

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Pneumologie
Ruhrlandklinik,
Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen

**Geschlechtsspezifische Prädiktoren der Mortalität bei Patienten mit chronisch
obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Catharina Wiefhoff, geb. Gösler
aus Wuppertal
2023

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/82725

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20241218-080750-2

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. H. Teschler
2. Gutachter: Frau Univ.-Prof. Dr. rer. nat. S. Moebus

Tag der mündlichen Prüfung: 25. September 2024

Diese Arbeit wurde am 14.02.2019 als Abstract zur Präsentation im wissenschaftlichen Programm auf dem Jahreskongress der European Respiratory Society (ERS) angemeldet und am 01.10.2019 im Rahmen einer Posterpräsentation in Madrid vorgestellt.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1	EINLEITUNG..... 6
1.1	Definition.....6
1.2	Klinik, Diagnose und Klassifikation6
1.3	Pathophysiologie8
1.4	Epidemiologie.....8
1.4.1	Prävalenz8
1.4.2	Mortalität9
1.4.3	Ökonomische und soziale Belastung.....9
1.5	Ursachen und Risikofaktoren10
1.5.1	Umweltfaktoren10
1.5.2	Prädisposition11
1.6	Geschlechtsspezifität11
1.7	Prädiktion der Mortalität12
2	FRAGESTELLUNGEN..... 14
2.1	Hauptzielgröße.....14
2.2	Nebenzielgrößen.....14
3	MATERIAL UND METHODEN..... 15
3.1	Studiendesign15
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....17
3.3	Ethikantrag18
3.4	Datenschutz18
3.5	Untersuchungsmethoden18
3.5.1	Anthropometrische Daten.....18
3.5.2	Lungenfunktionsprüfung: Spirometrie und Bodyplethysmographie.....18

3.5.3	6-Minuten-Gehtest (6MWT)	20
3.6	Statistische Methoden.....	20
4	ERGEBNISSE.....	22
4.1	Deskriptive Statistik und Subgruppenvergleiche	22
4.2	Überlebenszeitanalysen	27
4.2.1	Univariate Analyse	27
4.2.2	Multivariate Analyse	35
5	DISKUSSION	37
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	46
7	LITERATURVERZEICHNIS	47
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	67
9	TABELLENVERZEICHNIS.....	68
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	70
11	SUPPLEMENTÄRE DATEN	72
12	LEBENS LAUF	77

1 EINLEITUNG

Bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD; englisch: Chronic Obstructive Pulmonary Disease) handelt es sich um eine Volkskrankheit von globaler Relevanz (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc 2022). In der Todesursachenstatistik belegt diese Erkrankung aktuell, nach der koronaren Herzkrankheit und dem Apoplex, den dritten Rang und ist für 5,7 % der Todesfälle verantwortlich (Soriano et al. 2020). Dementsprechend existiert eine umfangreiche Anzahl von Übersichtsarbeiten über COPD (Christenson et al. 2022; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc 2022; National Institute for Health and Care Excellence 2019).

1.1 Definition

Die COPD ist eine chronische, in der Regel progredient verlaufende Atemwegs- und Lungenerkrankung, die durch eine nach Gabe von Bronchodilatoren nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist (Bundesärztekammer et al. 2021). Es handelt sich um eine heterogene Erkrankung, welche sich durch einen chronischen Verlauf mit den Symptomen Dyspnoe, Husten und vermehrter Sputumproduktion auszeichnet. Infolge von Bronchitis und Bronchiolitis sowie gegebenenfalls alveolärer Beteiligung mit der Entwicklung eines Emphysems kommt es zu einer anhaltenden, progressiven Atemwegsobstruktion (Bundesärztekammer et al. 2021; Celli et al. 2022; Christenson et al. 2022).

1.2 Klinik, Diagnose und Klassifikation

Bei COPD kann es zu zahlreichen Symptomen kommen. Leitsymptome sind (Belastungs-) Dyspnoe, chronischer, trockener oder produktiver Husten und Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Viele Patienten leiden unter akuten, periodischen Verschlechterungen der klinischen Symptome (Exazerbationen). Die Prognose wird durch diese negativ beeinflusst und die Situation bedarf einer spezifischen Behandlung. Häufig bestehen Komorbiditäten, welche die Symptome imitieren oder verstärken können (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc 2022). So liegt bei fast einem Drittel der Patienten mit Herzinsuffizienz auch eine COPD vor, was sich beschleunigend auf die organische Belastung und damit den Kräfteverlust dieser Patienten auswirkt. Die im

Jahr 2010 begonnene Beobachtungsstudie „COSYCONET“ (COPD and Systemic Consequences – Comorbidities Network) konnte bisher zeigen, dass nahezu ein Fünftel der COPD-Patienten an einer koronaren Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz leidet oder bereits einen Herzinfarkt erlitten hat (Karch et al. 2016).

Neben pulmonalen Symptomen und Komorbiditäten treten auch extrapulmonale Symptome auf. Hierzu gehören im fortgeschrittenen Stadium Gewichtsverlust, Leistungsabfall, Reduktion der Muskelmasse und der Knochendichte sowie Depression. Kumulativ besteht eine Einschränkung der Lebensqualität (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc 2022).

Die Diagnose einer COPD kann bei passender Klinik und synchroner, irreversibler Atemwegsobstruktion auch ohne eine passende Risikoanamnese gestellt werden. Die postbronchodilatorische Obstruktion wird spirometrisch gemessen und ist definiert als Tiffenau-Index (Verhältnis von forciertem expiratorischen Volumen in einer Sekunde zu forcierter Vitalkapazität; FEV1/FVC) $< 0,7$ (Bundesärztekammer et al. 2021; Celli et al. 2022; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc 2022).

Die Klassifikation nach der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) richtet sich nach dem Hauptparameter forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1). GOLD-Stadium I wird definiert als $FEV1 \geq 80\%$ des Sollwertes, GOLD-Stadium II als $< 80\%$ und $\geq 50\%$, GOLD-Stadium III als $< 50\%$ und $\geq 30\%$ sowie GOLD-Stadium IV als $FEV1 < 30\%$ des Sollwertes (vgl. Tabelle 13). Im GOLD Report 2023 wurde zusätzlich die vorbestehende, symptomorientierte Klassifikation überarbeitet. Patienten mit häufigen oder schweren Exazerbationen werden als Gruppe E klassifiziert. Die Gruppen A und B definieren sich durch maximal eine, nicht hospitalpflichtige Exazerbation im Jahr und unterscheiden sich über die Symptomlast (vgl. Tabelle 14) (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc 2022). Eine Beurteilung der Symptome unter Belastung wird von Oldenburger et al. mittels des 6-Minuten-Gehtests vorgeschlagen (Oldenburger et al. 2022).

Der Begriff PRISm (Preserved Ratio Impaired Spirometry) beschreibt – im Gegensatz zur COPD – eine Einschränkung der Lungenfunktion mit normalem Tiffenau-Index und isoliert reduziertem FEV1 (Wan et al. 2014). Treten lediglich respiratorische Symptome, strukturelle Veränderungen wie Emphysem oder funktionelle Veränderungen wie Air-

Trapping oder Überblähung ohne FEV1-Verlust und somit ohne Obstruktion auf, wird dies als Pre-COPD bezeichnet (Martinez et al. 2022). Sowohl Pre-COPD als auch PRISM weisen ein hohes Risiko auf, sich zum Vollbild einer COPD zu entwickeln (Celli et al. 2022; Wan et al. 2014).

1.3 Pathophysiologie

Die Grundlage der Erkrankung bildet vielfach eine chronische, oft auch bereits obstruktive Bronchitis (COB). Durch diese kommt es zu einer Atemwegsobstruktion mit oder ohne Überblähung. Zusätzlich geht die Erkrankung mit einem Lungenemphysem einher, welches zu einer Reduktion der Gasaustauschfläche führt (Bundesärztekammer et al. 2021). Eine Hypothese besagt, dass es durch ein Ungleichgewicht an Proteasen und deren Inhibitoren zum Emphysem kommt (Abboud, Vimalanathan 2008). Die COPD ist ein Sammelbegriff für die beiden zugrunde liegenden Entitäten, wobei die Folgen von COB und Emphysem in variablem Ausmaß vorliegen können (Bundesärztekammer et al. 2021).

Des Weiteren ist bei COPD eine chronische Inflammationsreaktion, welche durch Inhalationsnoxen ausgelöst wird, typisch (Barnes 2008). Eine gesteigerte Infektanfälligkeit entsteht durch eine gestörte Barrierefunktion des Endothels und eine verminderte mukoziliäre Clearance (Hogg et al. 2017).

1.4 Epidemiologie

Die große soziale und ökonomische Belastung von COPD wird vor dem Hintergrund, dass es sich bei der Erkrankung um eine der weltweit führenden Ursachen für Mortalität und Morbidität handelt, deutlich. Perspektivisch wird bei einer anhaltenden Exposition gegen Risikofaktoren und einer wachsenden Weltbevölkerung von einer zunehmenden Prävalenz und Krankheitsbelastung ausgegangen (Foreman et al. 2018; Mathers, Loncar 2006). Es kommt dabei zu regionalen Schwankungen sowie einer zunehmenden Bedeutung in Schwellen- und Entwicklungsländern (Soriano et al. 2020).

1.4.1 Prävalenz

Das Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)-Programm schätzte die globale, geschlechtsübergreifende Prävalenz von COPD auf 10,1 % (Buist et al. 2007). Weitere große Studien schließen sich diesem Befund an (Adeloye et al. 2015; Burney et al. 2021). Die Prävalenz wird bei Männern auf 11,8 % und bei Frauen auf 8,5 % geschätzt

(Lamprecht et al. 2011). Für die geschlechtsspezifische Prävalenz liegen jedoch uneinheitliche Daten vor. Es wird in den meisten Studien allerdings von einer höheren Prävalenz unter Männern ausgegangen. Aktuelle Studien zeigen aber eine Zunahme unter Frauen (Ntritsos et al. 2018; Raghavan, Jain 2016; Somayaji, Chalmers 2022). Es konnte eine erhöhte Prävalenz mit zunehmender Exposition gegen Tabakrauch und mit steigendem Alter nachgewiesen werden (Adeloye et al. 2015; Ntritsos et al. 2018).

Die exakte Prävalenz von COPD ist schwierig zu schätzen und weist eine weite Streuung im Vergleich von Studien untereinander auf. Es werden uneinheitliche Studiendesigns genutzt (Mathers, Loncar 2006; Soriano et al. 2020). Es ist zu beachten, dass epidemiologische Studien COPD über die Spirometrie definieren – und nicht über die Kombination aus Symptomen und Spirometrie (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc 2022; Halbert et al. 2006). Insbesondere bei milder Klinik und geringer lungenfunktioneller Einschränkung ist die Krankheit unterdiagnostiziert (Buist et al. 2007; Montserrat-Capdevila et al. 2021).

1.4.2 Mortalität

Die Erhebung der Mortalität unterliegt denselben Limitationen wie die der Prävalenz. Diese Ungenauigkeiten führen dazu, dass der Effekt der COPD unterschätzt wird (Buist et al. 2007; Ho et al. 2018). Trotzdem ist COPD einer der bedeutendsten Mortalitätsfaktoren weltweit. Sie belegt in der Todesursachenstatistik den dritten Rang (Somayaji, Chalmers 2022) und durch die Global Burden of Disease Study wurde eine Rate von 42 Tode durch COPD pro 100.000 Individuen im Jahr 2017 geschätzt (Soriano et al. 2020).

In den vergangenen Jahrzehnten wurde eine Zunahme der Mortalität beobachtet. Diese wurde insbesondere durch vermehrten Tabakkonsum, abnehmende Mortalität anderer Erkrankungen sowie der zunehmenden Lebenserwartung erklärt. In Prognosen wird von einer Fortsetzung dieser Entwicklung ausgegangen (Mathers, Loncar 2006; Soriano et al. 2020).

1.4.3 Ökonomische und soziale Belastung

Aufgrund der hohen Prävalenz und Mortalität ist COPD auch von großer sozialer und ökonomischer Bedeutung. In den Vereinigten Staaten von Amerika beliefen sich die Krankheitskosten im Jahr 2010 auf schätzungsweise 50 Milliarden US-Dollar, davon

20 Milliarden US-Dollar in Form indirekter Kosten (Guarascio et al. 2013). Letztere entstehen zum Teil durch Arbeitsunfähigkeit. Es besteht eine Assoziation zwischen Erkrankungsschwere und zunehmender Arbeitsunfähigkeit (Shin et al. 2018) sowie zu gesteigerten Gesundheitskosten (Stephenson et al. 2017).

Um die soziale Auswirkung einer Erkrankung zu messen nutzt die Global Burden of Disease Study die Maßeinheit der Disability-Adjusted Life Years (DALYs). Sie wird als Summe der verlorenen Lebensjahre durch vorzeitiges Versterben und der mit der Erkrankung gelebten Lebensjahre definiert. 2017 wurden 1068 DALYs pro 100.000 Individuen beobachtet (Soriano et al. 2020). Während 1990 die COPD noch den elften Rang in der Liste der Erkrankungen der meisten DALYs weltweit einnahm, belegte diese Erkrankung 2019 bereits den sechsten Rang (Vos et al. 2020).

1.5 Ursachen und Risikofaktoren

COPD wird durch eine Interaktion von individueller genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren ausgelöst. Sowohl Zeitpunkt als auch Dauer der Exposition haben Einfluss auf die Auftrittswahrscheinlichkeit. Diese Faktoren führen zu einer Schädigung der Lunge, einem vorzeitigen Alterungsprozess und/oder einer Veränderung im Entwicklungsprozess (Agusti, Faner 2020; Agustí et al. 2022).

1.5.1 Umweltfaktoren

Auch wenn eine Exposition gegen Tabakrauch schon lange nicht mehr als einziger Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD gilt, bleibt sie weiterhin der wesentlichste Umweltfaktor. Eine anhaltende Exposition führt zu einem schnelleren Abfall der Lungenfunktion und einer höheren Mortalität im Vergleich zu Nichtrauchern (Kohansal et al. 2009; Omori et al. 2005). Aktuell ist schätzungsweise die Hälfte aller globalen COPD-Fälle auf eine Tabakrauchexposition zurückzuführen (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc 2022). In Industriestaaten liegt der Prozentsatz bei bis zu 70 % (Yang et al. 2022). Auch Passivrauchen stellt einen Risikofaktor dar (Pando-Sandoval et al. 2022), ebenso wie eine pränatale Exposition in utero (Balte et al. 2016).

Darüber hinaus ist Luftverschmutzung, häuslich, außerhäuslich und als Arbeitsplatzexposition von maßgeblicher Bedeutung (Duan et al. 2020; Yang et al. 2022). Luftverschmutzung in Innenräumen kann durch Verbrennung von typischerweise

organischen Materialien entstehen. Sie ist ein Risikofaktor für COPD (González-García et al. 2012; Orozco-Levi et al. 2006), insbesondere in wenig entwickelten Staaten (Mortimer et al. 2022) und bei Frauen (Kamal et al. 2022; Salvi, Barnes 2009).

1.5.2 Prädisposition

Das Serin-Protease-Inhibitor Serpin A1-Gen (SERPINA1-Gen), welches zu einem α_1 -Antitrypsinmangel führt, ist nicht der einzige, jedoch der häufigste genetische Risikofaktor für die COPD (Cho et al. 2022; Mammen, Lee 2021; Stoller, Aboussouan 2005). In Europa wird die Prävalenz des PiZZ-Genotyps auf 0,12 % geschätzt (Blanco et al. 2020). Ein Screening auf einen α_1 -Antitrypsinmangel wird daher bei Patienten mit COPD empfohlen (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc 2022). Darüber hinaus existieren multiple genetische Variationen, welche mit der Entwicklung einer COPD assoziiert sind. Deren klinische Relevanz bleibt jedoch weitestgehend unsicher. Exemplarisch sei hier auf die Arbeiten von Benway et al. und Hunninghake et al. verwiesen (Benway et al. 2021; Hunninghake et al. 2009).

Auch intrinsische, nicht genetische Faktoren stellen Risikofaktoren dar (Agustí et al. 2022). Es besteht eine Assoziation der Erkrankung zu Lungenfehlbildungen (Agustí et al. 2022; Yang et al. 2022) und auch ein niedriges Geburtsgewicht erhöht das Risiko einer COPD in der Adoleszenz (Balte et al. 2016). Dasselbe gilt für eine Vorerkrankung an einer chronischen Bronchitis (Marco et al. 2007), Asthma (Pando-Sandoval et al. 2022) und für Atemwegsinfekte in der Kindheit (Allinson et al. 2017; Dharmage et al. 2009) sowie für Tuberkulose (Pando-Sandoval et al. 2022). Ein niedriger sozioökonomischer Status ist mit einem schlechteren Outcome bei COPD assoziiert (Christenson et al. 2022; Yang et al. 2022).

1.6 Geschlechtsspezifität

Bei Lungenerkrankungen liegen häufig geschlechtsspezifische Unterschiede vor, was auch bei der COPD gilt (Raghavan, Jain 2016; Silveyra et al. 2021).

In der Vergangenheit wurde von einer erhöhten Prävalenz unter Männern ausgegangen (Raghavan, Jain 2016). Insbesondere in Industriestaaten konnte jedoch in den vergangenen Jahren eine zunehmende Prävalenz unter Frauen beobachtet werden (Mackay, Amos 2003; Soriano et al. 2020). Manche Quellen beschreiben inzwischen sogar eine größere

Bedeutung bei Frauen (Jenkins et al. 2017; Silveyra et al. 2021). Im Jahr 2017 verstarben weltweit 69,7 Millionen Frauen und 104,7 Millionen Männer an der COPD (Soriano et al. 2020). Im Gegensatz dazu starben in den Vereinigten Staaten von Amerika bereits seit dem Jahr 2000 mehr Frauen als Männer an der Erkrankung (Mannino, Buist 2007). In den Jahren 2011 bis 2018 wurden dort eine abnehmende Mortalität unter Männern sowie eine stagnierende Mortalität unter Frauen beobachtet (Zarrabian, Mirsaeidi 2021). Bezüglich des Verlaufes bei Frauen wird ein Zusammenhang mit einem zunehmenden Tabakkonsum diskutiert (Jenkins et al. 2017; Townsend et al. 2012). Zudem zeigte sich, dass Frauen vulnerabler gegenüber Tabakrauch sind (Aryal et al. 2014; Ntritsos et al. 2018).

Es konnte gezeigt werden, dass Frauen Abweichungen in der subjektiven Symptomstärke und dem Phänotyp sowie einen geringeren FEV1-Verlust über die Zeit aufweisen (Perez et al. 2020). Männer zeigten häufiger ein Emphysem und bei Frauen lagen häufiger eine Hyperreagibilität sowie eine ausgeprägte Obstruktion vor, woraus sich der Verdacht auf eine asthmatische Komponente ergibt (Camp et al. 2009). Auch die Exazerbationsfrequenz ist bei Frauen erhöht (Perez et al. 2020; Sodhi et al. 2022).

Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist noch nicht abschließend untersucht. Bereits in der frühkindlichen Entwicklung konnten geschlechtsspezifische Entwicklungsunterschiede der Lunge beobachtet werden (Townsend et al. 2012). Einwirkungen der Geschlechtshormone gelten als sehr wahrscheinlich. Auch der Zusammenhang zu pro-inflammatorischen Proteinen, wie exemplarisch Interleukon-6, Tumornekrosefaktor- α sowie Vascular Endothelial Growth Factor, wurde bereits untersucht (Silveyra et al. 2021).

1.7 Prädiktion der Mortalität

Die variablen klinischen Ausprägungen der Erkrankung und die diversen pulmonalen und extrapulmonalen Symptome werden nur unzureichend durch die Lungenfunktionsprüfung allein abgebildet. Das FEV1 stellt einen, jedoch nicht den einzigen Parameter dar, welcher zur Prädiktion der Mortalität herangezogen werden kann (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc 2022). Daher wurden wiederholt klinische Tests und Indizes erstellt, welche die Komplexität der Erkrankung besser abbilden und so eine präzisere Prädiktion der Mortalität bieten.

Einen etablierten Ansatz, um die Mortalität über die funktionelle Beeinträchtigung im Alltag abzuschätzen, bietet der 6-Minuten-Gehtest. Die erreichte Gehstrecke in Metern konnte wiederholt als prädiktiv bezüglich der Mortalität bei COPD dargestellt werden (Celli et al. 2016).

Einer der am weitesten verbreiteten composite scores zur Evaluation der Mortalität bei COPD ist der BODE-Index (Body-Mass-Index, Airflow Obstruction, Dyspnoea, Exercise Capacity). Er bezieht neben der Lungenfunktion (gemessen mittels FEV₁) die körperliche Belastbarkeit (gemessen anhand der Gehstrecke im 6MWT), die subjektiv empfundene Dyspnoe (gemessen mittels Modified Medical Research Council) und den Body-Mass-Index (BMI) ein. Durch die Einbeziehung weiterer Parameter bietet der BODE-Index eine bessere Prädiktion der Mortalität als das FEV₁ allein (Celli et al. 2004).

2 FRAGESTELLUNGEN

Die Einsekundenkapazität (FEV1), der BODE-Index und eine reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit sind in zahlreichen Studien insbesondere bei Männern als Prädiktoren der Mortalität einer COPD etabliert. Geschlechtsspezifische Unterschiede und mögliche Kenngrößen der Mortalität bei Frauen mit COPD sind hingegen weniger gut untersucht.

2.1 Hauptzielgröße

Primäres Ziel der Studie ist die Anwendbarkeit des 6-Minuten-Gehtestes (6MWT) als Prädiktor der Mortalität in einer weiblichen Kohorte zu prüfen. Als Hauptzielgröße wurde die 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) festgelegt.

2.2 Nebenzielgrößen

Darüber hinaus sollen die während des standardisierten Gehtestes zusätzlich zur Gehstrecke erhobenen Parameter (Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz jeweils vor und nach Belastung sowie als Delta über die Belastung) als mögliche Prädiktoren der Mortalität geprüft werden. Ziel der Studie ist die Evaluation in einem gemischtgeschlechtlichen Gesamtkollektiv sowie in geschlechtsspezifischen Subkollektiven.

Auch die anthropometrischen Parameter Alter und BMI sowie der Lungenfunktionsparameter FEV1 sollen auf ihre Anwendbarkeit in den genannten Kollektiven untersucht werden.

