlich. Die Prävalenz in Mitteleuropa beträgt derzeit 6- 7,5 % (4).

Die COPD ist weltweit eine Volkskrankheit mit steigender Prävalenz, Morbidität und Mortalität. Im Jahre 2020 wird sie die dritthäufigste Todesursache und die fünfthäufigste Erkrankung darstellen (5, 6).

Die Gründe dafür sind unter anderem in der abnehmenden Mortalität anderer Krankheiten zu sehen. In den Industrieländern stehen dabei die kardiovaskulären Erkrankungen und in den Entwicklungsländern die Infektionskrankheiten im Vordergrund. Eine weitere wichtige Rolle spielt der ansteigende Zigarettenkonsum und die zunehmenden Luftverschmutzung in den Entwicklungsländern (7).

Mit Zunahme der Lebenserwartung ist ein weiterer Anstieg der COPD zu erwarten, da diese wie die meisten chronischen Krankheiten eine Assoziation zum Lebensalter aufweist. In den letzten Jahren wurde eine deutliche Verschiebung der COPD in jüngere Altersstufen und eine Zunahme in der weiblichen Bevölkerung beobachtet.

Die durch die COPD verursachten wirtschaftlichen Kosten sind erheblich. Die Ausgaben für Medikamente, Hausbesuche, häusliche Pflege und Krankenhausbehandlungen werden als direkte Kosten bezeichnet. Dem gegenüber stehen die durch Verlust von Arbeitstagen verursachten indirekten Kosten. 1993 betrugen die Gesamtaufwendungen der COPD in den Vereinigten Staaten 24 Milliarden US Dollar, wovon auf die direkten 14,7 Milliarden US Dollar und auf die indirekten Kosten 9,2 Milliarden US Dollar entfielen (8).

1.3. Risikofaktoren der COPD

Für die COPD sind verschiedene auslösende Faktoren bekannt. Sie werden in exogene und endogene Risikofaktoren unterteilt und können einzeln oder durch ihr Zusammenwirken das Auftreten einer COPD bedingen.

1.3.1. Exogene Risikofaktoren

1.3.1.1. Inhalatives Rauchen

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung ist das Zigarettenrauchen.

Gemessen am FEV₁ (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde) kommt es bei sogenannten empfänglichen Rauchern zu einem über der Norm liegenden Abfall der Lungenfunktion.

Dieser beträgt bei Nichtrauchern ab dem dritten Lebensjahrzehnt ungefähr 25-30 ml pro Jahr. Demgegenüber steht eine um 7 ml/ Jahr (9) bis 33 ml/Jahr (10) stärkere Verminderung der FEV₁ bei Rauchern.

In mehreren Studien wurde eine Dosis / Wirkungsbeziehung zwischen konsumierter Zigarettenmenge und Zunahme des FEV₁- Abfalls festgestellt. So treten Einschränkungen der Lungenfunktion nach einem Zigarettenkonsum von 20 / Tag über 20 Jahre bei 10-15 % der Raucher auf, während bei einem Konsum von 60 / Tag 50 % der Raucher betroffen sind (11). In diesem Zusammenhang ist bedeutend, dass ein langsames Fortschreiten des FEV₁-Abfalls auch nach Entwöhnung vom Rauchen zu messen ist. Werte, die denen von Nichtrauchern entsprechen würden, werden aber nur selten erreicht.

Es entwickeln nur 10- 20 % der Raucher eine lungenfunktionell relevante Atemwegobstruktion (12). Die Faktoren, die den empfänglichen und den unempfindlichen Raucher unterscheiden, sind noch nicht sicher definiert.

Die Mortalität der COPD ist bei Rauchern um das 7-fache höher als bei Nichtrauchern, und steigt bei einem Konsum von mehr als 25 Zigaretten pro Tag auf das 21-fache. Diese und weitere Folgen des Rauchens wurden von Doll et. al. in einer langjährigen Studie gezeigt. In diesem Follow up über 40 Jahre unter männlichen britischen Ärzten wurde ebenfalls demonstriert, dass das Inhalationsrauchen das relative Risiko an COPD zu versterben, um das 13- fache erhöht hat (13,14).

1.3.1.2. Passives Rauchen

Passiv eingeatmeter Tabakrauch enthält allgemein toxische und karzinogene Substanzen.

Signifikante Effekte durch Passivrauchen, vor allem durch das Auftreten von Husten, Auswurf und anderen chronischen respiratorischen Symptomen wurden in kürzlich veröffentlichten Studien gezeigt. Dass die Ausbildung einer COPD mit Passivrauchen assoziiert ist, konnte jedoch nur in einer geringen Anzahl der Studien belegt werden (15).

1.3.1.3. Berufsbedingte Noxen

Berufsbedingte inhalative Noxen sind der zweithäufigste Risikofaktor für die Ausbildung einer COPD.

Eine Kommission der American Thoracic Society hat eine Übersicht erstellt, die darlegt, dass das Risiko der Bevölkerung, durch Belastung am Arbeitsplatz an COPD zu erkranken, circa 15 % beträgt. Dabei spielen sowohl anorganische und organische Stäube als auch chemische Substanzen und Dämpfe eine Rolle. Die wichtigsten Substanzen sind mineralische Stäube, Getreidestäube, Schwermetalle, Isozyanate sowie Kadmium. Das höchste Risiko besteht für Arbeiter in der Textil-, Bau-, Holz und Papierindustrie sowie für Bergarbeiter.

