

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Wirkungen der Bronchodilatation mit Salmeterol
auf das autonome Nervensystem**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Thore Bornemann
aus
Husum

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Andreas

2. Berichterstatter/in: PD Dr. Stephan Kazmaier

3. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung: 15.06.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	1
1.1.1	Definition und Stadieneinteilung	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.3	Ätiologie und Risikofaktoren	3
1.1.4	Pathologie und Pathogenese	5
1.2	Einfluss der Sympathikusaktivierung bei COPD	9
1.2.1	Sympathikusaktivierung bei COPD	9
1.2.2	Negative Wirkungen der Sympathikuserregung	10
1.2.3	Evaluation des autonomen Nervensystems	12
1.2.3.1	Baroreflex und Herzfrequenzvariabilität (HRV)	12
1.2.3.2	Katecholaminbestimmung	14
1.2.3.3	Mikroneurografie	14
1.2.4	Inhalative Therapie bei COPD	15
1.3	Ziele	18
1.3.1	Primärer Endpunkt	18
1.3.2	Sekundäre Endpunkte	18
2	PATIENTEN UND METHODEN	19
2.1	Patientenkollektiv	19
2.1.1	Einschlusskriterien	20
2.1.2	Ausschlusskriterien	20
2.2	Ethik	23
2.3	Salmeterol	23
2.4	Studienaufbau	24
2.4.1	Eingangsuntersuchung	26
2.4.2	Besuch 1	26
2.4.3	Telefonkontakt	28
2.4.4	Besuch 2 (Abschlussbesuch)	28
2.5	Klinische Datenerhebung	29
2.5.1	Lungenfunktionsuntersuchung	29
2.5.2	Atemparameter	30
2.5.3	Blutuntersuchungen	31
2.5.4	CO ₂ - und O ₂ -Bestimmung	31
2.5.5	Herzfrequenz und Blutdruck	31
2.5.6	Baroreflex-Sensitivität (BRS)	32
2.5.7	Doppler- Echokardiografie	32
2.5.8	Steifigkeit der arteriellen Gefäßwand (aPWV)	32
2.5.9	Mikroneurografie	33

2.6	Auswertung der Daten	36
2.6.1	Mikroneurografie	36
2.6.2	Atemminutenvolumen (AMV)	36
2.6.3	Baroreflex-Sensitivität (BRS) und Herzfrequenzvariabilität (HRV)	36
2.6.4	Lungenfunktion, Spirometrie und Diffusionskapazität	37
2.6.5	Statistische Analyse	37
3	ERGEBNISSE	38
3.1	Patienten-Charakteristika	38
3.2	MSNA, primärer Endpunkt	40
3.3	Hämodynamik, Baroreflex-Sensitivität, Herzfrequenz und Atmung	42
3.4	Katecholamine, Steifigkeit der arteriellen Gefäßwand	47
4	DISKUSSION	48
4.1	Wirkung auf die Herzfrequenz	48
4.2	Sympathikusaktivierung	49
4.3	Einschränkungen	51
5	ZUSAMMENFASSUNG	52
6	LITERATURVERZEICHNIS	53
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	63
8	TABELLENVERZEICHNIS	63

Abkürzungsverzeichnis

ACE	angiotensin converting enzyme
AMV	Atemminutenvolumen
aPWV	aortic pulse wave velocity
AZV	Atemzugvolumen
BNP	brain natriuretic peptide
bpm	beats per minute
CAT	COPD-Assessment-Tests
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
EGFR	epidermal growth factor receptor
EKG	Elektrokardiogramm
FEV ₁	forced expiratory volume in einer Sekunde
GOLD	global initiative for chronic obstructive lung disease
GSK	GlaxoSmithKline
HRV	heart rate variability
ICS	inhaled corticosteroids
LABA	long-actig beta-agonist
MMRC	medical research council
MSNA	muscle sympathetic nerve activity
NIPPV	nasal intermittent positive pressure ventilation
Nrf2	nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
paCO ₂	arterielle Kohlendioxid – Sättigung
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RV	Residual – Volumen
SABA	short-acting beta-agonist
SaO ₂	Arterielle Sauerstoff – Sättigung
TLC	totale Lungen – Kapazität
VC	Vitalkapazität

1 Einleitung

1.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

1.1.1 Definition und Stadieneinteilung

COPD ist ein Krankheitszustand, der durch eine chronische, nicht vollständig reversible Verengung der Atemwege gekennzeichnet ist. Die Atemwegsobstruktion ist in der Regel progressiv und assoziiert mit einer abnormalen entzündlichen Reaktion der Lunge auf inhalative, schädliche Partikel oder Gase (Vestbo et al. 2013).