Als weiteres Ziel der Studie wird die 6MWD auch auf ihre Anwendbarkeit als Prädiktor der Mortalität im Gesamtkollektiv und im männlichen Subkollektiv geprüft.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Kohortenstudie. Die Durchführung erfolgte an der Klinik für Pneumologie der Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen (Direktor: Prof. Dr. med. C. Taube). Ziel der Studie war eine Untersuchung des prädiktiven Wertes des 6MWT auf die Mortalität bei Patienten mit COPD. Insbesondere sollte die Gültigkeit in einer weiblichen Subgruppe geprüft werden.

Abbildung 1 visualisiert den Ablauf der Datenerhebung, die erhobenen Untersuchungsbefunde und die Entstehung der Studienkollektive.

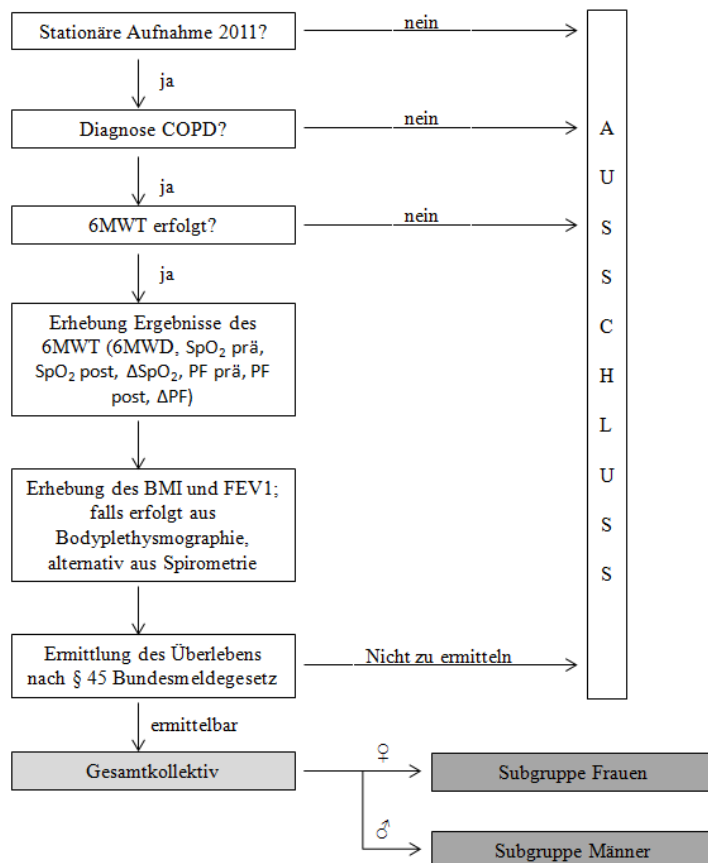


Abbildung 1: Rekrutierung und Selektion der Studiengruppen und erhobene Untersuchungsbefunde

[Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); 6-Minuten Gehstest (6MWT); 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD); Sauerstoffsättigung vor (SpO_2 prä), nach (SpO_2 post) und als Differenz über den 6-Minuten-Gehtest (ΔSpO_2); Pulsfrequenz vor (PF prä), nach (PF post) und als Differenz über den 6-Minuten-Gehtest (ΔPF); Body-Mass-Index (BMI); forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1)]

Durch Abfrage im Krankenhausinformationssystem (KIS) der Ruhrlandklinik (Medico KIS; CompuGroup Medical Clinical Europe GmbH, Maria Trost 21, 56070 Koblenz) wurden alle Patienten identifiziert, welche 2011 an diesem Zentrum stationär behandelt wurden, COPD diagnostiziert bekamen und einen standardisierten 6MWT absolvierten. Die Nachbeobachtung wurde 2017 beendet. Die Diagnose COPD wurde anhand der Kodierung im KIS nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) erfasst (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2022a). Die Durchführung eines 6MWT wurde anhand des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) 1-715 (Sechs-Minuten-Gehtest nach Guyatt) erhoben (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2022b).

Es wurden Geschlecht, Alter und die anthropometrischen Daten des BMI analysiert. Die Datenerhebung erfolgte aus dem KIS. Aus der Datenbank des Lungenfunktionslabors wurden die Daten der Spirometrie und der Bodyplethysmografie unter Einschluss des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV1) ausgelesen.

Die 6MWD, die Pulsfrequenz vor (PF prä) und nach (PF post) dem 6MWT, ferner die Differenz dieser Werte (Δ PF) und die periphere Sauerstoffsättigung mittels Pulsoximeter vor (SpO2 prä), nach (SpO2 post) und die Differenz über den Gehtest (Δ SpO2) wurden mittels BlueNight® Trainer (Sleepinnov Technology, 340 Rue de l'Eygala, 38430 Moirans, Frankreich) erhoben.

Bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern wurde eine erweiterte Melderegisterauskunft, gegebenenfalls mit Angabe von Sterbedatum und Sterbeort, eingeholt.

Das Überleben wurde mittels Kaplan-Meier Analyse und Cox-Regression analysiert.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studie galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1. Stationäre Aufnahme in der Ruhrlandklinik Essen im Jahr 2011	1. Vorzeitige Abbruch des 6MWT
2. Diagnose chronisch obstruktive Lungenerkrankung; codierte Diagnose J44.-, J44.0, J44.1, J44.8, J44.9 mit den jeweiligen Subgruppen nach ICD-10-GM	2. Fehlende Dokumentation 6MWT
3. Codierter 6MWT mindestens einmalig im Jahr 2011 nach OPS 1-175	3. Fehlende Rückmeldung des Einwohnermeldeamtes über den Überlebensstatus bei: <ul style="list-style-type: none"> - Hauptwohnsitz außerhalb des deutschen Bundesgebietes - nach unbekannt verzogenem Probanden - fehlender Antwort auf die Melderegisterabfrage bis zum 25.10.2017

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

[Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM); 6-Minuten-Gehtest (6MWT); Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)]

Die Anzahl der Ausschlüsse wird in Abbildung 2 dargestellt.

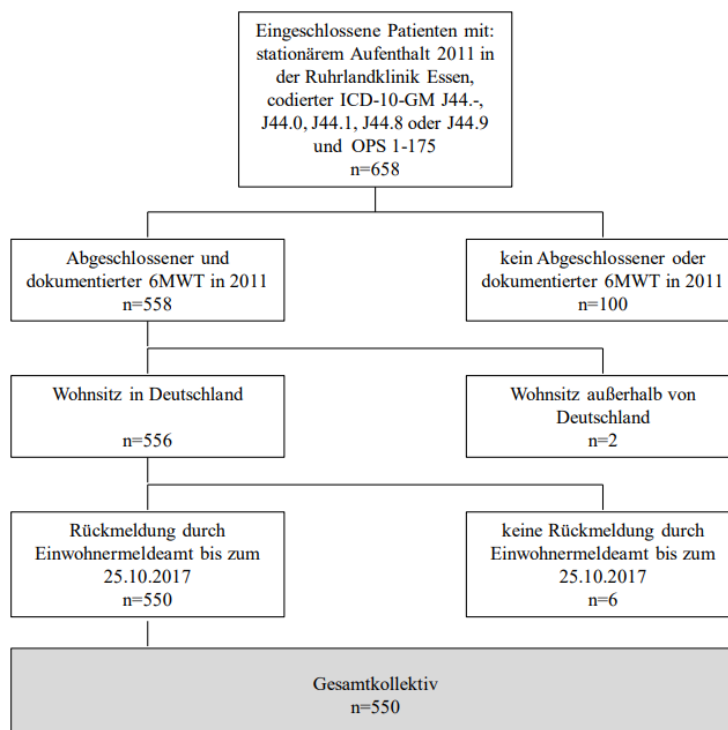


Abbildung 2: Studienausschlüsse nach Ausschlusskriterien

[Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM); Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS); 6-Minuten-Gehtest (6MWT)]

3.3 Ethikantrag

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen bewilligte die Durchführung dieser Studie ohne Auflagen unter dem Zeichen 17-7522-BO im Mai 2017.

3.4 Datenschutz

Die Datenerhebung erfolgte über passwortgeschützte Computer aus dem Kliniknetzwerk. Nach Extraktion der Patientendaten und der Untersuchungsergebnisse aus dem KIS erfolgte eine Anonymisierung. Zu Studienzwecken wurden keine personenbezogenen Daten außerhalb des Krankenhausinformationssystems gespeichert.

3.5 Untersuchungsmethoden

3.5.1 Anthropometrische Daten

Körpermaße wie Gewicht und Größe und somit indirekt BMI wurden in Deutschland für Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren durch das Deutsche Institut für Normung (DIN) erfasst und in der DIN 33402-2:2020-12 veröffentlicht (DIN e.V. 2020). Für diese Studie wurden das Gewicht und die Körpergröße im Rahmen der Lungenfunktionsprüfung erhoben.

3.5.2 Lungenfunktionsprüfung: Spirometrie und Bodyplethysmographie

Die Lungenfunktionstestung wird grundsätzlich mittels Spirometrie und Bodyplethysmographie durchgeführt. In dieser Studie erfolgte die Spirometrie an einem Bodyplethysmographen (ZAN 500 USB Body; ZAN Messgeräte GmbH, Schlimpfhofer Straße 14, 97723 Oberthulba). Es werden statische und dynamische Atemvolumina bestimmt, welche für die Diagnose einer normalen Lungenfunktion im Gegensatz zu einer Ventilationsstörung benötigt werden. Pathologische sowie normale Lungenfunktionen werden durch den Vergleich von Ist- und Sollwerten diagnostiziert und können in eine leichte, mittelschwere oder schwere Obstruktion, Restriktion und Überblähung eingeteilt werden (Criée et al. 2015).

Die Spirometrie wird unter anderem zur Messung der Vitalkapazität (VC), der forcierten Vitalkapazität (FVC) und des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde

(FEV1) genutzt (vgl. Tabelle 2) (Criée et al. 2015). Die Einteilung nach GOLD (I – IV; leicht, mittel, schwer, sehr schwer) klassifiziert die Einschränkungen der Lungenfunktion nach Obstruktion mittels FEV1 und somit nach der Luftmenge, die der Patient oder die Patientin mit maximaler Kraft innerhalb einer Sekunde ausatmen kann (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc 2022). Die technische Durchführung erfordert den Verschluss der Nase mit einer Nasenklammer. Die Untersuchung erfolgt in sitzender Körperhaltung an einem kalibrierten Pneumotachographen. Das Atemmanöver wird in einem Fluss-Volumen-Diagramm mit dem Fluss auf der y-Achse und dem Volumen auf der X-Achse dargestellt. Daher resultiert die Bezeichnung der Aufzeichnung als Fluss-Volumen-Kurve (Criée et al. 2015; Graham et al. 2019).

Die Bodyplethysmographie wird – im Gegensatz zur Spirometrie – in einer luftdicht verschlossenen Kabine durchgeführt. Diese wird zur Detektion von Druckschwankungen infolge der durch den Patienten erzeugten Atemexkursion benötigt. Hieraus können Druck- und Volumenveränderungen über die Zeit detektiert werden (Baur et al. 2008). An einem Bodyplethysmographen kann auch eine Spirometrie durchgeführt werden, sodass die Untersuchungen häufig kombiniert werden. Über die Parameter der Spirometrie hinaus können jedoch weitere Parameter bestimmt werden (vgl. Tabelle 2) (Criée et al. 2009).

	Abkürzung	Einheit	Parameter
Spirometrie	IC	l	inspiratorische Kapazität
	VC max	l	maximale Vitalkapazität
	FVC	l	forcierte Vitalkapazität
	FEV1	l	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; Einsekundenkapazität
	FEV1%FVC	%	Tiffenau-Index; relative Einsekundenkapazität
	PEF	l/s	Peak Expiratory Flow
	MEF _{25/50/75}	l/s	maximaler expiratorischer Fluss bei 25, 50, 75 % der forcierten Vitalkapazität
Bodyplethysmographie	TLC	l	totale Lungenkapazität
	FRCpleth	l	Funktionelle Residualkapazität
	RV	l	Residualvolumen
	RV% TLC	%	Residualvolumen in Prozent der totalen Lungenkapazität
	R eff	kPa/(l/s)	effektiver Atemwegswiderstand

Tabelle 2: Standardparameter der Spirometrie und Bodyplethysmographie in der Ruhrlandklinik Essen

3.5.3 6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Beim 6MWT handelt es sich um einen pulmonalen Funktionstest, welcher die funktionelle Leistungsfähigkeit der Testperson ermittelt. Er wurde 1985 von Guyatt et al. entwickelt (Guyatt et al. 1985). Es handelt sich um einen submaximalen Belastungstest. Ermittelt wird die Gehstrecke, die innerhalb von 6 Minuten auf einer zuvor abgemessenen, 30 Meter langen, geraden und flachen Strecke zurückgelegt werden kann. Ein Betreuer erläutert dem Probanden vor jeder Untersuchung den Testablauf. Die Kommunikation vor dem Test und während des Tests unterliegt einer Standardisierung. Pausieren, Ausruhen und das Nutzen von Gehhilfen sind zulässig. Die gewählte Gehgeschwindigkeit obliegt dem Patienten (American Thoracic Society Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories 2002). Die 6MWD wird in dieser Arbeit als absolute Strecke in Metern und als relative Strecke in % des Sollwertes sowohl nach Troosters et al. als auch nach Enright et al. angegeben (Enright, Sherrill 1998; Troosters et al. 1999).

Optional kann beim 6MWT eine Pulsoxymetrie zur Bestimmung der peripheren Sauerstoffkonzentration (SpO_2) und der Pulsfrequenz (PF) vor Beginn sowie am Ende des Testes erfolgen (American Thoracic Society Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories 2002) und deren Differenz ermittelt werden (ΔSpO_2 beziehungsweise ΔPF).

3.6 Statistische Methoden

Als primärer Endpunkt der Studie wurde der Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache, definiert.

Demographische und klinische Daten wurden bei kontinuierlichen Variablen mit Hilfe von arithmetischen Mitteln und deren Standardabweichungen dargestellt. Kategoriale Variablen wurden als relative Verteilungen gezeigt. Aus der gemischtgeschlechtlichen Population wurden geschlechtsspezifische Subgruppen gebildet. Die Unterschiede in der deskriptiven Statistik bezüglich der geschlechtsspezifischen Subgruppen wurden mittels Chi-Quadrat- und Mann-Whitney-U-Test ermittelt.

Für die Überlebenszeitanalysen wurden als univariate Testung die Kaplan-Meier-Analyse und der Log-Rang-Test durchgeführt. Die bestmöglichen Cut-offs wurden mittels Receiver Operating Characteristic (ROC) bestimmt und, falls vorhanden, auf den nächsten

Grenzwert einer klinischen Klassifikation gerundet. Zur Bestimmung der Testqualität wurde die Area under the Curve (AUC) genutzt. Für die multivariate Testung wurde die Cox-Regression eingesetzt. Als Startpunkt der Überlebenszeitanalyse wurde das Datum des 6MWT definiert. Die Nachbeobachtungszeit endete, im Sinne einer Rechtszensur, bei im Beobachtungsintervall verstorbenen Patienten zum Todeszeitpunkt beziehungsweise am 25.10.2017 bei bis zu diesem Zeitpunkt nach Angaben der Meldebehörden überlebenden Patienten. Die Überlebenszeitanalyse wurde nach den Empfehlungen von Zwiener et al. durchgeführt (Zwiener et al. 2011).

Das Signifikanzniveau α wurde für alle Tests auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Es beschreibt die maximale Wahrscheinlichkeit, dass eine Nullhypothese fälschlicherweise abgelehnt wird.

4 ERGEBNISSE

4.1 Deskriptive Statistik und Subgruppenvergleiche

In der vorliegenden Studie wurde eine kumulative Population von $n = 550$ Patienten mit klinischer Diagnose COPD nach ICD-10 untersucht. Die weibliche Subgruppe umfasste $n = 264$ (48 %) und die männliche Subgruppe $n = 286$ (52 %) Teilnehmer.

Das mittlere Alter des Kollektivs betrug 60,7 Jahre. Es zeigte sich eine signifikant jüngere weibliche Subgruppe (Männer: $62,7 \pm 10,3$ Jahr, Frauen: $58,6 \pm 10,1$ Jahre; $p < 0,001$). Zudem wiesen Frauen einen geringeren BMI als Männer auf (Männer: $25,5 \pm 5,5$ kg/m²; Frauen $23,9 \pm 5,4$ kg/m²; $p < 0,001$).

In der Lungenfunktionstestung, gemessen mittels Spirometrie, lag im Gesamtkollektiv eine Obstruktion mit einer durchschnittlichen FEV1 von $32,3 \pm 18,5$ % des Sollwertes vor. Frauen waren mit einer mittleren FEV1 von $30,4 \pm 17,8$ % stärker limitiert als Männer mit einer mittleren FEV1 von $34,1 \pm 19,0$ % ($p = 0,009$).

Die Verteilung der GOLD-Stadien in die Subgruppen nach GOLD ist in Tabelle 3 dargestellt. Bei 57,8 % der Teilnehmer lag das GOLD-Stadium IV vor.

	GOLD				gesamt
	I	II	III	IV	
weiblich	6	35	59	164	264
männlich	8	44	80	154	286
gesamt	14	79	139	318	550

Tabelle 3: GOLD-Stadien nach Geschlecht

[Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)]

Auch bezüglich der absoluten 6MWD in Metern sowie der Gehstrecke in % des Sollwertes lag ein tendenziell schlechteres Ergebnis bei den Frauen vor (Männer: $321,7 \pm 101,4$ m, Frauen: $306,9 \pm 104,5$ m; $p = 0,068$). Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch ausschließlich bei der Betrachtung des prozentualen Sollwertes unter Verwendung der Sollwertgleichung nach Troosters gezeigt werden (Männer $50,4 \pm 16,2$ %; Frauen $41,2 \pm 14,2$ %; $p < 0,001$).

Signifikante Unterschiede in den Subgruppen nach Geschlecht wurden bezüglich der PF post und Δ PF sowie SpO₂ prä und Δ SpO₂ beobachtet, wobei Frauen im Mittel stärker als Männer mit COPD eingeschränkt waren. Die vollständigen anthropometrischen Daten sowie die Untersuchungsergebnisse aus Lungenfunktion und 6MWT sind in Tabelle 4 für das Gesamtkollektiv und die geschlechtsspezifischen Subgruppen gegenübergestellt.

	Gesamtkollektiv n = 550	Männer n = 286	Frauen n = 264	
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	p
Alter [Jahre]	60,7 \pm 10,4	62,7 \pm 10,3	58,6 \pm 10,1	< 0,001
BMI [kg/m ²]	24,7 \pm 5,5	25,5 \pm 5,5	23,9 \pm 5,4	< 0,001
FEV1 [%]	32,3 \pm 18,5	34,1 \pm 19,0	30,4 \pm 17,8	0,009
6MWD [m]	314,6 \pm 103,1	321,7 \pm 101,4	306,9 \pm 104,5	0,068
6MWD [% Troosters]	45,9 \pm 15,9	50,4 \pm 16,2	41,2 \pm 14,2	< 0,001
6MWD [% Enright]	58,4 \pm 20,3	57,9 \pm 19,4	58,9 \pm 21,3	0,795
PF prä [bpm]	91,0 \pm 16,0	89,3 \pm 16,8	93,04 \pm 14,9	0,052
PF post [bpm]	105,0 \pm 17,6	102,1 \pm 17,0	108,6 \pm 17,7	0,001
Δ PF [bpm]	14,1 \pm 14,6	12,6 \pm 13,6	15,9 \pm 15,6	0,033
SpO ₂ prä [%]	94,9 \pm 2,2	94,6 \pm 2,1	95,2 \pm 2,7	0,001
SpO ₂ post [%]	90,7 \pm 4,5	90,8 \pm 4,5	90,6 \pm 4,6	0,672
Δ SpO ₂ [%]	-4,2 \pm 4,2	-3,8 \pm 3,9	-4,7 \pm 4,4	0,015

Tabelle 4: Deskriptive Statistik und Subgruppenvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test

[6-Minuten-Gehstrecke (6MWD); Sauerstoffsättigung vor (SpO₂ prä), nach (SpO₂ post) und als Differenz über den 6-Minuten-Gehtest (Δ SpO₂); Pulsfrequenz vor (PF prä), nach (PF post) und als Differenz über den 6-Minuten-Gehtest (Δ PF); Body-Mass-Index (BMI); forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1); Kollektivgröße (n); Standardabweichung (SD); Signifikanz (p)]

Mit zunehmender lungenfunktioneller Einschränkung fanden sich beim Vergleich der Stadien GOLD I bis IV in allen untersuchten Subgruppen eine abnehmende absolute 6MWD und eine Abnahme des erreichten Sollwertes – sowohl nach Troosters als auch nach Enright (vgl. Abbildung 3).

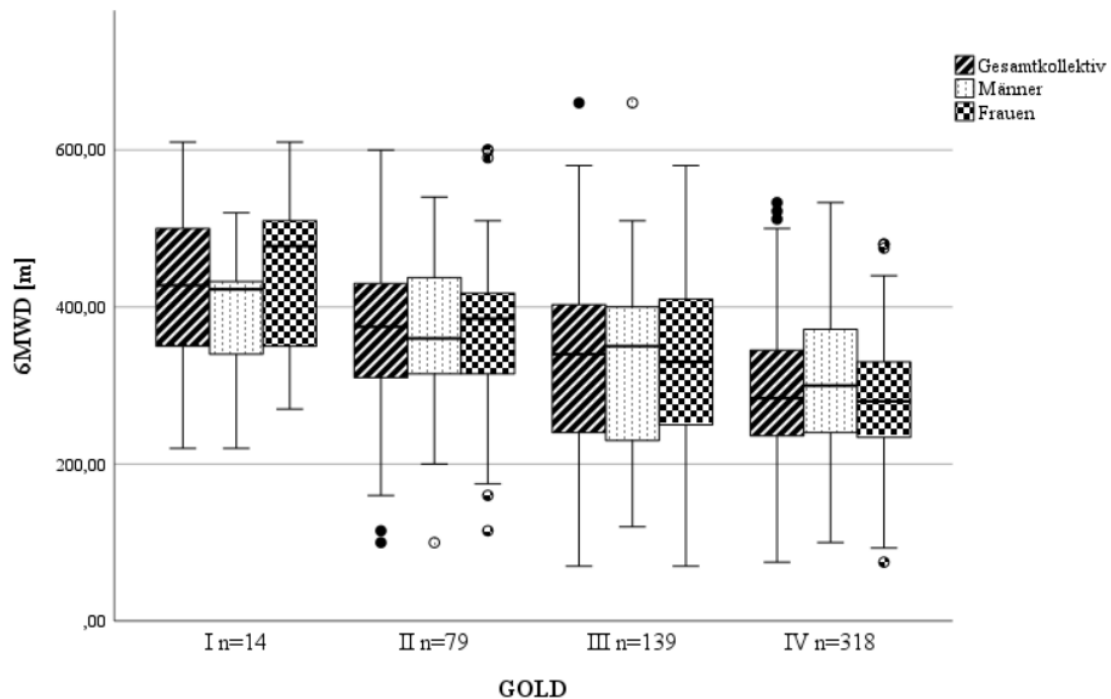


Abbildung 3: Abnehmende 6-Minuten-Gestreckte (6MWD) mit zunehmendem GOLD-Stadium
[Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); Kollektivgröße (n)]

Der Beobachtungsbeginn im Hinblick auf die Mortalität wurde auf das Datum des 6MWT festgelegt. Der Beobachtungszeitraum endete nach durchschnittlich $53,4 \pm 25,0$ Monaten. Es lag eine weite Streuung in der Nachbeobachtungszeit unter den Verstorbenen ($34,6 \pm 21,2$ Monate) vor.