Teilweise werden berufsbedingte Noxen als COPD - verursachend von der Berufsgenossenschaft anerkannt. Spielt der Zigarettenkonsum als begleitender zusätzlicher Risikofaktor eine Rolle, ist eine wissenschaftlich korrekte Differenzierung schwierig (16, 17).

1.3.1.4. Luftverschmutzung

Kohlendioxid, Kohlenmonoxid, Schwefeldioxid, Stickstoffdioxid und Ozon sind die wichtigsten humanpathogenen Emissionskomponenten. Sie entstehen überwiegend aus der Verbrennung fossiler Energieträger (18).

Der Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und dem für die COPD charakteristischen Abfall der Lungenfunktionsparameter wurde in einem Review der ATS von 1999 dargestellt (19).

Des Weiteren wurde in einer 1994 veröffentlichten Studie ein proportionaler Anstieg der Krankenhauseinweisungen aufgrund von Erkrankungen der Atmungsorgane festgestellt. Ein Anstieg der Schmutzpartikel in der Luft um $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ führt schätzungsweise zu einem 3,4%-igen Anstieg der Mortalität an respiratorischen Erkrankungen (20). Die in 12 großen europäischen Städten durchgeführte Air Pollution and Health (APHEA)- Studie bestätigte diese Ergebnisse (21).

Die Luftverschmutzung stellt somit einen weiteren bedeutenden Risikofaktor der COPD dar. Die alleinige Luftverschmutzung ist als Ursache für die Entwicklung einer COPD allerdings noch nicht hinreichend anerkannt.

1.3.1.5. Sozioökonomische Faktoren und Lebensstandard

Der sozioökonomische Status wird an vielen verschiedenen Indikatoren gemessen. Dazu zählen unter anderem Wohn- und Arbeitsbedingungen, Einkommen und Bildung. In der Copenhagen City Heart Studie wurde der Zusammenhang zwischen dem FEV₁ beziehungsweise FVC und den sozioökonomischen Faktoren Bildung und Einkommen an mehreren tausend Einwohnern Kopenhagens untersucht. Sie zeigt, dass die Indikationen für eine stationäre Krankenhausaufnahme aufgrund einer COPD bei Patienten mit dem niedrigsten sozialen Status dreifach höher waren als bei Patienten mit einer höheren sozialen Stufe (22). Dass ein niedriger sozioökonomischer Status ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Emphysems und chronischer Bronchitis ist, konnten Viegi und Rogot nachweisen (23, 24).

Wang zeigte in einer 2005 publizierten Studie, dass eine Verbesserung der sozialen Umgebung und eine regelmäßige hausärztliche Betreuung die Inanspruchnahme zum Beispiel der Notaufnahme aufgrund einer akuten Exazerbation der COPD reduzierte (25).

1.3.1.6. Ernährung

Derzeit wird der Einfluss der Ernährung auf Prognose, Morbidität und Mortalität der COPD intensiv diskutiert.

Die COPD geht einher mit systemischen Effekten, zum Beispiel der Kachexie. Die Kachexie bei COPD - Patienten ist multifaktoriell. Durch die gesteigerte Produktion von TNF- α in Entzündungszellen wird der Appetit reduziert und gleichzeitig der Ruheumsatz erhöht. Eine bestehende Gewichtsabnahme wird verstärkt (26).

Mehrere Studien belegen, dass ein niedriger Body Mass index (BMI) prädiktiv für eine erhöhte Mortalität bei COPD - Patienten ist. Im Vordergrund der Gewichtsabnahme steht dabei der Verlust von metabolisierendem und kontraktilen Gewebe. Die bereits reduzierte pulmonale Leistungsfähigkeit wird durch den Muskelabbau noch weiter reduziert. Die genannten Veränderungen führen zu einer katabol - anabolen Dysbalance, die als wesentliche Ursache der pulmonalen Kachexie anzusehen ist (27).

Ein weiterer Blickpunkt betrifft den Einfluss von verschiedenen Nahrungsbestandteilen beziehungsweise die Nahrungszusammensetzung. In einer Studie von Strachan et al. wurde gezeigt, dass Patienten eine durchschnittlich um 80 ml geringere FEV₁ hatten,

wenn sie insbesondere in den Wintermonaten weniger frisches Obst, also Vitamine, zu sich nahmen (28).

Shahar konnte nachweisen, daß ein hoher Bestandteil an Omega-3- Fettsäuren, den Hemmern des Arachidonsäuremetabolismus, in der Nahrung Schutz vor der Entwicklung einer COPD bei Rauchern bieten kann (29).

1.3.2. Endogene Faktoren

Als endogene Faktoren gelten Charakteristika der Patienten, die entweder erworben oder genetisch vorbestimmt sind und möglicherweise eine Rolle bei der Entwicklung der COPD spielen (2).

1.3.2.1. Geschlecht und Lebensalter

Neuere Studien haben festgestellt, dass Frauen entgegen früherer Ansichten ein höheres Risiko haben an COPD zu erkranken. In einer Studie von Gold et al. wurde gezeigt, dass der schädigende Einfluss des Rauchens auf die Lungenfunktion bei Frauen größer ist als bei Männern (30). Prescott et al. fand heraus, dass bei genormten Rauchgewohnheiten das Risiko einer Krankenhauseinweisung bei Frauen größer ist (31). Er bestätigte ebenfalls die Ergebnisse der Studie von Gold und Mitarbeitern.