Die zentralen Symptome der COPD sind vor allem chronischer Husten, vermehrte Sputumproduktion, abnehmende Belastbarkeit und Luftnot, mit denen eine Abnahme der Lebensqualität und Prognose eng korrelieren (Celli et al. 2004, Pinto-Plata et al. 2004, Walker et al. 2008). Ebenso sind Depressionen, chronische Erschöpfung, Gewichtsverlust und Anorexie dem Symptomkomplex zuzuordnen (Schneider et al. 2010).

Eine zielgerichtete klinische Untersuchung und die Spirometrie sichern die Diagnose. Die Kriterien nach der GOLD-Klassifikation definieren ab einer FEV_1 von unter 80% des Solls und gleichzeitiger FEV_1/FVC von weniger als 70% das Vorliegen einer COPD. Die Stadieneinteilung, wie sie auch zum Zeitpunkt dieser Studie maßgeblich war, basiert auf der postbronchodilatatorischen Spirometrie (Tabelle 1).

Tabelle 1: COPD - Stadieneinteilung nach GOLD (GOLD 2014)

Stadium I (leicht)	$FEV_1 \geq 80\%$ Soll, mit / ohne Symptomatik (Husten, Auswurf)	Bei $FEV_1 / VC < 70\%$
Stadium II (mittel)	$50\% \text{ Soll} \leq FEV_1 < 80\% \text{ Soll}$, mit chronischen Symptomen / ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)	
Stadium III (schwer)	$30\% \text{ Soll} < FEV_1 < 50\% \text{ Soll}$, mit chronischen Symptomen / ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)	
Stadium IV (sehr schwer)	$FEV_1 \leq 30\% \text{ Soll}$, oder $FEV_1 < 50\% \text{ Soll}$, plus chronische respiratorische Insuffizienz	

Ein weiterer und neuer Aspekt bei der Beurteilung des Schweregrades der COPD beruht auf einer multidimensionalen Phänotypisierung. Dabei finden auch Symptome in Form der modifizierten Dyspnoeskala des Medical Research Council (MMRC) und des COPD-Assessment-Tests (CAT) Berücksichtigung bei der Einteilung für eine stadiengerechte COPD-Behandlung (Vestbo et al. 2013). Vor allem um das zukünftige Exazerbationsrisiko zu senken und gegebenenfalls mit Hilfe von inhalativen Kortikosteroiden zu intervenieren, werden die Patienten den Gruppen A, B, C oder D zugeordnet (Tabelle 2).

Tabelle 2: ABCD - Einteilung nach GOLD¹ (GOLD 2014)

FEV ₁ < 50 %	C (hohes Risiko, weniger Symptome)	D (hohes Risiko, vermehrte Symptome)	≥ 2 Exazerbationen pro Jahr
FEV ₁ ≥ 50 %	A (niedriges Risiko, weniger Symptome)	B (niedriges Risiko, vermehrte Symptome)	< 2 Exazerbationen pro Jahr
	MMRC < 2 oder CAT < 10	MMRC ≥ 2 oder CAT ≥ 10	

1.1.2 Epidemiologie

Laut aktuellen WHO-Einschätzungen wird bis zum Jahre 2020 die COPD den dritten Platz der zehn häufigsten zum Tode führenden Krankheiten einnehmen. Sie ist damit die einzige zum Tode führende chronische Krankheit, deren Häufigkeit zunimmt. Im Vergleich dazu nahm die COPD vor 30 Jahren noch Platz sechs ein (Fabbri et al. 2006, Murray und Lopez 1997). Derzeit ist sie mit ca. 2,75 Millionen Toten jährlich die fünfthäufigste Todesursache weltweit (Viegi et al. 2007). Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen dabei die häufigsten Komorbiditäten dar (Divo et al. 2012), sie sind Hauptgrund für Krankenhauseinweisungen und eine der Haupttodesursachen bei COPD-Patienten (Stone et al. 2012).

¹ Bei Beurteilung des Risikos ist das höchste Risiko gemäß der GOLD-Stadieneinteilung oder der Exazerbationshäufigkeit zu wählen. Ein oder mehrere Krankenhausaufenthalte durch COPD-Exazerbationen werden als hohes Risiko bewertet.