Das subgruppenspezifische Überleben in Bezug auf das GOLD-Stadium wird in Tabelle 5 dargestellt. Ein geschlechtsspezifischer Überlebensvorteil wurde mittels Chi²-Test ausgeschlossen ($p = 2,48$).

	Gesamtkollektiv	Männer	Frauen
gesamt	47,8 %	45,5 %	50,4 %
GOLD I	14,3 %	25,0 %	00,0 %
GOLD II	43,0 %	43,2 %	42,9 %
GOLD III	53,2 %	58,8 %	45,7 %
GOLD IV	55,7 %	57,1 %	54,3 %

Tabelle 5: Prozentuale Anzahl der Verstorbenen mit subgruppenspezifischer Verteilung der GOLD-Stadien
[Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)]

Im Vergleich der Testresultate der überlebenden und der verstorbenen Patienten im Gesamtkollektiv konnten ein signifikant höheres Alter, eine geringere 6MWD, geringere SpO₂ post und eine geringere FEV1 im verstorbenen Kollektiv beobachtet werden (vgl. Tabelle 6).

Parameter	Gesamtkollektiv		
	Überlebende	Verstorbene	p
	N = 263	n = 287	
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
Alter [Jahre]	58,4 ± 9,8	62,9 ± 10,4	< 0,001
BMI [kg/m ²]	25,3 ± 5,3	24,2 ± 5,7	0,003
FEV1 [%]	35,6 ± 20,3	29,3 ± 16,1	0,002
6MWD [m]	346,5 ± 103,0	285,2 ± 94,2	< 0,001
6MWD [% Troosters]	52,0 ± 15,9	43,8 ± 15,2	< 0,001
6MWD [% Enright]	63,4 ± 20,1	53,7 ± 19,6	< 0,001
PF prä [bpm]	91,0 ± 18,5	91,1 ± 13,8	0,886
PF post [bpm]	106,0 ± 17,4	104,2 ± 17,8	0,839
ΔPF [bpm]	15,3 ± 15,4	13,2 ± 13,9	0,601
SpO ₂ prä [%]	95,3 ± 2,0	94,5 ± 2,3	0,090
SpO ₂ post [%]	91,6 ± 4,1	89,9 ± 4,7	0,010
ΔSpO ₂ [%]	-3,7 ± 4,0	-4,7 ± 4,3	0,072

Tabelle 6: Subgruppenvergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen bei Verstorbenen und Überlebenden, Gesamtkollektiv

[6-Minuten-Gehstrecke (6MWD); Sauerstoffsättigung vor (SpO₂ prä), nach (SpO₂ post) und als Differenz über den 6-Minuten-Gehtest (ΔSpO₂); Pulsfrequenz vor (PF prä), nach (PF post) und als Differenz über den 6-Minuten-Gehtest (ΔPF); Body-Mass-Index (BMI); forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1); Kollektivgröße (n); Standardabweichung (SD); Signifikanz (p)]

In der Subgruppe der Frauen lag zusätzlich eine niedrigere Sauerstoffsättigung in Ruhe unter den Verstorbenen vor. In der Subgruppe der Männer bestand unter den Verstorbenen ein niedrigerer BMI (vgl. Tabelle 7).

Parameter	Männer			Frauen		
	Überlebende n = 130	Verstorbene n = 156	p	Überlebende n = 113	Verstorbene n = 131	p
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD		Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	
Alter [Jahre]	59,8 ± 10,2	65,1 ± 9,8	< 0,001	57,0 ± 9,3	60,3 ± 10,6	0,001
BMI [kg/m ²]	26,6 ± 5,6	24,5 ± 5,4	0,003	24,0 ± 4,8	23,8 ± 6,0	0,471
FEV1 [%]	37,7 ± 20,2	31,1 ± 17,4	0,002	33,6 ± 20,3	27,1 ± 14,2	0,008
6MWD [m]	355,6 ± 102,1	293,6 ± 92,1	< 0,001	337,7 ± 103,5	275,3 ± 96,1	< 0,001
6MWD [% Troosters]	54,8 ± 15,9	46,7 ± 15,6	< 0,001	44,9 ± 13,9	37,4 ± 13,5	< 0,001
6MWD [% Enright]	62,9 ± 18,9	53,8 ± 18,8	< 0,001	63,5 ± 22,0	53,7 ± 20,0	< 0,001
PF prä [bpm]	89,9 ± 21,1	88,8 ± 12,9	0,886	92,2 ± 15,2	93,8 ± 14,6	0,684
PF post [bpm]	102,6 ± 18,5	101,7 ± 15,8	0,839	109,9 ± 15,2	107,4 ± 19,8	0,515
ΔPF [bpm]	13,3 ± 16,2	12,2 ± 11,3	0,601	17,6 ± 14,2	14,5 ± 16,7	0,226
SpO ₂ prä [%]	94,90 ± 2,00	94,3 ± 2,1	0,090	95,7 ± 2,0	94,7 ± 2,5	0,004
SpO ₂ post [%]	91,7 ± 4,0	90,2 ± 4,7	0,010	91,6 ± 4,2	89,47 ± 4,75	< 0,001
ΔSpO ₂ [%]	-3,2 ± 3,6	-4,2 ± 4,1	0,072	-4,2 ± 4,3	-5,2 ± 4,5	0,082

Tabelle 7: Subgruppenvergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen bei Überlebenden und Verstorbenen nach Geschlecht[6-Minuten-Gehstrecke (6MWD); Sauerstoffsättigung vor (SpO₂ prä), nach (SpO₂ post) und als Differenz über den 6-Minuten-Gehtest (ΔSpO₂); Pulsfrequenz vor (PF prä), nach (PF post) und als Differenz über den 6-Minuten-Gehtest (ΔPF); Body-Mass-Index (BMI); forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1); Kollektivgröße (n); Standardabweichung (SD); Signifikanz (p)]

4.2 Überlebenszeitanalysen

4.2.1 Univariate Analyse

Zur Ermittlung der für die Prädiktion der Mortalität am besten geeigneten Parameters des 6MWT wurde eine ROC-Kurve erstellt. Die größte AUC zeigte sich bei der absoluten 6MWD (vgl. Abbildung 4). Bei Verwendung der absoluten Gehstrecke in Meter (AUC 0,67; CI 0,62–0,71) lag eine minimal größere AUC vor als bei der Verwendung der relativen Gehstrecke in % des Sollwertes nach Troosters (AUC 0,65; CI 0,60–0,70) und nach Enright (AUC 0,64; CI 0,59–0,69).

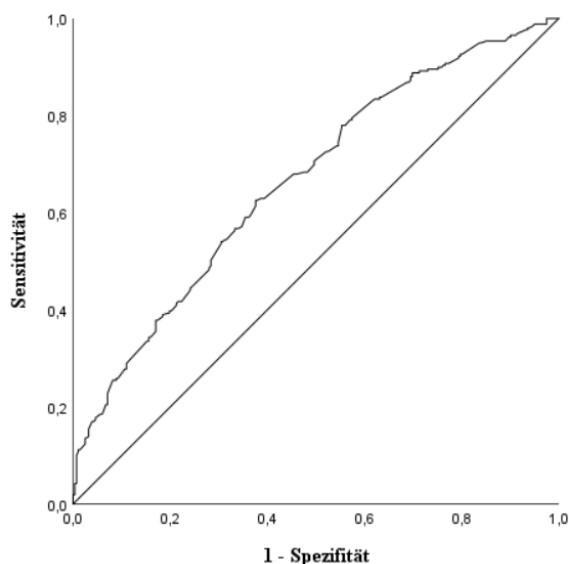


Abbildung 4: Receiver Operating Characteristic 6-Minuten-Gehtest in Meter

Zur Ermittlung der Wertigkeit der untersuchten Testparameter als prädiktive Marker der Mortalität wurde zunächst eine Kaplan-Meier-Analyse vorgenommen.

In dieser Untersuchung stellten sich lediglich das Alter, das FEV1, die 6MWD und die SpO₂ prä als signifikanter Marker in allen Kollektiven heraus. Die vollständigen Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tabelle 8 und Tabelle 9 dargestellt.

	Gesamtkollektiv		
	Schätzer	CI	p
Alter [Jahre]			< 0,001
≥ 60	50,7	47,4–54,1	
< 60	62,8	59,7–65,8	
BMI [kg/m ²]			0,039
≥ 25	59,4	56,0–62,9	
< 25	54,6	51,5–57,7	
FEV1 [%]			< 0,001
≥ 20	59,6	57,0–62,3	
< 20	48,8	44,4–53,1	
6MWD [m]			< 0,001
≥ 300	62,1	59,2–65,0	
< 300	49,8	46,2–53,5	
6MWD [% Troosters]			< 0,001
≥ 50	62,2	58,9–65,4	
< 50	52,2	49,2–55,3	
6MWD [% Enright]			< 0,001
≥ 50	61,3	58,5–64,2	
< 50	49,4	45,5–53,2	
PF prä [bpm]			0,671
≥ 100	55,0	49,5–60,5	
< 100	53,1	49,1–57,1	
PF post [bpm]			0,689
≥ 100	54,0	49,9–58,1	
< 100	53,3	48,3–58,4	
ΔPF [bpm]			0,039
≥ 20	55,6	48,6–56,4	
< 20	52,3	49,8–61,44	
SpO ₂ prä [%]			0,001
≥ 95	60,1	56,7–63,4	
< 95	49,8	45,3–54,3	
SpO ₂ post [%]			0,006
≥ 90	58,5	55,2–61,7	
< 90	51,4	46,7–56,0	
ΔSpO ₂ [%]			0,052
≥ -4	57,7	54,2–61,4	
< -4	53,3	49,0–57,6	

Tabelle 8: Kaplan-Meier-Analyse Gesamtkollektiv

[6-Minuten-Gehstrecke (6MWD); Sauerstoffsättigung vor (SpO₂ prä), nach (SpO₂ post) und als Differenz über den 6-Minuten-Gehtest (ΔSpO₂); Pulsfrequenz vor (PF prä), nach (PF post) und als Differenz über den 6-Minuten-Gehtest (ΔPF); Body-Mass-Index (BMI); forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1); 95%-Konfidenzintervall (CI), Signifikanz (p)]

	Männer			Frauen		
	Schätzer	CI	p	Schätzer	CI	p
Alter [Jahre]						< 0,001
≥ 60	50,8	46,6–55,0	< 0,001	50,6	45,2–56,0	
< 60	62,4	57,6–67,3		62,4	58,6–66,3	
BMI [kg/m ²]			0,008			0,625
≥ 25	59,8	55,4–64,3		58,3	52,8–63,7	
< 25	50,8	46,0–55,6		57,7	53,6–61,8	
FEV1 [%]			< 0,001			0,007
≥ 20	58,7	55,0–62,4		60,7	56,8–64,6	
< 20	44,8	38,6–51,1		51,8	45,9–57,7	
6MWD [m]			< 0,001			< 0,001
≥ 300	60,3	56,2–64,4		63,6	59,7–67,6	
< 300	48,1	42,9–53,3		51,4	46,3–56,4	
6MWD [% Troosters]			< 0,001			< 0,001
≥ 50	61,2	56,8–65,6		65,7	61,0–70,4	
< 50	50,2	45,8–54,6		53,3	49,1–57,5	
6MWD [% Enright]			< 0,001			< 0,001
≥ 50	60,6	56,5–64,7		60,6	56,5–64,7	
< 50	47,1	42,0–52,2		47,1	42,0–52,2	
PF prä [bpm]			0,800			0,599
≥ 100	49,1	39,9–58,4		59,0	52,6–65,4	
< 100	52,6	47,4–57,8		53,4	47,3–59,5	
PF post [bpm]			0,474			0,241
≥ 100	49,4	43,2–55,5		57,8	52,6–63,1	
< 100	54,0	47,7–60,4		51,4	43,2–59,6	
ΔPF [bpm]			0,624			0,113
≥ 20	52,5	43,7–61,2		57,8	50,2–65,5	
< 20	51,1	45,5–56,6		52,1	46,2–58,0	
SpO ₂ prä [%]			0,046			0,024
≥ 95	57,6	52,6–62,6		61,5	57,1–65,8	
< 95	46,4	40,7–52,0		53,8	47,0–60,6	
SpO ₂ post [%]			0,069			0,022
≥ 90	55,5	51,0–60,0		61,3	56,8–65,8	
< 90	47,0	40,3–53,7		55,3	49,2–61,4	
ΔSpO ₂ [%]			0,028			0,268
≥ -4	55,8	51,0–60,6		59,8	54,5–65,1	
< -4	45,8	39,0–52,5		59,1	53,8–64,4	

Tabelle 9: Kaplan-Meier-Analyse Subgruppen

[6-Minuten-Gehstrecke (6MWD); Sauerstoffsättigung vor (SpO₂ prä), nach (SpO₂ post) und als Differenz über den 6-Minuten-Gehtest (ΔSpO₂); Pulsfrequenz vor (PF prä), nach (PF post) und als Differenz über den 6-Minuten-Gehtest (ΔPF); Body-Mass-Index (BMI); forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1); 95%-Konfidenzintervall (CI); Signifikanz (p)]

Für das Alter wurden die Berechnungen für einen Grenzwert von ≥ 60 Jahren durchgeführt (vgl. Abbildung 12 und Abbildung 13). Für jüngere Patienten im Gesamtkollektiv wurde ein Überleben von 62,8 % (CI: 59,7 %–56,8 %) und für ältere Patienten ein Überleben von 50,7 % (CI: 47,4 %–54,1 %) geschätzt ($p < 0,001$).

Für die Berechnungen der Gehstrecke wurde ein Grenzwert von 300 m gewählt. Aus statistischen Gesichtspunkten hätten jedoch multiple weitere Cut-offs Signifikanz gezeigt. Für den gewählten Trennwert und zahlreiche weitere Trennwerte zeigte die 6MWD ein signifikantes Ergebnis als Prädiktor der Mortalität in sämtlichen untersuchten Studiengruppen (300 m: p jeweils $< 0,001$) (vgl. Abbildung 5 und Abbildung 6). Für Frauen mit einer Gehstrecke ≥ 300 m wurde ein Überleben von 63,6 % (CI: 59,7 %–67,6 %) und für Frauen mit einer Gehstrecke < 300 m von 51,4 % (CI: 46,3 %–56,4 %) geschätzt. Selbiges konnte auch bei der Betrachtung der 6MWD in % des Sollwertes nach Troosters beobachtet werden (≥ 50 %: jeweils $p < 0,001$ in allen Kollektiven). Auch hier konnten multiple Grenzwerte für die Analyse genutzt werden. In einem Bereich von 10 % bis 90 % des Solls wurden in der Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtkollektiv stets signifikante Ergebnisse erzielt. Auch die Sollwerte nach Enright stellten sich als signifikanter Prädiktor heraus (≥ 50 %: jeweils $p < 0,001$ in allen Kollektiven).

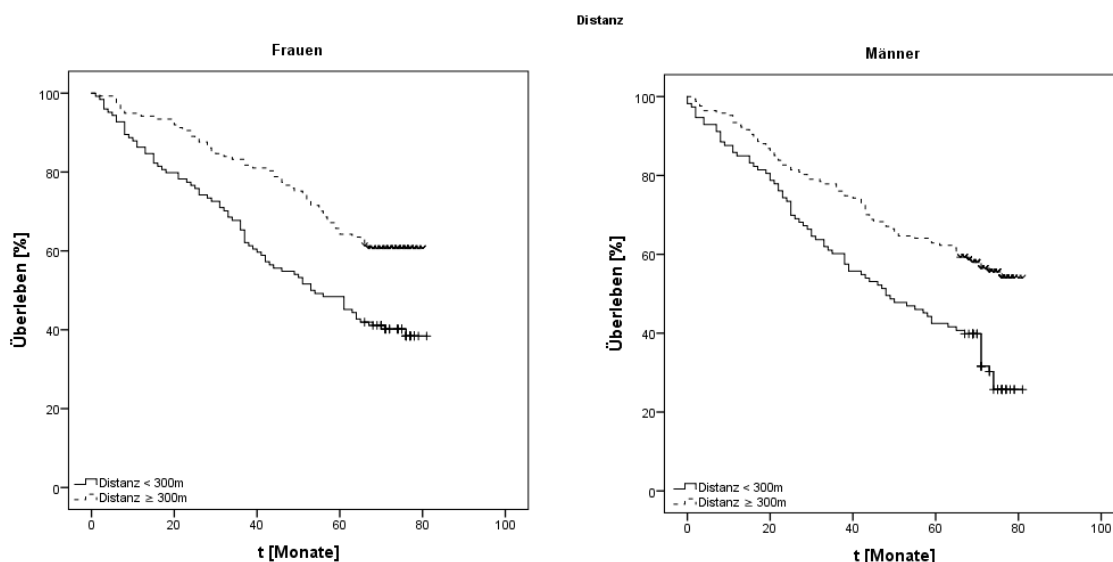


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve, Distanz, Männer und Frauen
[Zeit (t)]

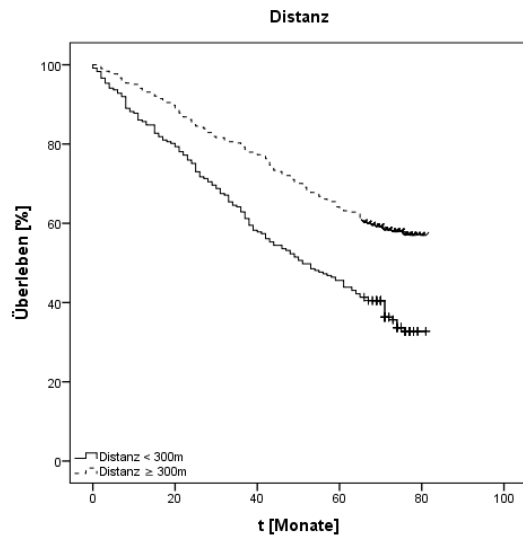


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve, Distanz, Gesamtkollektiv
[Zeit (t)]

Auch die Spirometrie (FEV1) zeigte in allen Studiengruppen in der univariaten Analyse signifikante Unterschiede. Der beste Grenzwert lag bei 20 % des Sollwertes Gesamtkollektiv: Schätzer 59,6 % vs. 48,8 %, $p < 0,001$; Männer: Schätzer 58,7 % vs. 44,8 %, $p < 0,001$; Frauen: Schätzer 60,7 % vs. 51,8 %, $p = 0,007$) (vgl. Abbildung 14 und Abbildung 15). Es ist jedoch hervorzuheben, dass in der Subgruppe der Männer mehr Grenzwerte als mögliche Trennwerte in Betracht gezogen werden konnten (exemplarisch: 15 % $p < 0,001$; 19 %, $p = 0,002$; 45 %, $p = 0,25$) als bei Frauen. Hier zeigten lediglich Cut-off-Werte z zwischen 15 % und 20 % signifikante Unterschiede.

Die periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2 prä) wurde in allen Kollektiven als prädiktiver Marker der Mortalität identifiziert (≥ 95 % vs. < 95 %: Gesamtkollektiv: Schätzer 60,1 % vs. 49,8 %, $p = 0,001$; Männer: Schätzer 57,6 % vs. 46,4 %, $p = 0,046$; Frauen: Schätzer 61,5 % vs. 53,8 %, $p = 0,024$) (vgl. Abbildung 7). Im Gegensatz dazu zeigte die SpO_2 post bei einem Grenzwert von ≥ 90 % lediglich im Gesamtkollektiv (Schätzer 58,5 % vs. 51,4 % bei ≥ 90 % vs. < 90 % SpO_2 , $p = 0,006$) und unter Frauen (Schätzer 61,3 % vs. 55,3 % $p = 0,022$) signifikante Ergebnisse (vgl. Abbildung 8). ΔSpO_2 zeigte hingegen nur bei Männern Signifikanz (≥ -4 % vs. < 4 %; Schätzer 55,8 % vs. 45,8 %, $p = 0,028$) (vgl. Abbildung 9).