In der Vergangenheit wurde ein größeres Risiko für Männer angenommen. Die Gründe wurden u.a. in einem höheren Tabakkonsum gesehen. Durch den steigenden Zigarettenkonsum bei Frauen, verschiebt sich das Verhältnis zuungunsten der Frauen. Insgesamt ist die COPD eher eine Erkrankung der zweiten Lebenshälfte.

1.3.2.2. Genetische Faktoren

Ein wichtiger Faktor und der einzige für den bisher ein Vererbungsschema nach Mendel bekannt ist, ist der Alpha-1- Proteinaseinhibitormangel (32). Dieser wird durch einen Defekt zweier Allele des Proteinaseinhibitors Alpha-1- Antitrypsin auf dem Chromosom 14q31.1 bedingt. Die schwerste Form des Lungenemphysems wird durch den homozygoten Phänotyp PiZZ verursacht. Eine Emphysembildung ist dabei sehr häufig, aber nicht zwangsläufig.

Wie bei der heterozygoten Form sind die auslösenden pulmonalen Noxen, insbesondere der Tabakrauch, entscheidend für den Beginn des Emphysems (33).

Mit der Entwicklung einer COPD wurden auch einige andere genetische Veränderungen in Zusammenhang gebracht, zum Beispiel bei Blutgruppengen und Alpha-2-Makroglobulin. Des Weiteren sind proinflammatorische Zytokine, wie zum Beispiel der Tumornekrosefaktor α (TNF- α), ein wichtiger genetischer Faktor bei der Genese der COPD. In einer taiwanesischen Bevölkerungsgruppe mit einem Polymorphismus der Promotorregion für das TNF- α -Gen ist ein 10-fach erhöhtes Risiko an COPD zu erkranken, bekannt. Dieser Polymorphismus führt zu einer vermehrten TNF- α Produktion (34).

1.3.2.3. Respiratorische Erkrankungen in der Kindheit und im Erwachsenenalter

Mehrere Studien weisen einen Zusammenhang zwischen respiratorischen Problemen der Kindheit und einer verminderten Lungenfunktion beziehungsweise der Symptommhäufigkeit im Erwachsenenalter nach. Bereits in der Schwangerschaft sind das Lungenwachstum und die damit verbundene Lungenfunktion von verschiedenen Faktoren abhängig.

So führen bekanntermaßen Alkohol und Zigarettenrauchen zu einem verminderten Geburtsgewicht und damit schlechteren Ausgangsbedingungen, auch hinsichtlich der Lungenfunktion. Das Risiko für die Entwicklung einer Lungenerkrankung ist erhöht (35, 36).

Xu zeigte in einer Studie von 1997, dass eine gesteigerte pulmonale Reagibilität in der Kindheit – unabhängig vom Zigarettenrauchen - positiv mit der Entwicklung respiratorischer Symptome im Erwachsenenalter assoziiert ist. (37). Eine eingeschränkte Lungenfunktion in frühen Lebensjahren muss nicht zwingend zu bleibenden Atemwegsbeschwerden führen, steigert jedoch das Risiko persistierender Limitationen der Lungenfunktion im Erwachsenenalter. Dieser Zusammenhang wurde von Boezen und Mitarbeitern für beide Geschlechter nachgewiesen (38).

1.4. Pathogenese der COPD

Die chronisch obstruktive Lungenkrankheit ist eine entzündliche Erkrankung mit progredientem Verlauf. Wie in histopathologischen Studien gezeigt wurde, betrifft die COPD vorwiegend die peripheren Atemwege (Bronchiolen) und das Lungenparenchym (39, 40, 41). Aktuelle Untersuchungen haben gezeigt, dass vor allem Atemwege mit einem Durchmesser kleiner als 2 µm betroffen sind.

Klinisch ist die COPD durch einen akzelerierten Abfall des FEV₁ charakterisiert.

Hogg quantifizierte in einer Studie die histologischen Veränderungen der kleinen Atemwege an Lungenresektaten von Patienten mit unterschiedlichen Stadien der COPD. Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der entzündlichen Obstruktion der peripheren Atemwege und der Progression des FEV₁ Abfalls gezeigt werden (42).

Drei wesentliche Pathomechanismen sind für die Atemwegobstruktion verantwortlich: Sie ist charakterisiert durch eine komplexe Kaskade, in der es zur Aktivierung verschiedener Entzündungszellpopulationen sowie der Freisetzung erkrankungsspezifischer Mediatoren kommt (43, 44, 45).

Durch die Aktivierung von Alveolarmakrophagen, verursacht durch Zigarettenrauch und andere Noxen, kommt es zum Beispiel zur Freisetzung von Interleukin-8 (IL-8) und Leukotrien B₄. IL-8 führt als selektiver chemotaktischer Mediator zur Infiltration mit neutrophilen Granulozyten. Im Rahmen der Entzündungsreaktion ist die Sekretion von Elastasen wie Serinprotease, Proteinase C, Kathepsinen und Matrix - Metallo-Proteinasen aus neutrophilen Granulozyten und CD8+ Lymphozyten gesteigert. Daraus resultiert ein Proteasen – Antiproteasen - Ungleichgewicht, das zu einem Abbau elastischer Fasern und vermehrter Mucussekretion führt (43). Es entsteht eine Instabilität der Bronchiolenwände, die in einem expiratorischen Kollaps mit belastungsabhängiger Überblähung und letztlich einem Lungenemphysem resultiert. Das Remodelling der kleinen Atemwege stellt einen weiteren Mechanismus der Obstruktion dar. Makrophagen, neutrophile Granulozyten, Lymphozyten und andere Entzündungszellen treten in Interaktion mit humoralen Mediatoren wie Zytokinen und Wachstumsfaktoren. Dieses Zusammenspiel ruft im Bereich der Bronchialwände eine Entzündungsreaktion hervor, die eine Fibrosierung und Dickenzunahme zur Folge hat.

Eine zusätzliche Obstruktion entsteht durch die Retention von entzündlichem Mucus in den Lumina der kleinen Atemwege (42, 46).

Aktuelle pathophysiologische Erkenntnisse belegen hinreichend den systemischen Charakter der COPD. Mehrere Studien haben gezeigt, dass COPD - Patienten erhöhte Serumspiegel von Entzündungsparametern wie IL-6, IL-8, TNF- α und C-reaktives Protein (CRP) aufweisen. Die systemische Entzündung ist insbesondere bedeutend für die Entstehung der Arteriosklerose und daraus resultierender koronarer Herzkrankheit, akuter kardialer Ischämien und zerebralem Insult (26).

In mehreren Studien wurde der Zusammenhang zwischen systemischer Entzündung und der Lungenfunktion untersucht. In einer Metaanalyse aus insgesamt 14 Studien wurde belegt, dass erhöhte Serumspiegel der Entzündungsparameter mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion einhergehen (26).

Eine weitere Systemmanifestation stellt die durch den systemischen Entzündungsprozess bedingte Ausbildung einer Anämie dar (47, 48). Die Leistungsfähigkeit der COPD - Patienten wird durch die Anämie deutlich herabgesetzt. Bisher durchgeführte Studien zeigen eine Prävalenz von circa 13 %. Osteoskeletale Störungen, zum Beispiel Osteoporose und muskuläre Dysfunktionen limitieren die körperliche Leistung zusätzlich (49).

Des Weiteren manifestiert sich die COPD über die Abnahme des Körpergewichts systemisch. Bei circa 50 % der Patienten mit schwerer und 10-15 % der Patienten mit leicht- bis mittelgradiger COPD ist ein Verlust von Körperzellmasse zu beobachten, der insbesondere metabolisierendes und kontraktiles Gewebe betrifft (50). Als Definition für Gewichtsverlust gilt eine Abnahme der Körpermasse um 10 % oder mehr als 5 % in den letzten sechs Monaten. Dieser Gewichtsverlust setzt die bereits reduzierte Leistungsfähigkeit weiter herab und führt zu pulmonaler Kachexie. Im ATS / ERS Positionspapier wird ein Body – Mass - Index (BMI) kleiner als 21 kg/m² als Grenzwert angesehen (3). Ein niedriger BMI stellt einen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität bei COPD - Patienten dar (51).

Die vermehrt im Serum zirkulierenden Entzündungsmediatoren reduzieren den Appetit. Zusätzlich wird der vorbestehende Gewichtsverlust durch einen erhöhten Ruheumsatz weiter verstärkt. Die pulmonale Kachexie ist demzufolge multifaktoriell bedingt. Durch den gesteigerten Energieverbrauch bei gleichzeitig reduzierter Nahrungsaufnahme entsteht eine katabol - anabole Dysbalance. Da die metabolischen Veränderungen größtenteils die Muskulatur und weniger das Fettgewebe betreffen, ist ein Teil der

COPD - Patienten dennoch übergewichtig (50, 52). Die Lungenfunktion reflektiert die genannten Systemmanifestationen nur unzureichend. Zukünftig sind demzufolge Parameter notwendig, die auch die systemischen Effekte mit einbeziehen. Celli publizierte 2004 den BODE - Index. In diesem mehrdimensionalen Punktesystem werden sowohl der BMI als auch der FEV₁-Wert, der 6 – Minuten - Gehstest und der Dyspnoegrad erfasst. Zur Schweregradeinteilung und zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos könnte der BODE- Index aufgrund seiner einfachen Anwendbarkeit zu einem hilfreichen und sinnvollen Instrument für die klinische Praxis werden (53).

1.4.1. Humorale und zelluläre Elemente der pulmonalen Abwehr

Die Lunge, die mit einer großen Oberfläche in Kontakt zur Umwelt steht, ist ständig Umwelttoxinen und pathogenen Mikroorganismen ausgesetzt. Um die Sterilität und die Funktionstüchtigkeit der Lunge zu erhalten, ist ein effektives Abwehrsystem nötig.

Diese Aufgabe erfüllt das Immunsystem mit Hilfe mechanischer, humoraler und zellulärer Elemente.

Der Hustenreflex, die mukoziliäre Clearance und die Atemwegssekretion stellen die initiale Barriere dar, die ein Vordringen in tiefere Abschnitte des Respirationstraktes verhindern. Werden diese ersten strukturellen Mechanismen durchbrochen, bilden Alveolarmakrophagen die erste immunologische Abwehr. Ihre Hauptaufgabe besteht in der intrazellulären Abtötung und Phagozytose der Mikroorganismen (54, 55). Des Weiteren haben sie aber auch die Fähigkeit Arachidonsäuremetabolite, wie Leukotrien B₄, chemotaktische Faktoren, zum Beispiel Interleukin-8, und andere Zytokine sowie Komplementfaktoren und andere proinflammatorische Mediatoren freizusetzen (56). Diese sind für die Auslösung, Verstärkung, Lokalisation und Regulation der Immunantwort von entscheidender Bedeutung.