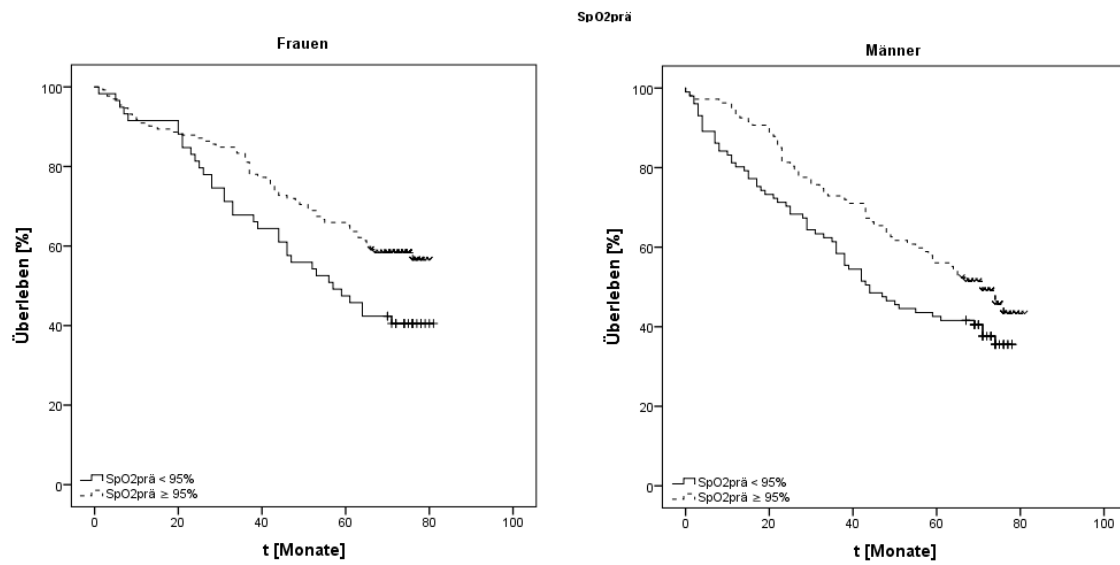


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve, SpO₂ prä, Frauen und Männer
 [Zeit (t), Sauerstoffsättigung vor Gehstest (SpO₂ prä)]

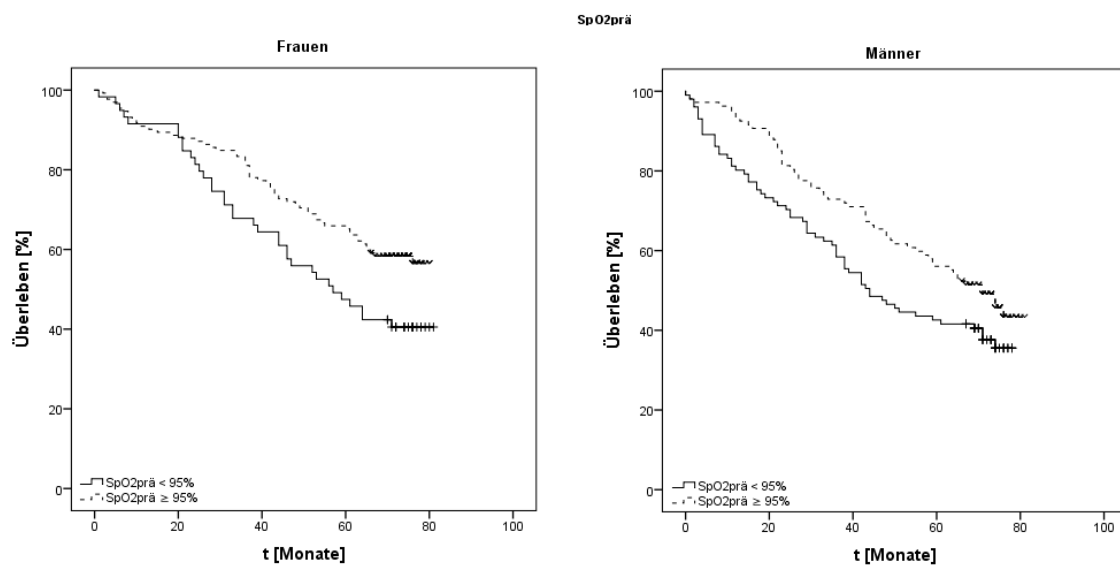


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve, SpO₂ post, Frauen und Männer
 [Zeit (t), Sauerstoffsättigung nach Gehstest (SpO₂ post)]

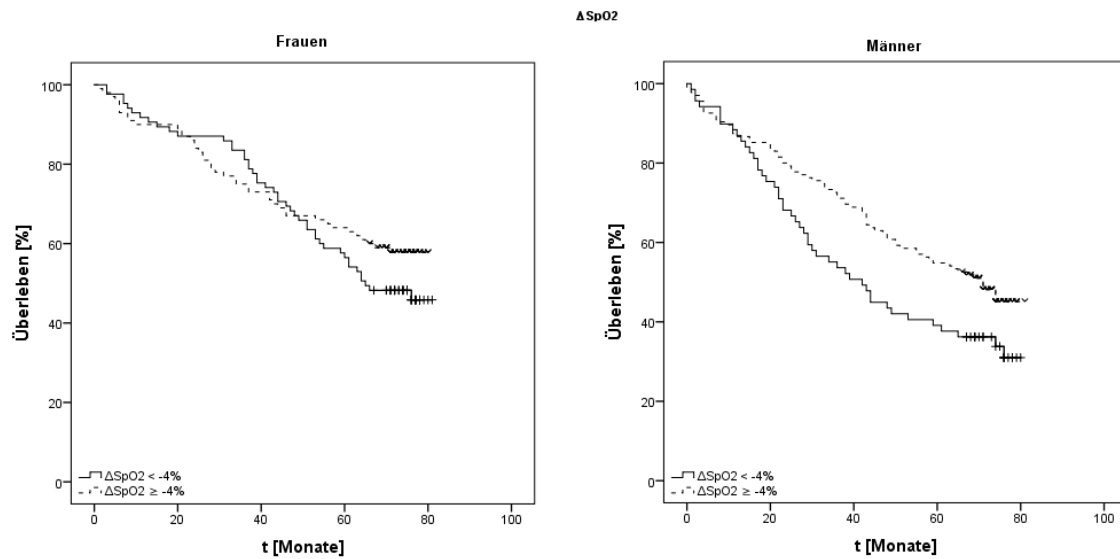


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve, ΔSpO_2 , Frauen und Männer
 [Zeit (t), Sauerstoffsättigung als Differenz über den Gehstest (ΔSpO_2)]

Der BMI war lediglich in der männlichen Studienpopulation ein signifikanter Prädiktor der Mortalität ($p = 0,008$). Als klinisch relevanter Cut-off wurde ein $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ gewählt. Für normal- und untergewichtige Männer wurde ein Überleben von 50,8 % (CI 46,0–55,6 %) und für Männer mit Prä- und Adipositas von 59,8 % (CI 55,4–64,3 %) beobachtet (vgl. Abbildung 10).

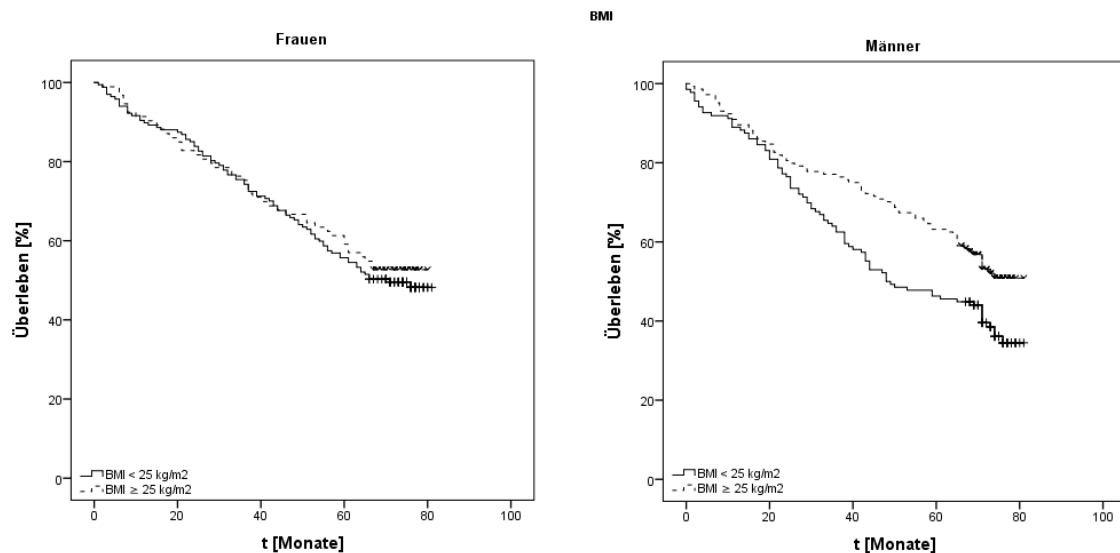


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve, BMI, Frauen und Männer
 [Zeit (t), Body-Mass-Index (BMI)]

Die Pulsfrequenz stellte nur in der Betrachtung der Δ PF bei einem besten Grenzwert von 20 bpm und lediglich im Gesamtkollektiv einen prädiktiven Marker dar (≥ 20 bpm: Schätzer 55,6; CI 48,6–56,4 %, $p = 0,039$). Die AUC in der ROC-Kurve für Δ PF lag bei 0,55 (CI 0,48–0,62 %) (vgl. Abbildung 16). Im Vergleich der AUCs, von allen als signifikant getesteten Variablen, zeigte Δ PF die geringste AUC.

Im Vergleich der GOLD-Stadien untereinander kam es zu keinen signifikanten Unterschieden in der Überlebenswahrscheinlichkeit, weder im Gesamtkollektiv (Schätzer GOLD I 71,4 %, GOLD II 56,4 %, GOLD III 55,3 %, GOLD IV 56,0 %; $p = 0,055$), noch in den geschlechtsspezifischen Subklassen (vgl. Abbildung 11).

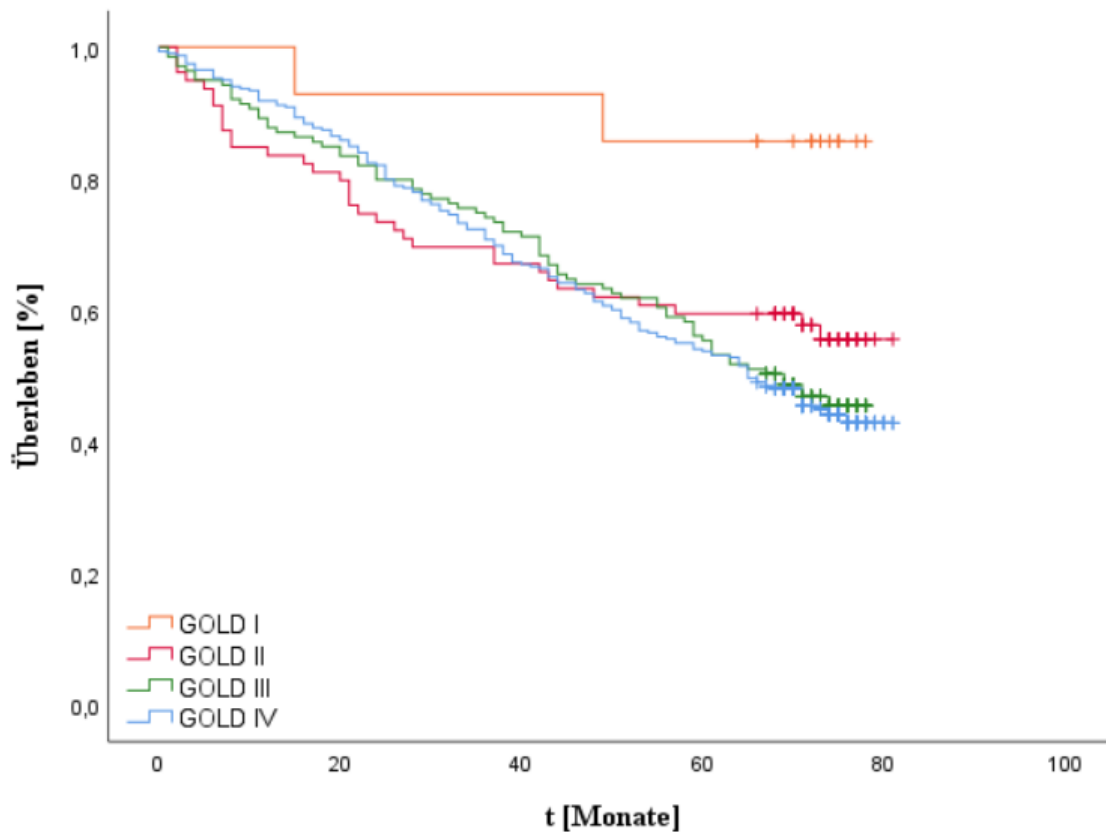


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve, GOLD, Gesamtkollektiv
[Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), Zeit (t)]

4.2.2 Multivariate Analyse

In der Cox-Analyse konnten die Ergebnisse der univariaten Analyse zu weiten Teilen bestätigt werden (vgl. Tabelle 10).

		HR	CI	p
Gesamtkollektiv	Alter [Jahre]	1,027	1,010–1,045	0,002
	6MWD [m]	0,996	0,994–0,997	< 0,001
	FEV1 [%]	0,995	0,984–1,006	0,379
	BMI [kg/m ²]	0,970	0,941–1,000	0,047
	SpO ₂ prä [%]	0,881	0,828–0,938	< 0,001
	Geschlecht	1,381	1,038–1,839	0,027
Männer	Alter [Jahre]	1,034	1,011–1,057	0,003
	6MWD [m]	0,996	0,994–0,998	< 0,001
	FEV1 [%]	0,998	0,985–1,011	0,767
	BMI [kg/m ²]	0,950	0,912–0,990	0,014
	SpO ₂ prä [%]	0,884	0,806–0,969	0,009
Frauen	Alter [Jahre]	1,014	0,986–1,043	0,323
	6MWD [m]	0,995	0,992–0,998	< 0,001
	FEV1 [%]	0,991	0,972–1,010	0,340
	BMI [kg/m ²]	1,001	0,957–1,047	0,970
	SpO ₂ prä [%]	0,868	0,798–0,944	< 0,001

Tabelle 10: Cox-Regression nach Studienkollektiven, Gehstrecke in Meter

[6-Minuten-Gehstrecke (6MWD); forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1); Body-Mass-Index (BMI); Sauerstoffsättigung vor dem Gehstest (SpO₂ prä); Hazard Ratio (HR); 95%-Konfidenzintervall (CI); Signifikanz (p)]

Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in beiden geschlechtsspezifischen Subgruppen konnte sowohl die 6MWD (Gesamtkollektiv: HR 0,996, CI 0,994–0,997; Männer: HR 0,996, CI 0,994–0,998; Frauen: HR 0,995, CI 0,992–0,998; p jeweils < 0,001) als auch das SpO₂ prä (Gesamtkollektiv: HR 0,881, CI 0,828–0,938; Frauen: HR 0,868, CI 0,798–0,944; p jeweils < 0,001; Männer: HR 0,884, CI 0,806–0,969, p = 0,009) als prädiktiver Marker der Mortalität bestätigt werden. Eine geringere Gehstrecke war in der weiblichen Subgruppe somit mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Ebenfalls konnte eine geringere Ruhesauerstoffsättigung in der weiblichen Subgruppe mit einer gesteigerten Mortalität in Verbindung gebracht werden.

Im Gesamtkollektiv und unter Männern konnte zusätzlich eine Assoziation von Mortalität und Alter (Gesamtkollektiv p = 0,002; Männer p = 0,003) und zu einem reduzierten BMI

(Gesamtkollektiv: HR 0,970, CI 1,010–1,045, $p = 0,047$; Männer: HR 0,950, CI 0,912–0,990, $p = 0,014$) festgestellt werden.

Bezüglich des Geschlechtes konnte lediglich im Gesamtkollektiv adjustiert werden. Bei der Verwendung der Gehstrecke in Metern zeigte das Geschlecht eine signifikante, negative Vorhersagekraft für das weibliche Geschlecht (HR 1,281, CI 1,038–1,839, $p = 0,027$). Wurde zur Adjustierung jedoch die 6MWD in % des Sollwertes nach Troosters genutzt, konnte dieser Effekt nicht weiter beobachtet werden (HR 1,038, CI 0,876–1,549, $p = 0,295$). Zudem war der BMI kein prädiktiver Marker (HR 0,977, CI 0,948–1,007, $p = 0,125$) (vgl. Tabelle 11). In den Subkollektiven kam es durch die Verwendung der Gehstrecke in % des Sollwertes nach Troosters zu keinen signifikanten Veränderungen.

		HR	CI	p
Gesamtkollektiv	Alter [Jahre]	1,038	1,021–1,055	< 0,001
	6MWD [% Troosters]	0,973	0,962–0,983	< 0,001
	FEV1 [%]	0,996	0,985–1,007	0,484
	BMI [kg/m ²]	0,977	0,948 – 1,007	0,125
	SpO ₂ prä [%]	0,881	0,881–0,828	< 0,001
	Geschlecht	1,038	0,876–1,549	0,295

Tabelle 11: Cox Regression, Gesamtkollektiv, Gehstrecke in % des Sollwertes nach Troosters

[6-Minuten-Gehstrecke (6MWD); forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1); Body-Mass-Index (BMI); Sauerstoffsättigung vor dem Gehstest (SpO₂ prä); Hazard Ratio (HR); Konfidenzintervall (CI); Signifikanz (p)]

Bei Nutzung der Sollwertformel nach Enright war, im Gesamtkollektiv im Gegensatz zur Analyse mit dem 6MWT in Metern, sowohl der BMI als auch das Geschlecht kein prädiktiver Marker der Mortalität (vgl. Tabelle 12). In der weiblichen Subgruppe war bei Nutzung des Sollwertes nach Enright zusätzlich das Alter ein prädiktiver Marker (HR 1,028, CI 1,002–1,057) (vgl. Tabellen 15 und 16).

		HR	CI	p
Gesamtkollektiv	Alter [Jahre]	1,040	1,023–1,058	< 0,001
	6MWD [% Enright]	0,978	0,970–0,987	< 0,001
	FEV1 [%]	0,996	0,985–1,007	0,484
	BMI [kg/m ²]	0,979	0,950–1,010	0,180
	SpO ₂ prä [%]	0,882	0,829–0,939	< 0,001
	Geschlecht	1,197	0,900–1,592	0,295

Tabelle 12: Cox Regression, Gesamtkollektiv, Gehstrecke in % des Sollwertes nach Enright

[6-Minuten-Gehstrecke (6MWD); forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1); Body-Mass-Index (BMI); Sauerstoffsättigung vor dem Gehstest (SpO₂ prä); Hazard Ratio (HR); Konfidenzintervall (CI); Signifikanz (p)]

5 DISKUSSION

Die vorliegende, retrospektive Kohortenstudie untersuchte den prädiktiven Wert des 6MWT für die Mortalität und dessen geschlechtsspezifischen Unterschiede bei Patienten mit COPD. Neben der Gehstrecke wurden die Sauerstoffsättigung sowie die Pulsfrequenz als Prädiktoren analysiert und zur Interpretation der Ergebnisse der BMI und das FEV1 berücksichtigt.

Die Untersuchungen wurden an einem hospitalisierten Kollektiv von Patienten mit COPD in fortgeschrittenen Krankheitsstadien durchgeführt. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung entsprechend der Klassifikation nach GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) in vier Krankheitsstadien mit unterschiedlichen Schweregraden nach FEV1 unterteilt. Bei mehr als der Hälfte der Patienten (57 %) lag das GOLD Stadium IV (FEV1 = weniger als 30 % des Sollwertes) vor. Die Ursache der stationären Aufnahme wurde nicht nachverfolgt, sodass eine Aussage über die Stabilität der Erkrankung zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nicht möglich war. Die erhobenen Ergebnisse sind somit nur eingeschränkt mit der Referenzliteratur zu vergleichen. In dieser wurden primär weniger schwer an COPD erkrankte Patienten und Patienten mit exazerbationsfreiem Verlauf erfasst. Exemplarisch kann hier das Kollektiv der BODE-Studie genannt werden, in welcher Patientinnen und Patienten mit einer durchschnittlichen FEV1 von 42 % untersucht wurden (Celli et al. 2004). Studien mit besonders stark durch COPD betroffenen Patienten wurden bereits durchgeführt (Pinto-Plata et al. 2004). Sie bilden jedoch unter den Studien, welche Prädiktoren der Mortalität bei COPD untersuchen, die Minderheit.

Des Weiteren ist der Anteil der Frauen (n = 264; 48 %) in der vorliegenden Studie überdurchschnittlich. Exemplarisch sei hier erneut auf die Kollektive von Celli et al. und Pinto-Plata verwiesen, in welchen Frauen zu nicht näher definierten Anteilen (Celli et al. 2004) beziehungsweise 17 % (Pinto-Plata et al. 2004) vertreten waren. In der Referenzliteratur waren Frauen gegenüber unserer Studie unterrepräsentiert. Dieser Umstand wird von Celli explizit als Limitation benannt (Celli et al. 2004).

Die wesentliche Erkenntnis der vorliegenden Studie ist, dass die 6MWD als geschlechtsunabhängiger Prädiktor der Mortalität bei hospitalisierten Patienten mit fortgeschrittener COPD bestätigt werden konnte. Sowohl die absolute Gehstrecke in

Metern als auch die relative Gehstrecke in % des Sollwertes der Gehstrecke sind signifikante und relevante Prädiktoren der Mortalität. Enright und Troosters erstellten Formeln zur Vorausberechnung der 6MWD (Enright, Sherrill 1998; Troosters et al. 1999). In dieser Studie wurden beide Sollwertgleichungen zur Vorausberechnung des Sollwertes der 6MWD verwendet. Mit steigender Gehstrecke kam es in unserem Kollektiv zu einer Abnahme der Mortalität.

Die 6MWD wurde, ungeachtet des Geschlechts, bereits wiederholt als Prädiktor zur Vorhersage der Mortalität bei COPD identifiziert (Celli 2010). Es liegen bisher jedoch nur wenige Daten zur Anwendbarkeit an Frauen vor. Außerdem wird die Gehstrecke in der Regel lediglich in Metern angegeben. Torres et al. untersuchten Frauen und Männer mit COPD, die bei Rekrutierung nach BODE-Index gematched wurden, und konnten zeigen, dass Frauen ein besseres Überleben als Männer mit entsprechend schwergradiger COPD hatten (Torres et al. 2009). Als eine Komponente des Index wurde auch der Stellenwert der absoluten Gehstrecke in Metern untersucht. Diese war ein Prädiktor der Mortalität bei beiden Geschlechtern (Torres et al. 2009). Dieselbe Forschungsgruppe untersuchte außerdem ein rein weibliches Studienkollektiv bezüglich der relativen 6MWD in % als Prädiktor. Der Sollwert wurde anhand eines gesunden, weiblichen Vergleichskollektivs festgesetzt (Torres et al. 2011). Die vorliegende Studie erhärtet somit die Evidenz, dass die absolute 6MWD ein Prädiktor der Mortalität bei COPD ist. Insbesondere wurde durch unsere Ergebnisse die bisher nur spärliche Datenlage für Patienten mit schwerer COPD wie bei Pinto-Plata et al. (Pinto-Plata et al. 2004) und geschlechtsspezifisch bezogen auf Frauen ergänzt.

Auch die Assoziation einer niedrigen Sauerstoffsättigung in Ruhe mit der Mortalität bei Patienten mit COPD ist bereits an großen Kollektiven untersucht und bestätigt worden (Lacasse et al. 2022; Shin et al. 2018). Ebenso besteht zur Anwendbarkeit dieser Ergebnisse bei Frauen gesicherte Evidenz (Ekström et al. 2010). Die vorliegende Studie betätigt diese Untersuchungsergebnisse bei beiden Geschlechtern.

Darüber hinaus weist die Studienlage auf einen Zusammenhang zwischen der Sauerstoffentsättigung beim 6MWT und einer erhöhten Mortalität hin. Die vorgeschlagenen Grenzwerte für ΔSpO_2 unterscheiden sich jedoch zwischen den Studien. So konnten Casanova et al. in einem COPD Kollektiv mit einem durchschnittlichen GOLD-Stadium III eine Grenze von $\Delta\text{SpO}_2 > 4 \%$, oder $\text{SpO}_2 \text{ post} < 90 \%$ als prädiktiven

Marker zur Bestimmung der Mortalität beobachten (Casanova et al. 2008). Glope et al. konnten die Relevanz der Gehstrecke im 6MWT und der mittleren Sauerstoffsättigung während des Testes für die Vorhersage der Prognose von, vorwiegend (82 %) männlichen, Patienten in einem weniger stark eingeschränkten Kollektiv bestätigen (Golpe et al. 2013). In der Studie von Takigawa et al. stellten sich diese Grenzwerte für Patienten mit einem durchschnittlichen GOLD-Stadium IV als nicht signifikant dar. Stattdessen war ein ΔSpO_2 von $< 6\%$ signifikanter Prädiktor für die Mortalität (Takigawa et al. 2007). Andrianopoulos et al. fanden besten Grenzwert zur Prädiktion der Mortalität mittels minimaler SpO_2 im 6MWT, bei einem Kollektiv mit einer durchschnittlichen FEV1 von 48,5 %, bei $\leq 88\%$ (Andrianopoulos et al. 2015). Die genannten Studien unterscheiden sich methodisch von der vorliegenden durch die Nutzung des minimalen SpO_2 unter Belastung und nicht des SpO_2 post. Die Evidenz bezüglich der Relevanz des Sauerstoffabfalls nach Belastung (SpO_2 post) konnte im vorliegenden Gesamtkollektiv verifiziert werden. Abweichenden Beobachtungen wurden bezüglich ΔSpO_2 gemacht, welcher in der vorliegenden Studie kein Prädiktivfaktor war. Der Einsatz einer Langzeitsauerstofftherapie während des Testes in unserer Studie ist eine mögliche Erklärung dieser Differenz zur Literatur. Zudem sind laut Protokoll für den standardisierten 6MWT vom Patienten selbst eingelegte Erholungsphasen zugelassen, sodass die SpO_2 post nicht der minimalen SpO_2 entsprechen muss. Dies könnte stärker ausgeprägter Desaturationen ohne Pausen im 6MWT maskieren.

Eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Sauerstoffsättigung über den 6MWT konnte in der Literatur nicht gefunden werden. Weitere geschlechtsspezifische Untersuchungen sind, insbesondere aufgrund der abweichenden Beobachtungen bezüglich des SpO_2 post (im vorliegenden Kollektiv nur bei Frauen signifikant) und des ΔSpO_2 (ausschließlich bei Männern signifikant), in der Zukunft notwendig.

In der vorliegenden Studie hatte die Pulsfrequenz in Ruhe keinen prädiktiven Wert für die Mortalität. Zu Bedeutung der Pulsfrequenzvariabilität im 6MWT liegt keine gezielte Forschung vor. Dies gilt jedoch nicht für die Ruhepulsfrequenz. Die Pulsfrequenz in Ruhe (PF prä) wurde für Patienten mit einer COPD durch Jensen et al. an Patienten der Copenhagen City Heart Study untersucht. Die Pulsfrequenz in Ruhe ist eine leicht verfügbare, klinische Variable, die die Risikovorhersage bei Patienten mit einer COPD über die reine Lungenfunktion hinaus verbessert. Auch im Vergleich zu einer nicht an

einer COPD erkrankten Vergleichsgruppe bestand bei an COPD Erkrankten eine höhere Pulsfrequenz (Jensen et al. 2013). Zudem konnten Lacasse et al. bei Patienten mit COPD zeigen, dass eine langsamere Erholung der Pulsfrequenz nach dem Test mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Lacasse et al. 2005). Mit Ausnahme des GOLD-Stadium I konnte die Beziehung zwischen Pulsfrequenz und GOLD-Stadium auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden. In dieser Studie wurden jedoch keine Nebenerkrankungen erfasst, sodass nicht sicher auszuschließen ist, dass es sich bei den Patienten mit GOLD-Stadium I fñhrend um anderweitig pulmonal und/oder kardiopulmonal erkrankte Patienten (z. B. mit pulmonalem Hypertonus) handelt. Auch die Medikation wurde in dieser Studie nicht erfasst, sodass medikamentös bedingte Effekte, wie etwa die von Betablockern, offen bleiben.

Die Relevanz der Pulsfrequenz nach dem Gehtest (PF post) und der Pulsdifferenz während des Gehtestes (Δ PF) als Prädiktor der Mortalität von Patienten mit COPD wurde noch unzureichend erforscht. Lediglich in einer Studie wurde die Pulsfrequenz nach dem Test (PF post) untersucht. In dieser war sie nicht von prädiktiver Relevanz (Agarwala, Salzman 2020). In der vorliegenden Studie war Δ PF jedoch nur im Gesamtkollektiv und bei einem hohen Grenzwert von Δ PF \geq 20 bpm prädiktiv. Die absoluten Werte von PF prä und PF post waren in dieser Studie in keinem untersuchten Subkollektiv Prädiktivfaktoren. Im vorliegenden weiblichen Subkollektiv wurden eine nicht signifikant erhöhte Pulsfrequenz in Ruhe sowie eine signifikant höhere PF post und Δ PF beobachtet. Eine ausgeprägtere Dekonditionierung oder kardiovaskuläre Komorbidität könnte hierfür ursächlich sein.

Populationen von Patienten mit COPD zeigen eine höhere Überlebensrate bei Übergewichtigen und schwerer bis sehr schwerer Adipositas im Vergleich zu Normalgewichtigen (Adipositas-Paradoxon) (Schols et al. 1998). Zusätzlich konnte bereits einer Reversibilität des erhöhten Mortalitätsrisikos bei Untergewichtig und Normalgewicht durch Gewichtszunahme über den kritischen BMI von 25 kg/m² nachgewiesen werden (Schols et al. 1998). Im Gesamtkollektiv der vorliegenden Studie konnte dies in der uni- und in der multivariaten Analyse bestätigt werden.

Landbo et al. untersuchten in der Copenhagen City Heart Studie 1218 Männer und 914 Frauen, welche sich vom vorliegenden Kollektiv insbesondere durch eine geringere Einschränkung der FEV1 (im Mittel bei Männern 65 % und bei Frauen 66 %) gegenüber unserem Kollektiv auszeichneten. Sie wiesen eine Gültigkeit des Adipositas-Paradoxons

auch in der weiblichen Studienpopulation nach. Es wurde nach der zunächst getrenntgeschlechtlichen Analyse jedoch nur eine gemeinsame Cox-Regression mit Adjustierung für das Geschlecht durchgeführt (Landbo et al. 1999). Dies wurde, wie oben beschrieben, auch in der vorliegenden Studie durchgeführt. Es wurden jedoch zusätzlich Cox-Regressionen in den geschlechtsspezifischen Subgruppen vorgenommen. Das Adipositas-Paradoxon konnte in unserer Studie nur im Gesamtkollektiv und unter Männern, nicht jedoch in der weiblichen Subgruppe, beobachtet werden. Die abweichenden Ergebnisse erklären sich möglicherweise durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Kollektive. In unserer Studie wurden hospitalisierte Patienten in einer Lungenfachklinik rekrutiert, in der Studie von Landbo et al. hingegen zufällig aus der Population der Copenhagen City Heart-Studie. Zudem müssen die differenten, statistischen Methoden beachtet werden. Als Schlussfolgerung können die Ergebnisse von Landbo et al. nicht auf unser Kollektiv übertragen werden. Unsere Studie bestätigt hingegen die Anwendbarkeit des BMI als Prädiktor der Mortalität bei hospitalisierten Männern mit COPD.

Bereits 1977 zeigten Fletcher et al. bei COPD einen Zusammenhang von Atemwegsobstruktion und Mortalität. Die Autoren fanden einen schnelleren FEV1-Verlust über die Zeit unter Patienten mit COPD im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv (Fletcher, Peto 1977). Es folgten zahlreiche Studien mit großen Kollektiven, welche auch viele Frauen untersuchten und das FEV1 als Prädiktor der Mortalität identifizierten. Exemplarisch sei hier auf Mannino et al. mit einer weiblichen Studienpopulation von $n = 1993$ (37 %) verwiesen (Mannino et al. 2011). Mehr noch als ein einzelner Messpunkt ist jedoch der Verlauf des FEV1 über die Zeit von Bedeutung (Marott et al. 2020). Eine punktuelle Betrachtung des FEV1 zu nur einem Zeitpunkt bildet die Komplexität und Risiken der COPD nur unzureichend ab. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund plötzlicher Verschlechterungen (z. B. Exazerbationen, Pneumonien) im zeitlichen Verlauf und damit potenziell reversiblen oder in Frequenz und Schwere variablen Risikofaktoren zu betrachten (Celli 2010). In der vorliegenden Studie, die nur eine Punktanalyse ermöglicht, konnte eine Prädiktion der Mortalität bei abnehmendem FEV1 in beiden Geschlechtern lediglich in der univariaten Analyse gezeigt werden. Pinto-Plata et al. kamen in einem vergleichbaren COPD-Kollektiv (durchschnittliches FEV1 0,8 l) zum selben Ergebnis. In der multivariaten, für Gehstrecke, Alter, FEV1, BMI und Charlson Index adjustierten Analyse war die FEV1 in Litern kein Prädiktor der Mortalität (Pinto-

Plata et al. 2004). Da es sich bei dem durch Pinto-Plata et al. untersuchten Kollektiv, genau wie beim vorliegenden, um schwer an COPD erkrankte Patienten handelt, muss die Anwendbarkeit des FEV1 als Prädiktor der Mortalität bei schwerer COPD als fraglich angesehen werden.

Die geringere FEV1 in der weiblichen Subgruppe unserer Studie wird in der Literatur als typische Verteilung interpretiert, da Frauen häufiger einen Phänotyp mit Emphysem und eine durchschnittlich stärkere Obstruktion infolge der Instabilität der Atemwege aufweisen als Männer mit gleicher Rauchanamnese und dominanter obstruktiver Bronchitis (Aryal et al. 2014; Jenkins et al. 2017).

Geschlechtsspezifische Medizin bezeichnet in der Medizin die besondere Beachtung der biologischen Unterschiede von Mann und Frau und beinhaltet eine geschlechtsspezifische Erforschung und Behandlung von Krankheiten. Hieraus und aus den angesprochenen Unterschieden der COPD bei Männern und Frauen ergibt sich die Intention dieser, auf das Geschlecht bezogenen, Studie.

Bei COPD besteht zunehmende Evidenz für geschlechtsspezifische Unterschiede, unter anderem bezüglich Phänotyp, Krankheitsverlauf sowie Risikofaktoren (Aryal et al. 2014; Jenkins et al. 2017). Es ist jedoch nur wenig über die Gültigkeit prädiktiver Marker speziell bei Frauen bekannt. Die Problematik gewinnt vor dem Hintergrund steigender Fallzahlen, insbesondere unter Frauen sowie in Entwicklungs- und Schwellenländern, zunehmende Relevanz (Burney et al. 2021; Foreman et al. 2018; Jenkins et al. 2017). Bei zunehmendem Informationsgewinn ist in Zukunft mit einem weltweiten Anstieg der Diagnose bei Frauen zu rechnen, die in klinischen Studien aus diversen Gründen häufig unterdiagnostiziert sind (Chapman et al. 2001).

Aufgrund des globalen Auftretens besteht der Bedarf nach einem einfach durchzuführenden und preiswerten Testverfahren, welches Relevanz für die Diagnostik und das Monitoring der COPD im zeitlichen Verlauf hat. Diese Ansprüche werden zum Beispiel durch den 6MWT erfüllt. Andere kardiopulmonale Belastungstests, wie die Spiroergometrie, liefern zwar einen zusätzlichen Informationsgewinn – beispielsweise die maximale Sauerstoffaufnahme, sodass Patienten trotz identischem GOLD-Schweregrad nach spiroergometrischen Kriterien unterschiedlichen Prognosegruppen zuzuordnen sind (Mühle et al. 2015) – sind jedoch in der klinischen Versorgung aufwändig und nicht

routinemäßig implementiert. Bereits bei der vorliegenden, in Mitteleuropa und an einer pneumologischen Fachklinik durchgeführten Studie ist eine Spiroergometrie als personell und technisch aufwändige Untersuchung keine Routine, sondern besonderen Fragestellungen vorbehalten und stand somit nicht in ausreichender Fallzahl für die retrospektive Betrachtung zur Verfügung.

Eine vereinfachte Variante des 6MWT ist der 2-Minuten-Gehtest (2MWT). Dieser unterliegt jedoch mit einer Minimum Clinically Important Difference von lediglich 5,5 m einer hohen Anfälligkeit für Störfaktoren und hat sich nicht als klinischer Standard durchgesetzt (Johnston et al. 2017). Eine Metaanalyse von Bohannon und Crouch schätzt die Minimum Clinically Important Difference im 6MWT auf 14,0 bis 30,5 m (Bohannon, Crouch 2017). Eine Einflussnahme durch Störfaktoren ist somit geringer. Zusätzlich wird durch die Verwendung des klinisch weit verbreiteten und gut validierten 6MWT eine bessere Vergleichbarkeit mit der Referenzliteratur hergestellt. Aus denselben Gründen wurde für die Einteilung des COPD-Schwergrades nach GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc 2022) für das FEV1 gewählt.

Die vorliegende Studie untersucht zwar die 6MWD als Prädiktor der Mortalität bei Frauen, jedoch kommen bei dieser komplexen Erkrankung auch zusammengesetzte prognostische Indices infrage, die möglicherweise besser prognostizieren als ein einzelner Messwert alleine. Celli et al. etablierten den BODE-Index, einen zusammengesetzten Index, um diese Umstände zu adressieren. Eine alleinige Betrachtung des FEV1 wurde durch sie als zu unzuverlässig beschrieben. Daher wurde der Compound-Index aus BMI, Obstruktion (gemessen mittels FEV1), Dyspnoe (gemessen mit Modified Medical Research Council) und körperlicher Belastbarkeit (gemessen mittels 6MWD) eingeführt. Eine Anwendbarkeit speziell auf Frauen wurde durch Celli et al. jedoch nicht untersucht (Celli et al. 2004). Auch eine aktuelle Studie von Perez et al. kommt zu dem Ergebnis, dass die COPD bei Frauen einige charakteristische Merkmale aufweist, die unterschiedlich stark ausgeprägt sind gegenüber Männern mit vergleichbar schwerer COPD. Unter anderem finden sich bei Frauen mit gleich schwerem BODE-Index wie bei den Männern mehr Dyspnoe und häufiger eine Exazerbation. Zudem ist weniger Auswurf zu beobachten und in dieser Analyse konnte bei weiblichen Patienten mit COPD ein längeres Überleben nachgewiesen werden (Perez et al. 2020).

Da sich in der vorliegenden Studie von den analysierten Parametern des BODE-Index jedoch nur die 6MWD als Prädiktor der Mortalität in einem pulmonal kompromittierten, weiblichen Kollektiv mit COPD herausstellte, sind weitere Untersuchungen bezüglich der Anwendbarkeit des BODE-Index auf diese Patientengruppen notwendig.

Die Stärken der vorliegenden Studie liegen insbesondere im großen Studienkollektiv und in der großen weiblichen Subgruppe. Zudem sind die Studienergebnisse durch die Verwendung von weit verbreiteten und einfach durchzuführenden Testverfahren überall unter ähnlichen Bedingungen zu reproduzieren. Auch die Anwendbarkeit der Studienergebnisse in Ländern mit nur gering ausgebauter medizinischer Infrastruktur ist somit gewährleistet.

Allerdings muss neben den Stärken der Studie auch auf Limitationen hingewiesen werden. In der vorliegenden Studie wurden keine Medikationen und keine Komorbiditäten erfasst. Von beiden Faktoren ist bekannt, dass es sich bei Männern und Frauen um einen unabhängigen Prädiktor der Mortalität handelt (Ekström et al. 2012). Agarwala und Salzmann zeigten jedoch, dass der 6MWT extrapulmonale Manifestationen der COPD (wie den Verlust an Muskelmasse und Gebrechlichkeit), sowie Komorbiditäten (wie kardiovaskuläre Erkrankungen) mit abbildet und so ein umfassendes Bild des gesamtlichen Gesundheitsstatus des Patienten bietet (Agarwala, Salzman 2020). Limitationen bestehen im retrospektiven Studiendesign. Sein Vorteil ist die unmittelbare und schnelle Durchführbarkeit, da zu Beginn der Studie bereits alle zu verwendenden Daten erhoben und aufgezeichnet sind – doch durch das kliniknahe Design der Studie kann es zu Datenlücken und Informationsverlust kommen, da nicht in allen Untersuchungen stets alle Parameter erfasst wurden. Des Weiteren muss im Nachhinein angenommen werden, dass die Verwendung der minimalen Pulsfrequenz und der minimalen Sauerstoffsättigung an Stelle der Pulsfrequenz und peripheren Sauerstoffsättigung nach dem 6MWT geeignetere Zielgrößen dargestellt hätten. Durch die Zulassung von Erholungspausen beim 6MWT gemäß American Thoracic Society Empfehlungen (American Thoracic Society Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories 2002) müssen die größte Entsättigung und der höchste Pulsfrequenzanstieg nicht obligatorisch zum Testende vorliegen. Bezüglich der Sauerstoffsättigung ist dies zusätzlich durch die bedarfsgerechte Anpassung der Sauerstoffinsufflationsrate beeinflusst.

Schlussfolgernd wurde durch die retrospektive Studie die vorbestehende Evidenz für die 6MWD als Prädiktor der Mortalität in einem schwer erkrankten Kollektiv von Männern und Frauen mit COPD untermauert. Diese gilt grundsätzlich für beide Geschlechter sowie für die Betrachtung der Gehstrecke absolut in Meter und relativ in %. Da für die optional im Gehstest erhobenen Parameter (Pulsfrequenz und periphere Sauerstoffsättigung jeweils vor, nach und als Differenz über den 6MWT) erstmalig Geschlechtsspezifität festgestellt wurde, bestehen hier Ansatzpunkte für die weitere Forschung zu geschlechtsspezifischen Besonderheiten und Unterschieden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Geschlechtsspezifische Unterschiede von Prädiktoren der Mortalität sind bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) noch nicht ausreichend untersucht. Die Prävalenz der dritthäufigsten Todesursache weltweit steigt bei Frauen stetig, weshalb die Notwendigkeit zu weiteren Analysen besteht. Als Hauptzielgröße wurde die 6-Minuten Gehstrecke (6MWD) bestimmt. Die Untersuchung ist einfach, kostengünstig und bei einer Minimal Important Difference von bis zu 30 m wenig störanfällig. Die Gehstrecke wurde absolut in Metern, relativ als Sollwert nach Troosters und nach Enright gemessen. Als Nebenzielgrößen wurden die Sauerstoffsättigung und die Pulsfrequenz während des Gehtestes, Alter, Einsekundenkapazität (FEV1) und body mass index (BMI) untersucht. Das Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regression bestimmt.

550 Patienten mit COPD wurden retrospektiv für $53,4 \pm 25,0$ Monate beobachtet. Davon waren 264 Frauen und 286 Männer (48 % und 52 %). Am häufigsten (57,8 %) lag Krankheitsstadium IV nach der Klassifikation der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease vor (FEV1 $32,3 \pm 18,5$ %). Es wurden geschlechtsspezifische Subkollektive gebildet. Frauen waren jünger und hatten ein geringeres FEV1 sowie einen niedrigeren BMI. Im Gesamtkollektiv war die Gehstrecke $314,6 \pm 103,1$ m und nur bei Verwendung der Sollwerte nach Troosters (Troosters: $45,9 \pm 15$ %; Enright: $58,4 \pm 20,3$ %) zeigten Frauen eine geringere Gehstrecke.

Alle Varianten der 6MWD stellten sich in der uni- und multivariaten Analyse als signifikante Prädiktoren der Mortalität für beide Geschlechter heraus (≥ 300 m, Troosters ≥ 50 %, Enright ≥ 50 %: jeweils $p < 0,001$). Darüber hinaus war nur die Sauerstoffsättigung vor dem Test in allen Kollektiven prädiktiv (Gesamtkollektiv und Frauen $p < 0,001$, Männer $p = 0,009$). Die FEV1 zeigte lediglich in den univariaten Analysen signifikante Ergebnisse. Zusätzlich war bei Frauen die Sauerstoffsättigung am Ende des Gehtests prädiktiv ($p = 0,022$), bei Männern waren es die Differenz der Sauerstoffsättigung über den Gehtest ($p = 0,028$) und der BMI ($p = 0,014$). Die Pulsfrequenz war kein Prädiktor für Mortalität bei COPD. Als der am einfachsten zu bestimmende, wenig fehleranfällige und bei beiden Geschlechtern signifikante Parameter zur Prädiktion der Mortalität bei Patienten mit COPD konnte somit anhand der vorliegenden Studie die 6MWD bestätigt werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abboud, R.T., Vimalanathan, S. (2008):
Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema.
Int J Tuberc Lung Dis. 12, 361–367.
2. Adeloye, D., Chua, S., Lee, C., Basquill, C., Papana, A., Theodoratou, E., Nair, H., Gasevic, D., Sridhar, D., Campbell, H., Chan, K.Y., Sheikh, A., Rudan, I. (2015):
Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis.
J Glob Health. 5, 20415.
3. Agarwala, P., Salzman, S.H. (2020):
Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement.
Chest. 157, 603–611.
4. Agusti, A., Faner, R. (2020):
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Pathogenesis.
Clin Chest med. 41, 307–314.
5. Agustí, A., Melén, E., DeMeo, D.L., Breyer-Kohansal, R., Faner, R. (2022):
Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan.
Lancet Respir Med. 10, 512–524.
6. Allinson, J.P., Hardy, R., Donaldson, G.C., Shaheen, S.O., Kuh, D., Wedzicha, J.A. (2017):
Combined Impact of Smoking and Early-Life Exposures on Adult Lung Function Trajectories.
Am J Respir Crit Care Med. 196, 1021–1030.
7. Andrianopoulos, V., Wouters, E.F.M., Pinto-Plata, V.M., Vanfleteren, Lowie E G W, Bakke, P.S., Franssen, F.M.E., Agusti, A., MacNee, W., Rennard, S.I., Tal-Singer, R., Vogiatzis, I., Vestbo, J., Celli, B.R., Spruit, M.A. (2015):
Prognostic value of variables derived from the six-minute walk test in patients with COPD: Results from the ECLIPSE study.
Respir Med. 109, 1138–1146.
8. Aryal, S., Diaz-Guzman, E., Mannino, D.M. (2014):

- Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes.
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 9, 1145–1154.
9. American Thoracic Society Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories (2002):
American Thoracic Society statement: guidelines for the six-minute walk test.
Am J Respir Crit Care Med. 166, 111–117.
10. Balte, P., Karmaus, W., Roberts, G., Kurukulaaratchy, R., Mitchell, F., Arshad, H. (2016):
Relationship between birth weight, maternal smoking during pregnancy and childhood and adolescent lung function: A path analysis.
Respir Med. 121, 13–20.
11. Barnes, P.J. (2008):
Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease.
Nat Rev Immunol. 8, 183–192.
12. Baur, X., Preisser, A., Oldenburg, M., Schneider, J., Merget, R.:
Lungenfunktionsprüfung in der Arbeitsmedizin.
AWMF online 2008, Online-Publikation;
https://www.dgaum.de/fileadmin/pdf/Leitlinien/002-013_S1_Lungenfunktionspruefungen_in_der_Arbeitsmedizin_08-2005_08-2010_2_.pdf
13. Benway, C.J., Liu, J., Guo, F., Du, F., Randell, S.H., Cho, M.H., Silverman, E.K., Zhou, X. (2021):
Chromatin Landscapes of Human Lung Cells Predict Potentially Functional Chronic Obstructive Pulmonary Disease Genome-Wide Association Study Variants.
Am J Respir Cell Mol Biol. 65, 92–102.
14. Blanco, I., Diego, I., Bueno, P., Pérez-Holanda, S., Casas-Maldonado, F., Miravittles, M. (2020):
Prevalence of $\alpha(1)$ -antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review.
Eur Respir Rev. 29.
15. Bohannon, R.W., Crouch, R. (2017):
Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review.