Um eine effektive Abwehrreaktion zu gewährleisten, stehen all diese Mediatoren funktionell durch eine komplexe Vernetzung miteinander in Verbindung.

1.4.1.1. Zytokine

Zytokine sind physiologische extrazelluläre Signalproteine, die von vielen Körperzellen gebildet werden (57). Sie sind entscheidend für die Aktivierung und Differenzierung der Zellen der Immunantwort.

Die Zytokine spielen eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Interaktionen zwischen den einzelnen Zellen der Abwehrreaktion sowie der Regulation vieler ihrer Effektorfunktionen (58).

Verschiedene Zytokine haben dabei teilweise die gleichen bzw. synergistische Effekte. Physikalische Noxen, Immunkomplexe, Infektionserreger und andere endogene und exogene Entzündungsreize führen zu einer Steigerung der Zytokinsekretion. Durch Bindung an Membranrezeptoren erfolgt die Signalübertragung auf die Zielzellen.

Darüber wird die Entzündungsreaktion durch Induktion der Freisetzung und Expression weiterer Zytokine in Gang gesetzt. Es werden pro- und antiinflammatorische Zytokine unterschieden. Die Zytokine können über einen positiven Feedback-Mechanismus ihre eigene Produktion steigern, aber auch die Sekretion gegenregulatorischer Zytokine auslösen. Eine Dysbalance zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen ist wahrscheinlich die Ursache vieler chronisch - entzündlicher Erkrankungen, wie zum Beispiel der COPD (43).

Interleukin - 1 beta (IL-1 β)

Interleukin-1 β ist eine Unterform des IL-1. Es wird bei Entzündung oder Verletzung verstärkt von verschiedenen Zelltypen, vor allem Makrophagen und Monozyten, produziert. IL-1 β wurde zunächst als endogenes Pyrogen beschrieben, hat jedoch vielfältige weitere proinflammatorische Funktionen (59). Es stimuliert die Expression weiterer Zytokine mit proinflammatorischer Wirkung (zum Beispiel TNF- α , IFN- γ , IL-2 und IL-6) und induziert in der Leber die Bildung von Akute- Phase- Proteinen (60). Des Weiteren fördert es die Bildung von Immunglobulinen der B-Lymphozyten sowie die Proliferation und Differenzierung von Lymphozyten (61). Die Produktion von Prostaglandin E₂, Kollagenase und Phospholipase A₂ wird ebenso wie die vasodilatierender Substanzen durch IL-1 β induziert (58, 62).

Bei COPD - Patienten ist IL-1 β ein wichtiger Aktivator der Alveolarmakrophagen (43, 63). In einer Studie von Rusznak zeigten Bronchialepithelien von COPD - Patienten nach Stimulation mit Zigarettenrauch in vitro eine vermehrte Freisetzung von IL-1 β gegenüber Zellen gesunder Probanden (64). Pathophysiologisch scheint IL-1 β insbesondere in der Emphysebildung eine entscheidende Rolle zu spielen. Lucey beobachtete in einem Tiermodell eine deutliche Reduktion der Emphysebildung bei Knock-out-Mäusen mit einem IL-1 β -Rezeptordefizit (65). Bei COPD - Patienten wurden bisher jedoch keine erhöhten IL-1 - Spiegel beschrieben.

Granulozyten – Makrophagen – Colony - stimulierender Faktor (GM-CSF)

GM-CSF wird von einer Vielzahl verschiedener Zelltypen gebildet, zum Beispiel von aktivierten T-Zellen, Fibroblasten, Makrophagen und Endothelzellen (58). GM-CSF induziert wie auch andere Wachstumsfaktoren die Proliferation und Reifung verschiedener hämatopoetischer Zelllinien des Knochenmarks (58, 66).

In der Pathogenese der COPD ist GM-CSF entscheidend an Zellaktivierungs- und Zellakkumulationsvorgängen, insbesondere der neutrophilen Granulozyten beteiligt.

Während einer Exazerbation ist eine deutlich höhere GM-CSF - Konzentration in der BAL - Flüssigkeit nachweisbar (67).

In einer Studie von Culpitt zeigten Alveolarmakrophagen von COPD - Patienten interessanterweise keine Unterschiede in der spontanen und induzierten Sekretion von GM-CSF gegenüber Alveolarmakrophagen von Rauchern, während die Freisetzung anderer proinflammatorischer Zytokine wie IL-8 oder TNF- α jedoch erhöht war. Des Weiteren erscheint die GM-CSF- Sekretion, im Gegensatz zu anderen Zytokinen, durch Steroide supprimierbar (43, 68).

Interferon gamma (IFN- γ)

IFN- γ wird in erster Linie von aktivierten T-Lymphozyten, insbesondere von T_H1-Zellen produziert (69). Auch natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und Alveolarmakrophagen sind fähig IFN- γ zu produzieren (70). IFN- γ induziert die Expression von Klasse- II - Histokompatibilitätsmolekülen auf Epithel-, Endothel- und Bindegewebszellen und Monozyten, wodurch diese Zellen aktiv an der Antigenpräsentation beteiligt sind (58).

Makrophagen sind durch IFN- γ -Stimulation zur effizienteren intrazellulären Erregerabtötung durch vermehrte Antigenpräsentation fähig. T-Lymphozyten werden durch IFN- γ zur Expression von IL-2-Rezeptoren angeregt (71). Weiterhin bewirkt eine Kostimulation mit LPS eine deutlich höhere Produktion der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und TNF- α . Des Weiteren wirkt IFN- γ modulierend auf das Netzwerk der Zytokine, indem es die Freisetzung des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 hemmt (72, 73). In verschiedenen Untersuchungen wurde die Bedeutung des IFN- γ für eine effektive Erregerabwehr nachgewiesen (74, 75).