- J Eval Clin Practi. 23, 377–381.
16. Buist, A.S., McBurnie, M.A., Vollmer, W.M., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D.M., Menezes, A.M.B., Sullivan, S.D., Lee, T.A., Weiss, K.B., Jensen, R.L., Marks, G.B., Gulsvik, A., Nizankowska-Mogilnicka, E. (2007):
International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study.
Lancet. 370, 741–750.
17. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften:
NVL COPD – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage.
2021, Online-Publikation; <https://www.leitlinien.de/themen/copd/2-auflage>
18. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte:
ICD-10-GM Version 2023 Systematisches Verzeichnis.
2022a, Online-Publikation;
https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/_node.html
19. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte:
OPS Version 2023 Systematisches Verzeichnis.
2022b, Online-Publikation;
https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/OPS-ICHI/OPS/_node.html
20. Burney, P., Patel, J., Minelli, C., Gnatiuc, L., Amaral, A.F.S., Kocabaş, A., Cherkaski, H.H., Gulsvik, A., Nielsen, R., Bateman, E., Jithoo, A., Mortimer, K., Sooronbaev, T.M., Lawin, H., Nejjari, C., Elbiaze, M., El Rhazi, K., Zheng, J.-P., Ran, P., Welte, T., Obaseki, D., Erhabor, G., Elsony, A., Osman, N.B., Ahmed, R., Nizankowska-Mogilnicka, E., Mejza, F., Mannino, D.M., Bárbara, C., Wouters, E.F.M., Idolor, L.F., Loh, L.-C., Rashid, A., Juvekar, S., Gislason, T., Al Ghobain, M., Studnicka, M., Harrabi, I., Denguezli, M., Koul, P.A., Jenkins, C., Marks, G., Jögi, R., Hafizi, H., Janson, C., Tan, W.C., Aquart-Stewart, A., Mbatchou, B., Nafees, A.A., Gunasekera, K., Seemungal, T., Anand, M.P., Enright, P., Vollmer, W.M., Blangiardo, M., Elfadaly, F.G., Buist, A.S. (2021):
Prevalence and Population-Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study.
Am J Respir Crit Care Med. 203, 1353–1365.

21. Camp, P.G., Coxson, H.O., Levy, R.D., Pillai, S.G., Anderson, W., Vestbo, J., Kennedy, S.M., Silverman, E.K., Lomas, D.A., Paré, P.D. (2009):
Sex differences in emphysema and airway disease in smokers.
Chest. 136, 1480–1488.
22. Casanova, C., Cote, C., Marin, J.M., Pinto-Plata, V., Torres, J.P. de, Aguirre-Jaíme, A., Vassaux, C., Celli, B.R. (2008):
Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD.
Chest. 134, 746–752.
23. Celli, B., Fabbri, L., Criner, G., Martinez, F.J., Mannino, D., Vogelmeier, C., Montes de Oca, M., Papi, A., Sin, D.D., Han, M.K., Agusti, A. (2022):
Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision.
Am J Respir Crit Care Med. 206, 1317–1325.
24. Celli, B., Tetzlaff, K., Criner, G., Polkey, M.I., Sciruba, F., Casaburi, R., Tal-Singer, R., Kawata, A., Merrill, D., Rennard, S. (2016):
The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med.* 194, 1483–1493.
25. Celli, B.R. (2010):
Predictors of mortality in COPD.
Respir Med. 104, 773–779.
26. Celli, B.R., Cote, C.G., Marin, J.M., Casanova, C., Montes de Oca, M., Mendez, R.A., Pinto Plata, V., Cabral, H.J. (2004):
The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease.
N Engl J Med. 350, 1005–1012.
27. Chapman, K.R., Tashkin, D.P., Pye, D.J. (2001):
Gender bias in the diagnosis of COPD.
Chest. 119, 1691–1695.
28. Cho, M.H., Hobbs, B.D., Silverman, E.K. (2022):
Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder.
Lancet Respir Med. 10, 485–496.

29. Christenson, S.A., Smith, B.M., Bafadhel, M., Putcha, N. (2022):
Chronic obstructive pulmonary disease.
Lancet. 399, 2227–2242.
30. Criée, C.-P., Baur, X., Berdel, D., Bösch, D., Gappa, M., Haidl, P., Husemann, K., Jörres, R.A., Kabitz, H.-J., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Merget, R., Mitfessel, H., Nowak, D., Ochmann, U., Schürmann, D., Smith, H.-J., Sorichter, S., Voshaar, T., Worth, H.:
Leitlinie 020-017 Spirometrie. S2k-Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie.
2015, Online-Publikation; https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-017l_S2k_Spirometrie-2015-05-abgelaufen.pdf
31. Criée, C.-P., Berdel, D., Heise, D., Jörres, R.A., Kardos, P., Leupold, W., Magnussen, M., Marek, W., Merget, R., Mitfessel, H., Rasche, K., Rolke, M., Smith, H.-J., St. Sorichter, Worth, H. (2009): Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie), Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin.
In Criée, C.-P. (Hrsg.): Prinzip der Ganzkörperplethysmographie. S. 9-10. München: Dustri-Verlag. Feistle.
32. Dharmage, S.C., Erbas, B., Jarvis, D., Wjst, M., Raheison, C., Norbäck, D., Heinrich, J., Sunyer, J., Svanes, C. (2009):
Do childhood respiratory infections continue to influence adult respiratory morbidity?.
Eur Respir J. 33, 237–244.
33. DIN e.V. (2020):
DIN 33402-2:2020-12, Ergonomie_ - Körpermaße des Menschen_ - Teil_2: Werte. 1. Auflage
Berlin: Beuth Verlag GmbH
34. Duan, J.-X., Cheng, W., Zeng, Y.-Q., Chen, Y., Cai, S., Li, X., Zhu, Y.-Q., Chen, M., Zhou, M.-L., Ma, L.-B., Liu, Q.-M., Chen, P. (2020):
Characteristics of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exposed to Different Environmental Risk Factors: A Large Cross-Sectional Study.
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 15, 2857–2867.
35. Ekström, M., Franklin, K.A., Ström, K.E. (2010):
Increased relative mortality in women with severe oxygen-dependent COPD.

- Chest. 137, 31–36.
36. Ekström, M.P., Jogrégus, C., Ström, K.E. (2012):
Comorbidity and sex-related differences in mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease.
PloS One. 7, e35806.
37. Enright, P.L., Sherrill, D.L. (1998):
Reference equations for the six-minute walk in healthy adults.
Am J Respir Crit Care Med. 158, 1384–1387.
38. Fletcher, C., Peto, R. (1977):
The natural history of chronic airflow obstruction.
Br Med J. 1, 1645–1648.
39. Foreman, K.J., Marquez, N., Dolgert, A., Fukutaki, K., Fullman, N., McGaughey, M., Pletcher, M.A., Smith, A.E., Tang, K., Yuan, C.-W., Brown, J.C., Friedman, J., He, J., Heuton, K.R., Holmberg, M., Patel, D.J., Reidy, P., Carter, A., Cercy, K., Chapin, A., Douwes-Schultz, D., Frank, T., Goettsch, F., Liu, P.Y., Nandakumar, V., Reitsma, M.B., Reuter, V., Sadat, N., Sorensen, R.J.D., Srinivasan, V., Updike, R.L., York, H., Lopez, A.D., Lozano, R., Lim, S.S., Mokdad, A.H., Vollset, S.E., Murray, C.J.L. (2018):
Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories.
Lancet. 392, 2052–2090.
40. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc:
2023 Report Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
2022, Online-Publikation; <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
41. Golpe, R., Pérez-de-Llano, L.A., Méndez-Marote, L., Veres-Racamonge, A. (2013):
Prognostic value of walk distance, work, oxygen saturation, and dyspnea during 6-minute walk test in COPD patients. Respir Care. 58, 1329–1334.
42. González-García, M., Torres-Duque, C.A., Bustos, A., Jaramillo, C., Maldonado, D. (2012):
Bronchial hyperresponsiveness in women with chronic obstructive pulmonary disease related to wood smoke.

- Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 7, 367–373.
43. Graham, B.L., Steenbruggen, I., Miller, M.R., Barjaktarevic, I.Z., Cooper, B.G., Hall, G.L., Hallstrand, T.S., Kaminsky, D.A., McCarthy, K., McCormack, M.C., Oropez, C.E., Rosenfeld, M., Stanojevic, S., Swanney, M.P., Thompson, B.R. (2019):
Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement.
Am J Respir Crit Care Med. 200, e70-e88.
44. Guarascio, A.J., Ray, S.M., Finch, C.K., Self, T.H. (2013):
The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA.
Clinicoecon Outcomes Research. 5, 235–245.
45. Guyatt, G.H., Sullivan, M.J., Thompson, P.J., Fallen, E.L., Pugsley, S.O., Taylor, D.W., Berman, L.B. (1985):
The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure.
Can Med Assoc J. 132, 919–923.
46. Halbert, R.J., Natoli, J.L., Gano, A., Badamgarav, E., Buist, A.S., Mannino, D.M. (2006):
Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis.
The Eur Respir J. 28, 523–532.
47. Ho, T.-W., Ruan, S.-Y., Huang, C.-T., Tsai, Y.-J., Lai, F., Yu, C.-J. (2018):
Validity of ICD9-CM codes to diagnose chronic obstructive pulmonary disease from National Health Insurance claim data in Taiwan.
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 13, 3055–3063.
48. Hogg, J.C., Paré, P.D., Hackett, T.-L. (2017):
The Contribution of Small Airway Obstruction to the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
Physiol Rev. 97, 529–552.
49. Hunninghake, G.M., Cho, M.H., Tesfaigzi, Y., Soto-Quiros, M.E., Avila, L., Lasky-Su, J., Stidley, C., Melén, E., Söderhäll, C., Hallberg, J., Kull, I., Kere, J., Svartengren, M., Pershagen, G., Wickman, M., Lange, C., DeMeo, D.L., Hersh, C.P., Klanderman, B.J., Raby, B.A., Sparrow, D., Shapiro, S.D., Silverman, E.K., Litonjua, A.A., Weiss, S.T., Celedón, J.C. (2009):
MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations.

- N Engl J Med. 361, 2599–2608.
50. Jenkins, C.R., Chapman, K.R., Donohue, J.F., Roche, N., Tsiligianni, I., Han, M.K. (2017):
Improving the Management of COPD in Women.
Chest. 151, 686–696.
51. Jensen, M.T., Marott, J.L., Lange, P., Vestbo, J., Schnohr, P., Nielsen, O.W., Jensen, J.S., Jensen, G.B. (2013):
Resting heart rate is a predictor of mortality in COPD.
Eur Respir J. 42, 341–349.
52. Johnston, K.N., Potter, A.J., Phillips, A.C. (2017):
Minimal important difference and responsiveness of 2-minute walk test performance in people with COPD undergoing pulmonary rehabilitation.
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 12, 2849–2857.
53. Kamal, R., Srivastava, A.K., Kesavachandran, C.N., Bihari, V., Singh, A. (2022):
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in women due to indoor biomass burning: a meta analysis.
Int J Environ Health Res. 32, 1403–1417.
54. Karch, A., Vogelmeier, C., Welte, T., Bals, R., Kauczor, H.-U., Biederer, J., Heinrich, J., Schulz, H., Gläser, S., Holle, R., Watz, H., Korn, S., Adaskina, N., Biertz, F., Vogel, C., Vestbo, J., Wouters, E.F.M., Rabe, K.F., Söhler, S., Koch, A., Jörres, R.A. (2016):
The German COPD cohort COSYCONET: Aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline.
Respir Med. 114, 27–37.
55. Kohansal, R., Martinez-Camblor, P., Agustí, A., Buist, A.S., Mannino, D.M., Soriano, J.B. (2009):
The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort.
Am J Respir Crit Care Med. 180, 3–10.
56. Lacasse, M., Maltais, F., Poirier, P., Lacasse, Y., Marquis, K., Jobin, J., LeBlanc, P. (2005):
Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease.
Respir Med. 99, 877–886.

57. Lacasse, Y., Casaburi, R., Sliwinski, P., Chaouat, A., Fletcher, E., Haidl, P., Maltais, F. (2022):
Home oxygen for moderate hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis.
Lancet Respir Med. 10, 1029–1037.
58. Lamprecht, B., McBurnie, M.A., Vollmer, W.M., Gudmundsson, G., Welte, T., Nizankowska-Mogilnicka, E., Studnicka, M., Bateman, E., Anto, J.M., Burney, P., Mannino, D.M., Buist, S.A. (2011):
COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study.
Chest. 139, 752–763.
59. Landbo, C., Prescott, E., Lange, P., Vestbo, J., Almdal, T.P. (1999):
Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease.
Am J Respir Crit Care Med. 160, 1856–1861.
60. Mackay, J., Amos, A. (2003):
Women and tobacco.
Respirology. 8, 123–130.
61. Mammen, J.R., Lee, J.E. (2021):
Understanding the genetics of chronic obstructive pulmonary disease, α 1-antitrypsin deficiency, and implications for clinical practice.
J Am Assoc Nurse Pract. 33, 576–579.
62. Mannino, D.M., Buist, A.S. (2007):
Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends.
Lancet. 370, 765–773.
63. Mannino, D.M., Diaz-Guzman, E., Buist, S. (2011):
Pre- and post-bronchodilator lung function as predictors of mortality in the Lung Health Study.
Respir Res. 12, 136.
64. Marco, R. de, Accordini, S., Cerveri, I., Corsico, A., Antó, J.M., Künzli, N., Janson, C., Sunyer, J., Jarvis, D., Chinn, S., Vermeire, P., Svanes, C., Ackermann-Lieblich, U., Gislason, T., Heinrich, J., Leynaert, B., Neukirch, F., Schouten, J.P., Wjst, M., Burney, P. (2007):
Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm.

- Am J Respir Crit Care Med. 175, 32–39.
65. Marott, J.L., Ingebrigtsen, T.S., Çolak, Y., Vestbo, J., Lange, P. (2020):
Lung Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease as Predictors of Exacerbations and Mortality.
Am J Respir Crit Care Med. 202, 210–218.
66. Martinez, F.J., Agustí, A., Celli, B.R., Han, M.K., Allinson, J.P., Bhatt, S.P., Calverley, P., Chotirmall, S.H., Chowdhury, B., Darken, P., Da Silva, C.A., Donaldson, G., Dorinsky, P., Dransfield, M., Faner, R., Halpin, D.M., Jones, P., Krishnan, J.A., Locantore, N., Martinez, F.D., Mullerova, H., Price, D., Rabe, K.F., Reisner, C., Singh, D., Vestbo, J., Vogelmeier, C.F., Wise, R.A., Tal-Singer, R., Wedzicha, J.A. (2022):
Treatment Trials in Young Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Time to Move Forward.
Am J Respir Crit Care Med. 205, 275–287.
67. Mathers, C.D., Loncar, D. (2006):
Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030.
PLoS Med. 3, e442.
68. Montserrat-Capdevila, J., Marsal, J.R., Ortega, M., Castañ-Abad, M.T., Alsedà, M., Barbé, F., Godoy, P. (2021):
Clinico-epidemiological characteristics of men and women with a new diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: a database (SIDIAP) study.
BMC Pulm Med. 21, 44.
69. Mortimer, K., Montes de Oca, M., Salvi, S., Balakrishnan, K., Hadfield, R.M., Ramirez-Venegas, A., Halpin, D.M.G., Ozoh Obianuju, B., Han MeiLan, K., Perez Padilla, R., Kirenga, B., Balmes, J.R. (2022):
Household air pollution and COPD: cause and effect or confounding by other aspects of poverty?
Int J Tuberc Lung Dis. 26, 206–216.
70. Mühle, A., Obst, A., Winkler, J., Ewert, R. (2015):
Cardiopulmonary exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - breath-functional characterization and disease severity assessment.
Pneumologie. 69, 534–544.
71. National Institute for Health and Care Excellence (2019):
Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. NICE Guideline, No. 115

- London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
72. Ntritsos, G., Franek, J., Belbasis, L., Christou, M.A., Markozannes, G., Altman, P., Fogel, R., Sayre, T., Ntzani, E.E., Evangelou, E. (2018):
Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis.
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 13, 1507–1514.
73. Oldenburger, A., Teschler, H., Teschler, S., Ernst, F., Goergens, A. (2022):
Effects of Outpatient Compact Rehabilitation on Physical Performance and Quality of Life in Patients with Work-Related Lung Diseases.
Pneumologie. 76, 35–46.
74. Omori, H., Nonami, Y., Morimoto, Y. (2005):
Effect of smoking on FEV decline in a cross-sectional and longitudinal study of a large cohort of Japanese males.
Respirology. 10, 464–469.
75. Orozco-Levi, M., Garcia-Aymerich, J., Villar, J., Ramirez-Sarmiento, A., Antó, J.M., Gea, J. (2006):
Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease.
Eur Respir J. 27, 542–546.
76. Pando-Sandoval, A., Ruano-Ravina, A., Candal-Pedreira, C., Rodríguez-García, C., Represas-Represas, C., Golpe, R., Fernández-Villar, A., Pérez-Ríos, M. (2022):
Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: A systematic review.
Clin Respir J. 16, 261–275.
77. Perez, T.A., Castillo, E.G., Ancochea, J., Pastor Sanz, M.T., Almagro, P., Martínez-Cambor, P., Miravittles, M., Rodríguez-Carballeira, M., Navarro, A., Lamprecht, B., Ramírez-García Luna, A.S., Kaiser, B., Alfageme, I., Casanova, C., Esteban, C., Soler-Cataluña, J.J., De-Torres, J.P., Celli, B.R., Marin, J.M., Lopez-Campos, J.L., Riet, G.T., Sobradillo, P., Lange, P., Garcia-Aymerich, J., Anto, J.M., Turner, A.M., Han, M.K., Langhammer, A., Sternberg, A., Leivseth, L., Bakke, P., Johannessen, A., Oga, T., Cosío, B., Echazarreta, A., Roche, N., Burgel, P.-R., Sin, D.D., Puhan, M.A., Soriano, J.B. (2020):
Sex differences between women and men with COPD: A new analysis of the 3CIA study.
Respir Med. 171, 106105.
78. Pinto-Plata, V.M., Cote, C., Cabral, H., Taylor, J., Celli, B.R. (2004):

- The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD.
Eur Respir J. 23, 28–33.
79. Raghavan, D., Jain, R. (2016):
Increasing awareness of sex differences in airway diseases.
Respirology. 21, 449–459.
80. Salvi, S.S., Barnes, P.J. (2009):
Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers.
Lancet. 374, 733–743.
81. Schols, A.M., Slangen, J., Volovics, L., Wouters, E.F. (1998):
Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease.
Am J Respir Crit Care Med. 157, 1791–1797.
82. Shin, S.H., Park, J., Cho, J., Sin, D.D., Lee, H., Park, H.Y. (2018):
Severity of Airflow Obstruction and Work Loss in a Nationwide Population of Working Age.
Sci Rep. 8, 9674.
83. Silveyra, P., Fuentes, N., Rodriguez Bauza, D.E. (2021):
Sex and Gender Differences in Lung Disease.
Adv Exp Med Biol. 1304, 227–258.
84. Sodhi, A., Pisani, M., Glassberg, M.K., Bourjeily, G., D'Ambrosio, C. (2022):
Sex and Gender in Lung Disease and Sleep Disorders: A State-of-the-Art Review.
Chest. 162, 647–658.
85. Somayaji, R., Chalmers, J.D. (2022):
Just breathe: a review of sex and gender in chronic lung disease.
Eur Respir Rev. 31.
86. Soriano, J.B., Kendrick, P.J., Paulson, K.R., Gupta, V., Abrams, E.M., Adedoyin, R.A., Adhikari, T.B., Advani, S.M., Agrawal, A., Ahmadian, E., Alahdab, F., Aljunid, S.M., Altirkawi, K.A., Alvis-Guzman, N., Anber, N.H., Andrei, C.L., Anjomshoa, M., Ansari, F., Antó, J.M., Arabloo, J., Athari, S.M., Athari, S.S., Awoke, N., Badawi, A., Banoub, J.A.M., Bennett, D.A., Bensenor, I.M., Berfield, K.S.S., Bernstein, R.S., Bhattacharyya, K., Bijani, A., Brauer, M., Bukhman, G., Butt, Z.A., Cámara, L.A., Car, J., Carrero, J.J., Carvalho, F., Castañeda-Orjuela, C.A., Choi, J.-Y.J., Christopher, D.J., Cohen, A.J., Dandona, L., Dandona, R., Dang, A.K., Daryani, A., Courten, B. de,

Demeke, F.M., Demoz, G.T., Neve, J.-W. de, Desai, R., Dharmaratne, S.D., Diaz, D., Douiri, A., Driscoll, T.R., Duken, E.E., Eftekhari, A., Elkout, H., Endries, A.Y., Fadhil, I., Faro, A., Farzadfar, F., Fernandes, E., Filip, I., Fischer, F., Foroutan, M., Garcia-Gordillo, M.A., Gebre, A.K., Gebremedhin, K.B., Gebremeskel, G.G., Gezae, K.E., Ghoshal, A.G., Gill, P.S., Gillum, R.F., Goudarzi, H., Guo, Y., Gupta, R., Hailu, G.B., Hasanzadeh, A., Hassen, H.Y., Hay, S.I., Hoang, C.L., Hole, M.K., Horita, N., Hosgood, H.D., Hostiuc, M., Househ, M., Ilesanmi, O.S., Ilic, M.D., Irvani, S.S.N., Islam, S.M.S., Jakovljevic, M., Jamal, A.A., Jha, R.P., Jonas, J.B., Kabir, Z., Kasaeian, A., Kasahun, G.G., Kassa, G.M., Kefale, A.T., Kengne, A.P., Khader, Y.S., Khafaie, M.A., Khan, E.A., Khan, J., Khubchandani, J., Kim, Y.-E., Kim, Y.J., Kisa, S., Kisa, A., Knibbs, L.D., Komaki, H., Koul, P.A., Koyanagi, A., Kumar, G.A., Lan, Q., Lasrado, S., Lauriola, P., La Vecchia, C., Le, T.T., Leigh, J., Levi, M., Li, S., Lopez, A.D., Lotufo, P.A., Madotto, F., Mahotra, N.B., Majdan, M., Majeed, A., Malekzadeh, R., Mamun, A.A., Manafi, N., Manafi, F., Mantovani, L.G., Meharie, B.G., Meles, H.G., Meles, G.G., Menezes, R.G., Mestrovic, T., Miller, T.R., Mini, G.K., Mirrakhimov, E.M., Moazen, B., Mohammad, K.A., Mohammed, S., Mohebi, F., Mokdad, A.H., Molokhia, M., Monasta, L., Moradi, M., Moradi, G., Morawska, L., Mousavi, S.M., Musa, K.I., Mustafa, G., Naderi, M., Naghavi, M., Naik, G., Nair, S., Nangia, V., Nansseu, J.R., Nazari, J., Ndwandwe, D.E., Negoï, R.I., Nguyen, T.H., Nguyen, C.T., Nguyen, H.L.T., Nixon, M.R., Ofori-Asenso, R., Ogbo, F.A., Olagunju, A.T., Olagunju, T.O., Oren, E., Ortiz, J.R., Owolabi, M.O., P A, M., Pakhale, S., Pana, A., Panda-Jonas, S., Park, E.-K., Pham, H.Q., Postma, M.J., Pourjafar, H., Poustchi, H., Radfar, A., Rafiei, A., Rahim, F., Rahman, M.H.U., Rahman, M.A., Rawaf, S., Rawaf, D.L., Rawal, L., Reiner Jr., R.C., Reitsma, M.B., Roever, L., Ronfani, L., Roro, E.M., Roshandel, G., Rudd, K.E., Sabde, Y.D., Sabour, S., Saddik, B., Safari, S., Saleem, K., Samy, A.M., Santric-Milicevic, M.M., Sao Jose, B.P., Sartorius, B., Satpathy, M., Savic, M., Sawhney, M., Sepanlou, S.G., Shaikh, M.A., Sheikh, A., Shigematsu, M., Shirkoohi, R., Si, S., Siabani, S., Singh, V., Singh, J.A., Soljak, M., Somayaji, R., Soofi, M., Soyiri, I.N., Tefera, Y.M., Temsah, M.-H., Tesfay, B.E., Thakur, J.S., Toma, A.T., Tortajada-Girbés, M., Tran, K.B., Tran, B.X., Tudor Car, L., Ullah, I., Vacante, M., Valdez, P.R., van Boven, Job F M, Vasankari, T.J., Veisani, Y., Violante, F.S., Wagner, G.R., Westerman, R., Wolfe, C.D.A., Wondafrash, D.Z., Wondmieneh, A.B., Yonemoto, N., Yoon, S.-J., Zaidi, Z., Zamani, M., Zar, H.J., Zhang, Y., Vos, T. (2020):

- Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.
Lancet Respir Med. 8, 585–596.
87. Stephenson, J.J., Wertz, D., Gu, T., Patel, J., Dalal, A.A. (2017):
Clinical and economic burden of dyspnea and other COPD symptoms in a managed care setting.
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 12, 1947–1959.
88. Stoller, J.K., Aboussouan, L.S. (2005):
Alpha1-antitrypsin deficiency.
Lancet. 365, 2225–2236.
89. Takigawa, N., Tada, A., Soda, R., Date, H., Yamashita, M., Endo, S., Takahashi, S., Kawata, N., Shibayama, T., Hamada, N., Sakaguchi, M., Hirano, A., Kimura, G., Okada, C., Takahashi, K. (2007):
Distance and oxygen desaturation in 6-min walk test predict prognosis in COPD patients.
Respir Med. 101, 561–567.
90. Torres, J.P. de, Casanova, C., Cote, C.G., López, M.V., Díaz, O., María Marin, J., Pinto-Plata, V., Montes de Oca, M., Aguirre-Jaime, A., Celli, B.R. (2011):
Six-minute walking distance in women with COPD.
COPD. 8, 300–305.
91. Torres, J.P. de, Cote, C.G., López, M.V., Casanova, C., Díaz, O., Marin, J.M., Pinto-Plata, V., Oca, M.M. de, Nekach, H., Dordelly, L.J., Aguirre-Jaime, A., Celli, B.R. (2009):
Sex differences in mortality in patients with COPD.
Eur Respir J. 33, 528–535.
92. Townsend, E.A., Miller, V.M., Prakash, Y.S. (2012):
Sex differences and sex steroids in lung health and disease.
Endocr Rev. 33, 1–47.
93. Troosters, T., Gosselink, R., Decramer, M. (1999):
Six minute walking distance in healthy elderly subjects.
Eur Respir J. 14, 270–274.
94. Vos, T., Lim, S.S., Abbafati, C., Abbas, K.M., Abbasi, M., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Abdollahpour, I., Abolhassani, H., Aboyans, V., Abrams, E.M., Abreu, L.G., Abrigo,

M.R.M., Abu-Raddad, L.J., Abushouk, A.I., Acebedo, A., Ackerman, I.N., Adabi, M., Adamu, A.A., Adebayo, O.M., Adekanmbi, V., Adelson, J.D., Adetokunboh, O.O., Adham, D., Afshari, M., Afshin, A., Agardh, E.E., Agarwal, G., Agesa, K.M., Aghaali, M., Aghamir, S.M.K., Agrawal, A., Ahmad, T., Ahmadi, A., Ahmadi, M., Ahmadi, H., Ahmadpour, E., Akalu, T.Y., Akinyemi, R.O., Akinyemiju, T., Akombi, B., Al-Aly, Z., Alam, K., Alam, N., Alam, S., Alam, T., Alanzi, T.M., Albertson, S.B., Alcalde-Rabanal, J.E., Alema, N.M., Ali, M., Ali, S., Alicandro, G., Alijanzadeh, M., Alinia, C., Alipour, V., Aljunid, S.M., Alla, F., Allebeck, P., Almasi-Hashiani, A., Alonso, J., Al-Raddadi, R.M., Altirkawi, K.A., Alvis-Guzman, N., Alvis-Zakzuk, N.J., Amini, S., Amini-Rarani, M., Aminorroaya, A., Amiri, F., Amit, A.M.L., Amugsi, D.A., Amul, G.G.H., Anderlini, D., Andrei, C.L., Andrei, T., Anjomshoa, M., Ansari, F., Ansari, I., Ansari-Moghaddam, A., Antonio, C.A.T., Antony, C.M., Antriyandarti, E., Anvari, D., Anwer, R., Arabloo, J., Arab-Zozani, M., Aravkin, A.Y., Ariani, F., Ärnlov, J., Aryal, K.K., Arzani, A., Asadi-Aliabadi, M., Asadi-Pooya, A.A., Asghari, B., Ashbaugh, C., Atnafu, D.D., Atre, S.R., Ausloos, F., Ausloos, M., Ayala Quintanilla, B.P., Ayano, G., Ayanore, M.A., Aynalem, Y.A., Azari, S., Azarian, G., Azene, Z.N., Babae, E., Badawi, A., Bagherzadeh, M., Bakhshaei, M.H., Bakhtiari, A., Balakrishnan, S., Balalla, S., Balassyano, S., Banach, M., Banik, P.C., Bannick, M.S., Bante, A.B., Baraki, A.G., Barboza, M.A., Barker-Collo, S.L., Barthelemy, C.M., Barua, L., Barzegar, A., Basu, S., Baune, B.T., Bayati, M., Bazmandegan, G., Bedi, N., Beghi, E., Béjot, Y., Bello, A.K., Bender, R.G., Bennett, D.A., Bennitt, F.B., Bensor, I.M., Benziger, C.P., Berhe, K., Bernabe, E., Bertolacci, G.J., Bhageerathy, R., Bhala, N., Bhandari, D., Bhardwaj, P., Bhattacharyya, K., Bhutta, Z.A., Bibi, S., Biehl, M.H., Bikbov, B., Bin Sayeed, M.S., Biondi, A., Birihane, B.M., Bisanzio, D., Bisignano, C., Biswas, R.K., Bohlouli, S., Bohluli, M., Bolla, S.R.R., Bolor, A., Boon-Dooley, A.S., Borges, G., Borzì, A.M., Bourne, R., Brady, O.J., Brauer, M., Brayne, C., Breitborde, N.J.K., Brenner, H., Briant, P.S., Briggs, A.M., Briko, N.I., Britton, G.B., Bryazka, D., Buchbinder, R., Bumgarner, B.R., Busse, R., Butt, Z.A., Caetano dos Santos, Florentino Luciano, La Cámara, L.A., Campos-Nonato, I.R., Car, J., Cárdenas, R., Carreras, G., Carrero, J.J., Carvalho, F., Castaldelli-Maia, J.M., Castañeda-Orjuela, C.A., Castelpietra, G., Castle, C.D., Castro, F., Catalá-López, F., Causey, K., Cederroth, C.R., Cercy, K.M., Cerin, E., Chandan, J.S., Chang, A.R., Charlson, F.J., Chattu, V.K., Chaturvedi, S., Chimed-Ochir, O., Chin, K.L., Cho, D.Y., Christensen, H., Chu, D.-T., Chung, M.T., Cicuttini, F.M., Ciobanu, L.G., Cirillo, M.,

Collins, E.L., Compton, K., Conti, S., Cortesi, P.A., Costa, V.M., Cousin, E., Cowden, R.G., Cowie, B.C., Cromwell, E.A., Di Cross, H., Crowe, C.S., Cruz, J.A., Cunningham, M., Dahlawi, S.M.A., Damiani, G., Dandona, L., Dandona, R., Darwesh, A.M., Daryani, A., Das, J.K., Das Gupta, R., das Neves, J., Dávila-Cervantes, C.A., Davletov, K., Leo, D. de, Dean, F.E., DeCleene, N.K., Deen, A., Degenhardt, L., Dellavalle, R.P., Demeke, F.M., Demsie, D.G., Denova-Gutiérrez, E., Dereje, N.D., Dervenis, N., Desai, R., Desalew, A., Dessie, G.A., Dharmaratne, S.D., Dhungana, G.P., Dianatinasab, M., Diaz, D., Dibaji Forooshani, Z.S., Dingels, Z.V., Dirac, M.A., Djalalinia, S., Do, H.T., Dokova, K., Dorostkar, F., Doshi, C.P., Doshmangir, L., Douiri, A., Doxey, M.C., Driscoll, T.R., Dunachie, S.J., Duncan, B.B., Duraes, A.R., Eagan, A.W., Ebrahimi Kalan, M., Edvardsson, D., Ehrlich, J.R., El Nahas, N., El Sayed, I., El Tantawi, M., Elbarazi, I., Elgendy, I.Y., Elhabashy, H.R., El-Jaafary, S.I., Elyazar, I.R.F., Emamian, M.H., Emmons-Bell, S., Erskine, H.E., Eshrati, B., Eskandarieh, S., Esmaeilnejad, S., Esmaeilzadeh, F., Esteghamati, A., Estep, K., Etemadi, A., Etilso, A.E., Farahmand, M., Faraj, A., Fareed, M., Faridnia, R., Farinha, Carla Sofia e Sá, Farioli, A., Faro, A., Faruque, M., Farzadfar, F., Fattahi, N., Fazlzadeh, M., Feigin, V.L., Feldman, R., Fereshtehnejad, S.-M., Fernandes, E., Ferrari, A.J., Ferreira, M.L., Filip, I., Fischer, F., Fisher, J.L., Fitzgerald, R., Flohr, C., Flor, L.S., Foigt, N.A., Folley, M.O., Force, L.M., Fornari, C., Foroutan, M., Fox, J.T., Freitas, M., Fu, W., Fukumoto, T., Furtado, J.M., Gad, M.M., Gakidou, E., Galles, N.C., Gallus, S., Gamkrelidze, A., Garcia-Basteiro, A.L., Gardner, W.M., Geberemariam, B.S., Gebrehiwot, A.M., Gebremedhin, K.B., Gebreslassie, Assefa Ayalew Ayalew Ayalew, Gershberg Hayoon, A., Gething, P.W., Ghadimi, M., Ghadiri, K., Ghafourifard, M., Ghajar, A., Ghamari, F., Ghashghaee, A., Ghiasvand, H., Ghith, N., Gholamian, A., Gilani, S.A., Gill, P.S., Gitimoghaddam, M., Giussani, G., Goli, S., Gomez, R.S., Gopalani, S.V., Gorini, G., Gorman, T.M., Gottlich, H.C., Goudarzi, H., Goulart, A.C., Goulart, B.N.G., Grada, A., Grivna, M., Grosso, G., Gubari, M.I.M., Gugnani, H.C., Guimaraes, A.L.S., Guimarães, R.A., Guled, R.A., Guo, G., Guo, Y., Gupta, R., Haagsma, J.A., Haddock, B., Hafezi-Nejad, N., Hafiz, A., Hagins, H., Haile, L.M., Hall, B.J., Halvaei, I., Hamadeh, R.R., Hamagharib Abdullah, K., Hamilton, E.B., Han, C., Han, H., Hankey, G.J., Haro, J.M., Harvey, J.D., Hasaballah, A.I., Hasanzadeh, A., Hashemian, M., Hassanipour, S., Hassankhani, H., Havmoeller, R.J., Hay, R.J., Hay, S.I., Hayat, K., Heidari, B., Heidari, G., Heidari-Soureshjani, R., Hendrie, D., Henrikson, H.J., Henry, N.J., Herteliu, C., Heydarpour, F., Hird, T.R.,

Hoek, H.W., Hole, M.K., Holla, R., Hoogar, P., Hosgood, H.D., Hosseinzadeh, M., Hostiuc, M., Hostiuc, S., Househ, M., Hoy, D.G., Hsairi, M., Hsieh, V.C.-r., Hu, G., Huda, T.M., Hugo, F.N., Huynh, C.K., Hwang, B.-F., Iannucci, V.C., Ibitoye, S.E., Ikuta, K.S., Ilesanmi, O.S., Ilic, I.M., Ilic, M.D., Inbaraj, L.R., Ippolito, H., Irvani, S.S.N., Islam, M.M., Islam, M., Islam, S.M.S., Islami, F., Iso, H., Ivers, R.Q., Iwu, C.C.D., Iyamu, I.O., Jaafari, J., Jacobsen, K.H., Jadidi-Niaragh, F., Jafari, H., Jafarinia, M., Jahagirdar, D., Jahani, M.A., Jahanmehr, N., Jakovljevic, M., Jalali, A., Jalilian, F., James, S.L., Janjani, H., Janodia, M.D., Jayatilleke, A.U., Jeemon, P., Jenabi, E., Jha, R.P., Jha, V., Ji, J.S., Jia, P., John, O., John-Akinola, Y.O., Johnson, C.O., Johnson, S.C., Jonas, J.B., Joo, T., Joshi, A., Jozwiak, J.J., Jürisson, M., Kabir, A., Kabir, Z., Kalani, H., Kalani, R., Kalankesh, L.R., Kalhor, R., Kamiab, Z., Kanchan, T., Karami Matin, B., Karch, A., Karim, M.A., Karimi, S.E., Kassa, G.M., Kassebaum, N.J., Katikireddi, S.V., Kawakami, N., Kayode, G.A., Keddie, S.H., Keller, C., Kereselidze, M., Khafaie, M.A., Khalid, N., Khan, M., Khatab, K., Khater, M.M., Khatib, M.N., Khayamzadeh, M., Khodayari, M.T., Khundkar, R., Kianipour, N., Kieling, C., Kim, D., Kim, Y.-E., Kim, Y.J., Kimokoti, R.W., Kisa, A., Kisa, S., Kissimova-Skarbek, K., Kivimäki, M., Kneib, C.J., Knudsen, A.K.S., Kocarnik, J.M., Kolola, T., Kopec, J.A., Kosen, S., Koul, P.A., Koyanagi, A., Kravchenko, M.A., Krishan, K., Krohn, K.J., Kuate Defo, B., Kucuk Bicer, B., Kumar, G.A., Kumar, M., Kumar, P., Kumar, V., Kumares, G., Kurmi, O.P., Kusuma, D., Kyu, H.H., La Vecchia, C., Lacey, B., Lal, D.K., Lalloo, R., Lam, J.O., Lami, F.H., Landires, I., Lang, J.J., van Lansingh, C., Larson, S.L., Larsson, A.O., Lasrado, S., Lassi, Z.S., Lau, K.M.-M., Lavados, P.M., Lazarus, J.V., Ledesma, J.R., Lee, P.H., Lee, S.W.H., LeGrand, K.E., Leigh, J., Leonardi, M., Lescinsky, H., Leung, J., Levi, M., Lewington, S., Li, S., Lim, L.-L., Lin, C., Lin, R.-T., Linehan, C., Linn, S., Liu, H.-C., Liu, S., Liu, Z., Looker, K.J., Lopez, A.D., Lopukhov, P.D., Lorkowski, S., Lotufo, P.A., Lucas, T.C.D., Lugo, A., Lunevicius, R., Lyons, R.A., Ma, J., MacLachlan, J.H., Maddison, E.R., Maddison, R., Madotto, F., Mahasha, P.W., Mai, H.T., Majeed, A., Maled, V., Maleki, S., Malekzadeh, R., Malta, D.C., Mamun, A.A., Manafi, A., Manafi, N., Manguerra, H., Mansouri, B., Mansournia, M.A., Mantilla Herrera, A.M., Maravilla, J.C., Marks, A., Martins-Melo, F.R., Martopullo, I., Masoumi, S.Z., Massano, J., Massenburg, B.B., Mathur, M.R., Maulik, P.K., McAlinden, C., McGrath, J.J., McKee, M., Mehndiratta, M.M., Mehri, F., Mehta, K.M., Meitei, W.B., Memiah, P.T.N., Mendoza, W., Menezes, R.G., Mengesha, E.W., Mengesha, M.B., Mereke, A., Meretoja, A., Meretoja, T.J.,

Mestrovic, T., Miazgowski, B., Miazgowski, T., Michalek, I.M., Mihretie, K.M., Miller, T.R., Mills, E.J., Mirica, A., Mirrakhimov, E.M., Mirzaei, H., Mirzaei, M., Mirzaei-Alavijeh, M., Misganaw, A.T., Mithra, P., Moazen, B., Moghadaszadeh, M., Mohamadi, E., Mohammad, D.K., Mohammad, Y., Mohammad Gholi Mezerji, N., Mohammadian-Hafshejani, A., Mohammadifard, N., Mohammadpourhodki, R., Mohammed, S., Mokdad, A.H., Molokhia, M., Momen, N.C., Monasta, L., Mondello, S., Mooney, M.D., Moosazadeh, M., Moradi, G., Moradi, M., Moradi-Lakeh, M., Moradzadeh, R., Moraga, P., Morales, L., Morawska, L., Moreno Velásquez, I., Morgado-da-Costa, J., Morrison, S.D., Mosser, J.F., Mouodi, S., Mousavi, S.M., Mousavi Khaneghah, A., Mueller, U.O., Munro, S.B., Muriithi, M.K., Musa, K.I., Muthupandian, S., Naderi, M., Nagarajan, A.J., Nagel, G., Naghshtabrizi, B., Nair, S., Nandi, A.K., Nangia, V., Nansseu, J.R., Nayak, V.C., Nazari, J., Negoï, I., Negoï, R.I., Netsere, H.B.N., Ngunjiri, J.W., Nguyen, C.T., Nguyen, J., Nguyen, M., Nguyen, M., Nichols, E., Nigatu, D., Nigatu, Y.T., Nikbakhsh, R., Nixon, M.R., Nnaji, C.A., Nomura, S., Norrving, B., Noubiap, J.J., Nowak, C., Nunez-Samudio, V., Oțoiu, A., Oancea, B., Odell, C.M., Ogbo, F.A., Oh, I.-H., Okunga, E.W., Oladnabi, M., Olagunju, A.T., Olusanya, B.O., Olusanya, J.O., Oluwasanu, M.M., Omar Bali, A., Omer, M.O., Ong, K.L., Onwujekwe, O.E., Orji, A.U., Orpana, H.M., Ortiz, A., Ostroff, S.M., Otstavnov, N., Otstavnov, S.S., Øverland, S., Owolabi, M.O., P A, M., Padubidri, J.R., Pakhare, A.P., Palladino, R., Pana, A., Panda-Jonas, S., Pandey, A., Park, E.-K., Parmar, P.G.K., Pasupula, D.K., Patel, S.K., Paternina-Caicedo, A.J., Pathak, A., Pathak, M., Patten, S.B., Patton, G.C., Paudel, D., Pazoki Toroudi, H., Peden, A.E., Pennini, A., Pepito, V.C.F., Peprah, E.K., Pereira, A., Pereira, D.M., Perico, N., Pham, H.Q., Phillips, M.R., Pigott, D.M., Pilgrim, T., Pilz, T.M., Pirsaeheb, M., Plana-Ripoll, O., Plass, D., Pokhrel, K.N., Polibin, R.V., Polinder, S., Polkinghorne, K.R., Postma, M.J., Pourjafar, H., Pourmalek, F., Pourmirza Kalhori, R., Pourshams, A., Poznańska, A., Prada, S.I., Prakash, V., Pribadi, D.R.A., Pupillo, E., Quazi Syed, Z., Rabiee, M., Rabiee, N., Radfar, A., Rafiee, A., Rafiei, A., Raggi, A., Rahimi-Movaghar, A., Rahman, M.A., Rajabpour-Sanati, A., Rajati, F., Ramezanzadeh, K., Ranabhat, C.L., Rao, P.C., Rao, S.J., Rasella, D., Rastogi, P., Rathi, P., Rawaf, D.L., Rawaf, S., Rawal, L., Razo, C., Redford, S.B., Reiner, Robert C, Jr, Reinig, N., Reitsma, M.B., Remuzzi, G., Renjith, V., Renzaho, A.M.N., Resnikoff, S., Rezaei, N., Rezai, M.s., Rezapour, A., Rhinehart, P.-A., Riahi, S.M., Ribeiro, A.L.P., Ribeiro, D.C., Ribeiro, D., Rickard, J., Roberts, N.L.S., Roberts, S.,