Im Sputum von COPD - Patienten finden sich vermehrt IFN- γ produzierende CD8+ Zellen (76). Ebenso wiesen Panzner und Di Stefano eine gesteigerte IFN- γ - Sekretion in Bronchialbiopsien von COPD - Patienten nach (77, 78).

IFN- γ ist als proinflammatorisches Zytokin demzufolge entscheidend an der Entzündungsreaktion der COPD beteiligt. Pathophysiologisch bedeutend könnte außerdem die Beteiligung an der Emphysembildung sein. In einem Rattenmodell von Wang resultierte eine Überexpression von IFN- γ in einem Emphysem (79). Eine vermehrte IFN- γ Freisetzung peripherer Blutmonozyten war in einer 1999 publizierten Studie von Majori an 20 COPD - Patienten gegenüber der gesunden Kontrollgruppe zu verzeichnen. Dies unterstützt die Sicht der COPD als Systemerkrankung (80).

Makrophagen - inflammatorisches Protein 1 alpha (MIP-1 α)

Chemokine werden nach der Anordnung der ersten beiden Cystein-Aminosäuren in C-C- oder C-X-C- Chemokine eingeteilt. Liegen diese direkt nebeneinander, so spricht man von C-C- Chemokinen. Sind sie durch eine weitere zwischen ihnen befindliche Aminosäure getrennt, gehören sie zu den C-X-C Chemokinen.

MIP-1 α zählt zu den Chemokinen der C-C- Untergruppe und wird von Makrophagen produziert. Es wirkt chemotaktisch auf Lymphozyten, neutrophile Granulozyten und Monozyten (43, 81, 82). Insbesondere über die vermehrte Infiltration mit neutrophilen Granulozyten ist MIP-1 α somit wesentlich an der Emphysementstehung und Entzündungsreaktion im Bereich der Bronchialwände mit daraus resultierender Obstruktion beteiligt. Die genannten Vorgänge stellen die entscheidenden Pathomechanismen der COPD dar (42, 46).

In der BAL - Flüssigkeit zeigte die MIP-1 α Konzentration jedoch keine Differenzen zwischen Rauchern mit oder ohne chronischer Bronchitis (83).

Interleukin 10 (IL-10)

IL-10 wird von T_H2-Zellen, CD8+-Zellen, aktivierten B-Lymphozyten, Makrophagen und Monozyten freigesetzt und exprimiert (84). Seine Freisetzung unterliegt im Sinne eines negativen Feed-back-Mechanismus einer Autoregulation (85). IL-10 wirkt antiinflammatorisch, indem es die Produktion proinflammatorischer Zytokine, zum Beispiel TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, MIP-1 α und GM-CSF sowie vieler weiterer entzündungsfördernder Zytokine, hemmt (84, 86, 87, 88, 89). In einer Studie von Cassatella wurde des Weiteren die Stimulation der Expression des IL-1-Rezeptorantagonisten (IL-1ra) durch IL-10 beschrieben (76).

Bronchialbiopsien von COPD - Patienten zeigen eine gesteigerte IL-10 Expression (77). Unsicher ist jedoch, ob Alveolarmakrophagen von COPD - Patienten eine reduzierte Produktion aufweisen und somit die chronische Entzündung unterhalten. Im Sputum von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung ist, ebenso wie in dem von Asthma-Patienten, eine erniedrigte Konzentration zu messen (90). Im Gegensatz dazu schien die IL-10- Produktion von Alveolarmakrophagen gesunder Raucher in einer Studie von Lim aus dem Jahr 2000 erhöht (91). IL-10 supprimiert die Freisetzung von MMP-9 aus Monozyten von COPD - Patienten und stimuliert zeitgleich die Freisetzung von TIMP-1, des stärksten Hemmers der MMP (92, 93).

IL-10 wirkt somit der Emphysementstehung entgegen, an der MMP in der Pathogenese der COPD beteiligt sind. Viele der antiinflammatorischen Effekte des IL-10 sind über die Inhibition von NF κ B, einem wichtigen Transkriptionsfaktor, vermittelt. (94). Daraus könnte sich zukünftig ein therapeutisches Potential des IL-10 entwickeln. Diese Vorgänge werden derzeit aktiv erforscht.

1.4.1.2. Alveolarmakrophagen

Alveolarmakrophagen entstehen aus Blutmonozyten. Diese wandern aus dem Kapillarsystem durch die Alveolenwand in die Lunge ein und differenzieren sich zu reifen Alveolarmakrophagen (95).

Makrophagen spielen eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der COPD und sind für viele der Pathomechanismen verantwortlich (96, 97).

Alveolarmakrophagen werden durch Zigarettenrauch und andere inhalative Noxen aktiviert. Die Aktivierung führt zu einer Sekretion von Elastasen wie MMP und Cathepsin. Über die Freisetzung chemotaktischer Zytokine kommt es außerdem zu einer verstärkten Infiltration mit Neutrophilen, die ihrerseits Elastasen freisetzen (63, 98). Alveolarmakrophagen sind somit entscheidend an der Entstehung des Lungenemphysems beteiligt. Die Mehrheit der von den Makrophagen induzierten proinflammatorischen Parameter wird über den Transkriptionsfaktor NF- κ B reguliert. Dieser weist bei Patienten mit COPD, insbesondere während einer Exazerbation, eine Aktivierung auf (99). Eine weitere Funktion der Makrophagen besteht in der Phagozytose von Bakterien (100).