Robinson, S.R., Roever, L., Rolfe, S., Ronfani, L., Roshandel, G., Roth, G.A., Rubagotti, E., Rumisha, S.F., Sabour, S., Sachdev, P.S., Saddik, B., Sadeghi, E., Sadeghi, M., Saeidi, S., Safi, S., Safiri, S., Sagar, R., Sahebkar, A., Sahraian, M.A., Sajadi, S.M., Salahshoor, M.R., Salamati, P., Salehi Zahabi, S., Salem, H., Salem, M.R.R., Salimzadeh, H., Salomon, J.A., Salz, I., Samad, Z., Samy, A.M., Sanabria, J., Santomauro, D.F., Santos, I.S., Santos, J.V., Santric-Milicevic, M.M., Saraswathy, S.Y.I., Sarmiento-Suárez, R., Sarrafzadegan, N., Sartorius, B., Sarveazad, A., Sathian, B., Sathish, T., Sattin, D., Sbarra, A.N., Schaeffer, L.E., Schiavolin, S., Schmidt, M.I., Schutte, A.E., Schwebel, D.C., Schwendicke, F., Senbeta, A.M., Senthilkumaran, S., Sepanlou, S.G., Shackelford, K.A., Shadid, J., Shahabi, S., Shaheen, A.A., Shaikh, M.A., Shalash, A.S., Shams-Beyranvand, M., Shamsizadeh, M., Shannawaz, M., Sharafi, K., Sharara, F., Sheena, B.S., Sheikhtaheri, A., Shetty, R.S., Shibuya, K., Shiferaw, W.S., Shigematsu, M., Shin, J.I., Shiri, R., Shirkoohi, R., Shrimel, M.G., Shuval, K., Siabani, S., Sigfusdottir, I.D., Sigurvinsdottir, R., Silva, J.P., Simpson, K.E., Singh, A., Singh, J.A., Skiadaresi, E., Skou, S.T., Skryabin, V.Y., Sobngwi, E., Sokhan, A., Soltani, S., Sorensen, R.J.D., Soriano, J.B., Sorrie, M.B., Soyiri, I.N., Sreeramareddy, C.T., Stanaway, J.D., Stark, B.A., Ştefan, S.C., Stein, C., Steiner, C., Steiner, T.J., Stokes, M.A., Stovner, L.J., Stubbs, J.L., Sudaryanto, A., Sufiyan, M.'a.B., Sulo, G., Sultan, I., Sykes, B.L., Sylte, D.O., Szócska, M., Tabarés-Seisdedos, R., Tabb, K.M., Tadakamadla, S.K., Taherkhani, A., Tajdini, M., Takahashi, K., Taveira, N., Teagle, W.L., Teame, H., Tehrani-Banihashemi, A., Teklehaimanot, B.F., Terrason, S., Tessema, Z.T., Thankappan, K.R., Thomson, A.M., Tohidinik, H.R., Tonelli, M., Topor-Madry, R., Torre, A.E., Touvier, M., Tovani-Palone, M.R.R., Tran, B.X., Travillian, R., Troeger, C.E., Truelsen, T.C., Tsai, A.C., Tsatsakis, A., Tudor Car, L., Tyrovolas, S., Uddin, R., Ullah, S., Undurraga, E.A., Unnikrishnan, B., Vacante, M., Vakilian, A., Valdez, P.R., Varughese, S., Vasankari, T.J., Vasseghian, Y., Venketasubramanian, N., Violante, F.S., Vlassov, V., Vollset, S.E., Vongpradith, A., Vukovic, A., Vukovic, R., Waheed, Y., Walters, M.K., Wang, J., Wang, Y., Wang, Y.-P., Ward, J.L., Watson, A., Wei, J., Weintraub, R.G., Weiss, D.J., Weiss, J., Westerman, R., Whisnant, J.L., Whiteford, H.A., Wiangkham, T., Wiens, K.E., Wijeratne, T., Wilner, L.B., Wilson, S., Wojtyniak, B., Wolfe, C.D.A., Wool, E.E., Wu, A.-M., Wulf Hanson, S., Wunrow, H.Y., Xu, G., Xu, R., Yadgir, S., Yahyazadeh Jabbari, S.H., Yamagishi, K., Yaminfirooz, M., Yano, Y., Yaya, S., Yazdi-Feyzabadi, V., Yearwood, J.A., Yeheyis, T.Y., Yeshitila, Y.G., Yip, P., Yonemoto, N., Yoon, S.-

- J., Yoosefi Lebni, J., Younis, M.Z., Younker, T.P., Yousefi, Z., Yousefifard, M., Yousefinezhadi, T., Yousuf, A.Y., Yu, C., Yusefzadeh, H., Zahirian Moghadam, T., Zaki, L., Zaman, S.B., Zamani, M., Zamanian, M., Zandian, H., Zangeneh, A., Zastrozhin, M.S., Zewdie, K.A., Zhang, Y., Zhang, Z.-J., Zhao, J.T., Zhao, Y., Zheng, P., Zhou, M., Ziapour, A., Zimsen, S.R.M., Naghavi, M., Murray, C.J.L. (2020): Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 396, 1204–1222.
95. Wan, E.S., Castaldi, P.J., Cho, M.H., Hokanson, J.E., Regan, E.A., Make, B.J., Beaty, T.H., Han, M.K., Curtis, J.L., Curran-Everett, D., Lynch, D.A., DeMeo, D.L., Crapo, J.D., Silverman, E.K. (2014): Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPDGene. *Respir Res.* 15, 89.
96. Yang, I.A., Jenkins, C.R., Salvi, S.S. (2022): Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med.* 10, 497–511.
97. Zarrabian, B., Mirsaeidi, M. (2021): A Trend Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mortality in the United States by Race and Sex. *Ann Am Thorac Soc.* 18, 1138–1146.
98. Zwiener, I., Blettner, M., Hommel, G. (2011): Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 108, 163–169.

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Rekrutierung und Selektion der Studiengruppen und erhobene Untersuchungsbefunde	15
Abbildung 2: Studienausschlüsse nach Ausschlusskriterien	17
Abbildung 3: Abnehmende 6-Minuten-Gestreckte (6MWD) mit zunehmendem GOLD-Stadium.....	24
Abbildung 4: Receiver Operating Characteristic 6-Minuten-Gehtest in Meter	27
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve, Distanz, Männer und Frauen	30
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve, Distanz, Gesamtkollektiv.....	31
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve, SpO2 prä, Frauen und Männer	32
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve, SpO2 post, Frauen und Männer.....	32
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve, Δ SpO2, Frauen und Männer	33
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve, BMI, Frauen und Männer	33
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve, GOLD, Gesamtkollektiv.....	34
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve, Alter, Frauen und Männer	74
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve, Alter, Gesamtkollektiv.....	74
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve, FEV1, Frauen und Männer	75
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve, FEV1, Gesamtkollektiv	75
Abbildung 16: receiver operating characteristic Δ PF.....	76

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
Tabelle 2: Standartparameter der Spirometrie und Bodyplethysmographie in der Ruhrlandklinik Essen.....	19
Tabelle 3: GOLD-Stadien nach Geschlecht	22
Tabelle 4: Deskriptive Statistik und Subgruppenvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test	23
Tabelle 5: Prozentuale Anzahl der Verstorbenen mit subgruppenspezifischer Verteilung der GOLD-Stadien.....	25
Tabelle 6: Subgruppenvergleich der Mittelwerte und Standartabweichungen bei Verstorbenen und Überlebenden, Gesamtkollektiv	25
Tabelle 7: Subgruppenvergleich der Mittelwerte und Standartabweichungen bei Überlebenden und Verstorbenen nach Geschlecht	26
Tabelle 8: Kaplan-Meier-Analyse Gesamtkollektiv	28
Tabelle 9: Kaplan-Meier-Analyse Subgruppen	29
Tabelle 10: Cox-Regression nach Studienkollektiven, Gehstrecke in Meter	35
Tabelle 11: Cox Regression, Gesamtkollektiv, Gehstrecke in % des Sollwertes nach Troosters	36
Tabelle 12: Cox Regression, Gesamtkollektiv, Gehstrecke in % des Sollwertes nach Enright	36
Tabelle 13: GOLD-Klassifikation nach FEV1	72
Tabelle 14: GOLD-Klassifikation nach Symptomen	72
Tabelle 15: Cox Regression nach Geschlecht, Gehstrecke in % des Sollwertes nach Enright	72

Tabelle 16: Cox Regression nach Geschlecht, Gehstrecke in % des Sollwertes nach Troosters 73

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

2MWT	2-Minuten-Gehtest; 2-minute walk test
6MWD	6-Minuten-Gehstrecke; 6-minute in walk distance
6MWT	6-Minuten-Gehtest; 6-minute walk test
AUC	area under the curve
BMI	body mass index
BODE	body mass index, airflow obstruction, dyspnoea, exercise capacity
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
CAT	COPD Assessment Test
CI	Confidenzintervall
COB	Chronisch-obstruktive Bronchitis
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung; chronic obstructive pulmonary disease
COSYCONET	COPD and Systemic Consequences – Comorbidities Network
DALYs	Disability-Adjusted Life Years
DIN	deutsches Institut für Normung
ERS	European Respiratory Society
FEV1	forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde/ Einsekundenkapazität
FEV1/FVC	Relative Sekundenkapazität; Tiffeneau-Index
FRCpleth	Funktionelle Residualkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HR	Hazard Ratio
IC	inspiratorische Kapazität
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
KIS	Krankenhausinformationssystem
MEF 25/50/75	maximaler expiratorischer Fluss bei 25, 50, 75 Prozent der forcierten Vitalkapazität

mMRC	Modified British Medical Research Council
n	Kollektivgröße
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p	Signifikanz
PEF	Peak Expiratory Flow
PF	Pulsfrequenz
PF post	Pulsfrequenz nach dem 6-Minuten-Gehtest
PF prä	Pulsfrequenz vor dem 6-Minuten-Gehtest
Pre-COPD	Pre-chronisch obstruktive Lungenerkrankung; Pre-chronic obstructive pulmonary disease
PRISm	Preserved Ratio Impaired Spirometry
R _{eff}	effektiver Atemwegwiderstand
ROC	receiver operating characteristic
RV	Residualvolumen
SD	Standartabweichung
SERPINA1-Gen	Serin-Protease-Inhibitor Serpin A1-Gen
SpO ₂	periphere Sauerstoffsättigung
SpO ₂ post	Sauerstoffsättigung nach dem 6-Minuten-Gehtest
SpO ₂ prä	Sauerstoffsättigung vor dem 6-Minuten-Gehtest
t	Zeit
TLC	totale Lungenkapazität
VC	Vitalkapazität
VC max	maximale Vitalkapazität
vs.	versus
ΔPF	Pulsfrequenzdifferenz über dem 6-Minuten-Gehtest
ΔSpO ₂	Sauerstoffdifferenz über den 6-Minuten-Gehtest

11 SUPPLEMENTÄRE DATEN

Stadium	FEV1 (% Sollwert)
GOLD 1	≥ 80
GOLD 2	< 80 – ≥ 50
GOLD 3	< 50 – ≥ 30
GOLD 4	< 30 %

Tabelle 13: GOLD-Klassifikation nach FEV1 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2022)
 [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1)]

	mMRC 0–1, CAT < 10	mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10
≥ 2 moderate oder ≥ 1 zur Hospitalisierung führende Exazerbationen	E	
< 2 moderate Exazerbationen	A	B

Tabelle 14: GOLD-Klassifikation nach Symptomen (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2022)

[Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); Modified British Medical Research Council (mMRC); COPD Assessment Test (CAT)]

		HR	95 % CI	p
Männer	Alter [Jahre]	1,046	1,024–1,069	< 0,001
	6MWD [Enright %]	0,979	0,967–0,991	< 0,001
	FEV1 [%]	1,000	0,987–1,013	0,989
	BMI [kg/m ²]	0,958	0,919–0,998	0,041
	SpO ₂ prä [%]	0,886	0,808–0,971	0,009
Frauen	Alter [Jahre]	1,029	1,002–1,057	0,032
	6MWD [Enright %]	0,997	0,964–0,991	< 0,001
	FEV1 [%]	0,991	0,972–1,010	0,329
	BMI [kg/m ²]	1,013	0,970–1,059	0,554
	SpO ₂ prä [%]	0,869	0,800–0,945	< 0,001

Tabelle 15: Cox Regression nach Geschlecht, Gehstrecke in % des Sollwertes nach Enright

[6-Minuten-Gehstrecke (6MWD); forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1); Body-Mass-Index (BMI); Sauerstoffsättigung vor dem Gehstest (SpO₂ prä); Hazard Ratio (HR); Konfidenzintervall (CI); Signifikanz (p)]

		HR	95 % CI	p
Männer	Alter [Jahre]	1,044	1,022–1,067	< 0,001
	6MWD [Enright %]	0,976	0,962–0,989	< 0,001
	FEV1 [%]	0,999	0,986–1,013	0,926
	BMI [kg/m ²]	0,958	0,919–0,998	0,040
	SpO ₂ prä [%]	0,885	0,807–0,970	0,009
Frauen	Alter [Jahre]	1,025	0,998–1,053	0,067
	6MWD [Enright %]	0,966	0,947–0,986	< 0,001
	FEV1 [%]	0,991	0,972–1,010	0,340
	BMI [kg/m ²]	0,999	0,955–1,046	0,975
	SpO ₂ prä [%]	0,868	0,798–0,945	0,001

Tabelle 16: Cox Regression nach Geschlecht, Gehstrecke in % des Sollwertes nach Troosters

[6-Minuten-Gehstrecke (6MWD); forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1); Body-Mass-Index (BMI); Sauerstoffsättigung vor dem Gehstest (SpO₂ prä); Hazard Ratio (HR); Konfidenzintervall (CI); Signifikanz (p)]

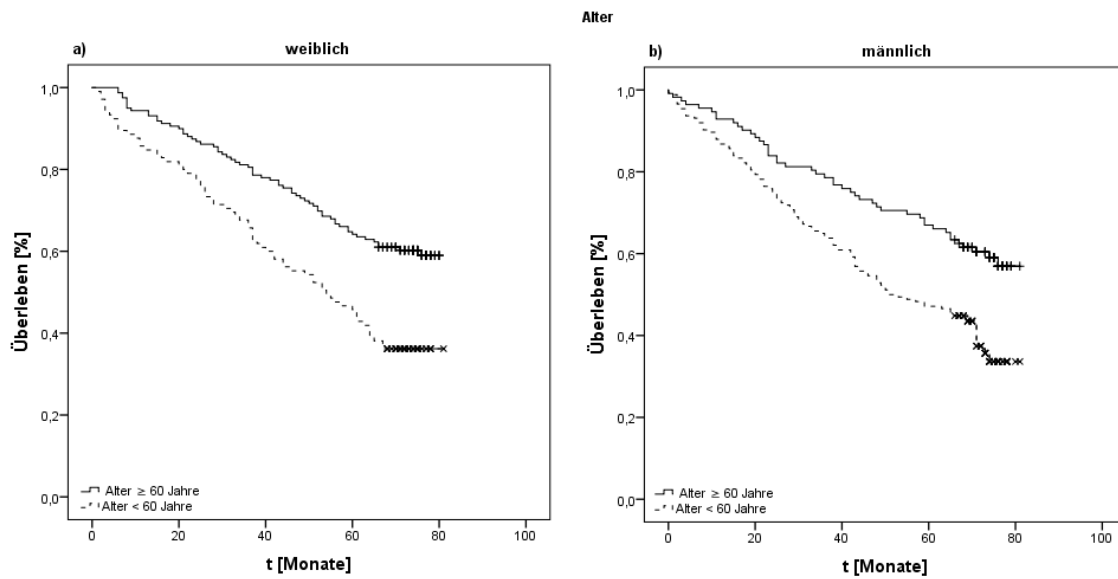


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve, Alter, Frauen und Männer
[Zeit (t)]

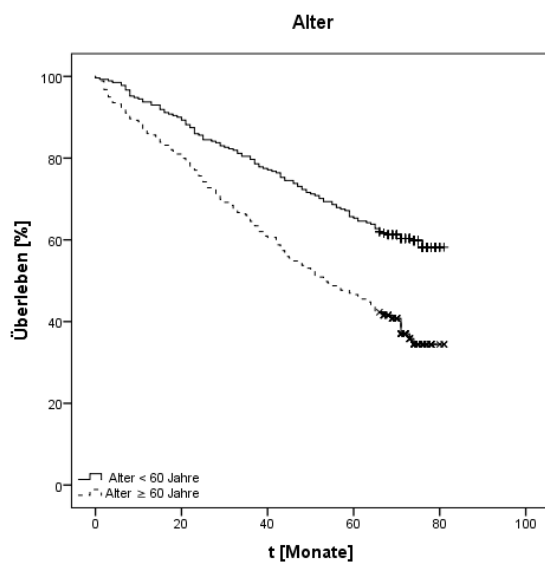


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve, Alter, Gesamtkollektiv
[Zeit (t)]

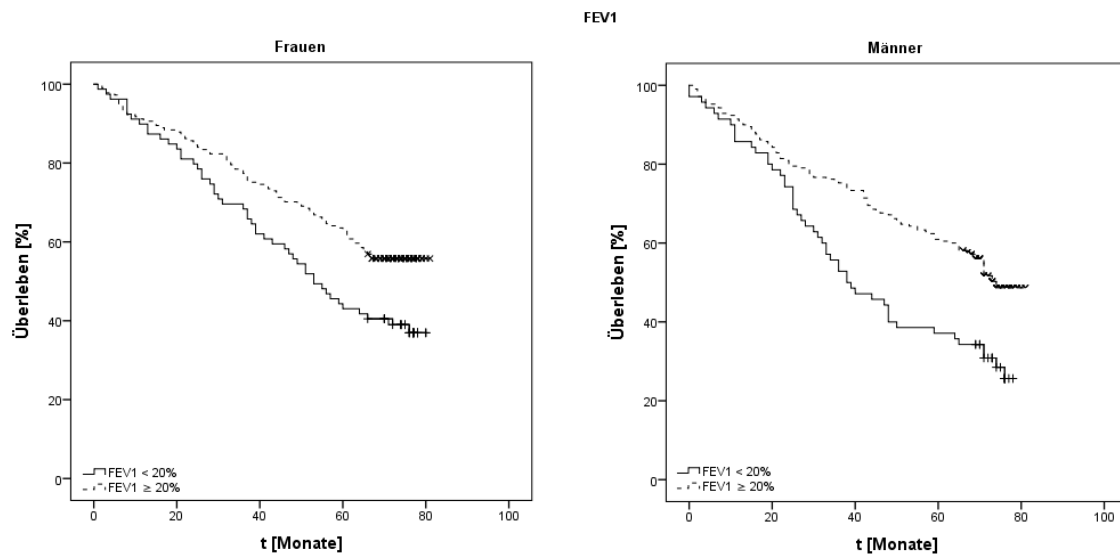


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve, FEV1, Frauen und Männer
 [Zeit (t); forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1)]

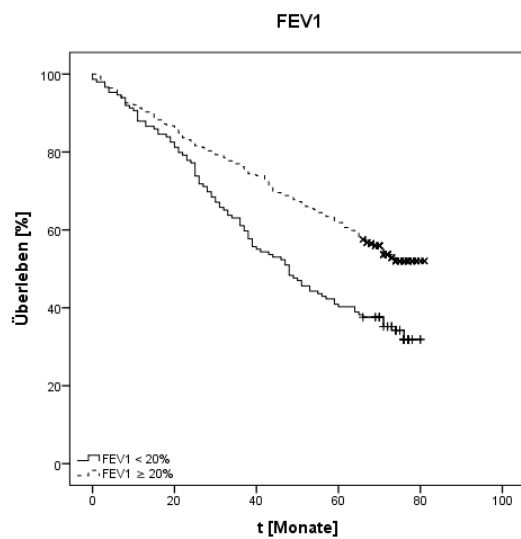


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve, FEV1, Gesamtkollektiv
 [Zeit (t); forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1)]

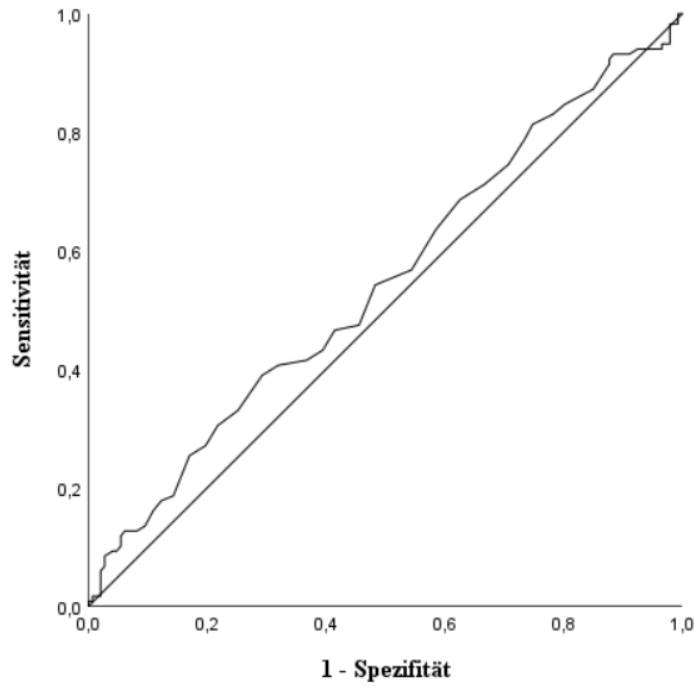


Abbildung 16: receiver operating characteristic Δ PF
[Pulsfrequenzdifferenz über dem 6-Minuten-Gehtest (Δ PF)]

12 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.