Die Anzahl der Makrophagen ist sowohl im Lungenparenchym, in der BAL- Flüssigkeit als auch im Sputum von COPD - Patienten fünf- bis zehnfach höher (101).

Des Weiteren zeigte sich eine vermehrte Lokalisation im Bereich destrukturierter Alveolenwände bei Patienten mit Lungenemphysem (102, 103).

Ursächlich könnten der erhöhten Makrophagenzahl eine gesteigerte Proliferation, eine verlängerte Lebensdauer und eine verstärkte Rekrutierung von Monozyten aus dem Zirkulationssystem zugrunde liegen (104). Di Stefano beschrieb 1998 eine Korrelation zwischen der Makrophagenanzahl in den Atemwegen und dem Schweregrad der COPD (105).

Während die in vitro Freisetzung von IL-8, TNF- α und MMP-9 aus Makrophagen gesunder Probanden und asymptomatischer Raucher durch Glukokortikoide gehemmt werden konnte, zeigten sich diese ineffektiv bei Patienten mit COPD (68). Für die Steroidresistenz könnte eine verminderte Aktivität der Histon-Deacetylase (HDAC) verantwortlich sein. Diese reguliert via Glukokortikoidrezeptor die Transkription inflammatorischer Gene (106, 107).

1.4.1.3. Lymphozyten

Die Rolle der Lymphozyten in der Pathogenese der COPD ist noch nicht vollständig geklärt. Lymphozyten werden in B- und T- Lymphozyten eingeteilt, letztere wiederum in CD8+ und CD4+- Zellen. Sowohl im Lungenparenchym als auch in den zentralen und peripheren Atemwegen von COPD - Patienten findet sich eine erhöhte Anzahl von T-Lymphozyten, wobei die CD8+ im Vordergrund stehen (40, 101, 107). Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Lymphozytenzahl und dem Schweregrad der Atemwegsobstruktion (107).

Die Akkumulationsmechanismen der T-Lymphozyten können bisher nicht genau erklärt werden. Initial wurden chemotaktische Faktoren vermutet, wie sie durch Zigarettenrauch aktivierte Makrophagen freigesetzt werden (108). Da jedoch auch bei Nichtrauchern mit COPD eine vermehrte Anzahl CD8+- und auch CD4+ Zellen gefunden wurde, werden weitere Stimuli vermutet (80, 109).

So könnte über eine Antigenpräsentation durch HLA-1 eine chronische Stimulation des Immunsystems vorliegen. Die chronische bakterielle und virale Besiedlung der tiefen Atemwege von COPD - Patienten ist möglicherweise für diese Immunantwort verantwortlich. Cosio und Mitarbeiter vermuteten, dass durch Zigarettenrauch veränderte Atemwegsepithelien selbst ein Antigen darstellen, beziehungsweise die Freisetzung von Autoantigenen durch Proteasen (110).

CD8+ T-Lymphozyten verursachen durch Freisetzung von Perforinen und TNF- α eine Zytolyse und Apoptose von Alveolarepithelien (111). Somit sind sie wesentlich an den beschriebenen Pathomechanismen beteiligt. Takubo beschreibt in einer 2002 publizierten Studie über ein zigaretteninduziertes Emphysem bei Mäusen ein Vorherrschen von T-Lymphozyten, das in Relation zur Schwere des Emphysems steht (112).

1.5. Therapie der COPD

Die DGP- und GOLD- Leitlinien sehen eine Stadien-therapie der COPD vor (1,2). Die von den amerikanischen (ATS) und europäischen (ERS) Lungenfachgesellschaften in einem 2004 gemeinsam verabschiedeten Positionspapier empfohlene Pharmakotherapie der COPD ist an die GOLD - Leitlinien angelehnt, weist jedoch einen symptomorientierteren Therapieansatz auf (3).

An erster Stelle steht bei Vorhandensein von Symptomen nach der Sicherung der Diagnose COPD eine Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Bronchodilatoren, β_2 - Sympathomimetika und / oder Anticholinergika. Bei persistierenden Symptomen sollte die regelmäßige Gabe eines langwirksamen Bronchodilatators (β_2 -Agonisten, Anticholinergika) erfolgen. Als nächsten Schritt sieht die ATS/ERS - Leitlinie eine zusätzliche Therapie mit inhalativen Steroiden vor. Die Kombination der inhalativen Steroide ist sowohl mit Anticholinergika als auch mit langwirksamen β_2 - Agonisten möglich. Klinische Studien haben belegt, dass die Gabe eines Kombinationspräparates wirksamer ist als die Gabe der Einzelsubstanzen (113). Erst nach Ausschöpfen der Kombinationstherapie mit Inhalativa aus verschiedenen Substanzklassen wird eine zusätzliche Gabe von Theophyllin empfohlen. Im Positionspapier der ATS/ERS wird des Weiteren empfohlen, dass Patienten mit einer COPD Stadium III ($FEV_1 < 50\%$) und mindestens einer Exazerbation in den vergangenen 12 Monaten eine Kombinationstherapie aus inhalativen langwirksamen Bronchodilatoren und einem inhalativen Glukokortikoid erhalten sollten (3). In die Bewertung des Therapieerfolges sollten neben der Verbesserung der Lungenfunktion verschiedene andere Kriterien, wie die klinische Symptomatik, die körperliche

Belastbarkeit und Lebensqualität einfließen. Die Langzeittherapie mit inhalativen Steroiden wird derzeit teilweise noch kontrovers diskutiert.

Die ATS/ERS - Leitlinie hebt den Stellenwert multidisziplinärer Therapieansätze aus Pharmakotherapie, Patientenschulung und Physiotherapie hervor (3). Hinsichtlich der Sauerstofflangzeittherapie überwiegt die Normalisierung der Hypoxämie den Bedenken gegenüber einer möglichen Hyperkapnie. Ziel einer Sauerstofflangzeittherapie ist sowohl in Ruhe als auch unter Belastung die Aufrechterhaltung einer Sauerstoffsättigung über 90% mit Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten, der Belastbarkeit und des Überlebens. Ein weiterer wichtiger Ansatz in der ATS/ERS-Leitlinie ist die pulmonale Rehabilitation, die vor allem eine Verbesserung der Lebensqualität und der physischen Belastbarkeit bewirken soll. Sie zielt insbesondere auf Systemmanifestationen der COPD, wie Kachexie und muskuläre Dysfunktion. Die pulmonale Rehabilitation sollte individuell dem chronisch lungenkranken Patienten angepasst werden und wird definiert als ein multidisziplinäres Betreuungsprogramm, welches neben körperlichem Training und Ernährungstherapie auch gegebenenfalls notwendige psychosoziale Interventionsmaßnahmen enthalten sollte. Das Positionspapier thematisiert auch die Stellung chirurgischer Verfahren in der Therapie der COPD. Eine Möglichkeit besteht zum Beispiel in der Volumenreduktionstherapie. Die NETT- Studie hat jedoch gezeigt, dass nur eine Subgruppe von Patienten mit apikalem Emphysem und eingeschränkter Belastbarkeit davon profitiert (114).

Tritt eine Zunahme der Dyspnoe sowie des Hustens oder der Sputumproduktion abweichend von der normalen Variabilität auf, liegt eine akute Exazerbation vor. Diese stellt eine ernste Komplikation der COPD dar. Bis heute gibt es keinen Konsens über eine Schweregradeinteilung der Exazerbationen. Eine Klassifikation erfolgt nach Möglichkeit einer ambulanten beziehungsweise Notwendigkeit einer stationären, gegebenenfalls intensivmedizinischen, Therapie. Die Pharmakotherapie der Exazerbation basiert auf den gleichen Substanzen wie die der stabilen COPD. Die zusätzliche Gabe von oralen Glukortikoiden wird für alle Schweregrade über einen Zeitraum von 14 Tagen empfohlen. Zur Indikation für eine Antibiotikatherapie bezieht die ATS/ERS - Leitlinie keine eindeutige Stellung. Diesbezüglich besteht keine eindeutige Datenlage. Die Gabe eines Antibiotikums ist bei deutlicher Zunahme des Sputumvolumens mit gleichzeitiger purulenter Verfärbung zu erwägen. Bei der Auswahl der Substanz sollte die aktuelle lokale Resistenzlage berücksichtigt werden.

Brunton und Mitarbeiter empfehlen hingegen eine Antibiotikatherapie nur für ältere Patienten (>65 Jahre), die bei zugrundeliegender schwerer COPD ($FEV_1 < 50\%$) unter einer akuten Exazerbation leiden (115).

Die TORCH (Towards a Revolution in COPD Health)- Studie stellt die größte bisher durchgeführte COPD - Studie dar. Über einen Zeitraum von 3 Jahren wird bei über 6200 Patienten mit mittel- bis schwergradiger COPD in weltweit über 450 Zentren der Einfluss von inhalativen Glukokortikoiden und langwirksamen β 2-Agonisten allein und als Kombinationspräparat auf den Krankheitsverlauf und die Mortalität untersucht. Von den Ergebnissen der Studie, die Mitte des Jahres 2006 zur Verfügung stehen werden, erwartet man unter anderem auch neue Erkenntnisse zur Langzeittherapie mit inhalativen Glukokortikoiden (116).

Die bisherigen Erkenntnisse über die Pathogenese der COPD fordern, diese auch als Systemerkrankung zu werten und zu behandeln. Eine Studie von Sin gibt Hinweise darauf, dass inhalative Steroide auch einen hemmenden Effekt auf die systemische Entzündung haben (117). Die Gabe von Appetitstimulantien bzw. eine kontrollierte Ernährung in Zusammenhang mit Rehabilitationsverfahren zur Therapie der Kachexie stellt ebenso wie die Gabe von Eisen beziehungsweise Erythropoetin zur Anämiekorrektur einen neuen Therapieansatz dar (118). Selektive Phosphodiesterase-Inhibitoren stellen eine neue Therapieoption dar, da sie antiinflammatorisch wirken und dadurch in der Lage sind, Exazerbationen zu vermindern. Die Möglichkeiten der Hemmung von intrazellulären Signaltransduktionsfaktoren, der Antagonisierung von Adhäsionsmolekülen und der selektiven Blockade von Zytokinen ($TNF-\alpha$) oder Transkriptionsfaktoren ($NF\kappa B$) sind derzeit Gegenstand von Forschungsaktivitäten und stellen weitere Ansatzpunkte der Therapie dar (119). Derzeit besitzen sie noch keine klinische Relevanz.