Es gibt beträchtliche Unterschiede der Prävalenzangaben zur COPD. Metaanalysen zeigen, dass dies im Wesentlichen aufgrund von unterschiedlichen Kriterien, Definitionen und Verfügbarkeit diagnostischer Mittel zu erklären ist (Halbert et al. 2003, Halbert et al. 2006). Für die erwachsene Bevölkerung werden Prävalenzwerte der COPD von ca. 8 - 22 % weltweit angegeben (Buist et al. 2007, Gershon et al. 2011). Ein grundsätzliches Problem allerdings ist eine verspätete Diagnose der COPD, da sie oft erst bei Symptomen in fortgeschrittenen Stadien erfolgt (Shahab et al. 2006). Allgemein anerkannt ist, dass die Prävalenz in Ländern mit hohem Tabakkonsum positiv mit dem Auftreten einer COPD korreliert und mit abnehmendem Tabakkonsum pro Einwohner fällt (Halbert et al. 2006).

Im Jahr 2001 lagen die jährlichen Gesamtkosten, die im Wesentlichen durch krankheitsbedingte Erwerbsunfähigkeit bedingt sind, allein in der Europäischen Union bei geschätzten 38,7 Milliarden Euro und stellen damit eine erhebliche finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem dar (Viegi et al. 2007, Wacker et al. 2013). Es ist anzunehmen, dass die Kosten durch pflegende Familienangehörige und Arbeitsausfälle weitere Kosten verursachen und auch dadurch eine zusätzliche Belastung der globalen Ökonomie repräsentieren (Viegi et al. 2007).

1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Der wichtigste und häufigste COPD verursachende Faktor ist mit fast 90% der inhalative Tabakkonsum. Dabei steigt das Risiko mit dem Ausmaß des Zigarettenkonsums. Sowohl das aktive als auch das passive Rauchen können in bis zu 30% der aktiven Raucher und sogar bis zu 40% der passiven Raucher je nach Lebenserwartung und Ausmaß des Konsums zu einer COPD führen (Lokke et al. 2006, Rennard und Vestbo 2006, Yin et al. 2007).

Die Tatsache, warum nicht alle Raucher eine COPD entwickeln, ist aller Wahrscheinlichkeit nach in einer polygenetischen Prädisposition zu sehen, die eine COPD-Entstehung begünstigen kann (Molfino 2004).

Neben einer begünstigenden genetischen Prädisposition gilt ein Alpha-1-Antitrypsinmangel als gesicherter, eigenständiger Faktor, eine COPD zu entwickeln. Bei dieser Krankheit begünstigt ein endogener, autosomal-rezessiv vererbter Gendefekt durch den Mangel an Proteaseinhibitoren (Alpha-1-Antitrypsin) die Entstehung einer COPD durch ein progredientes Lungenemphysem. Der Anteil von Alpha-1-Antitrypsinmangel-bedingten COPD-Erkrankungen liegt allerdings bei lediglich 1-3% (Denden et al. 2010).

Neben dem Rauchen werden in der Literatur Berufe mit einer höheren Belastung durch Stäube und Partikel organischer und anorganischer Herkunft als Risiko für eine COPD genannt (Becklake 1989, Oxman et al. 1993). Besonders Berufe aus Landwirtschaft und Industrie, bei denen durch das Handwerk an sich eine höhere inhalative Belastung besteht, sind davon betroffen. Industrielle Luftverschmutzung und Autoabgase haben möglicherweise ebenfalls negativen Einfluss auf die Pathogenese (Schikowski et al. 2013). Wenn zeitgleich ein Tabakkonsum besteht, ist von synergistischen Effekten auszugehen (Hnizdo et al. 2002).

Häufige Atemwegsinfektionen während der Kindheit könnten ein begünstigender Faktor für die Entstehung einer späteren COPD sein. So sind Infektionen im Kindesalter mit einer reduzierten Lungenfunktion und vermehrten Atemwegssymptomen im Erwachsenenalter assoziiert (Shaheen et al. 1994). Allerdings könnte andererseits der Grund für die Anfälligkeit von Infektionen auch ein geringes Geburtsgewicht sein, welches ebenfalls mit der COPD in Verbindung gebracht wird (Rabe et al. 2007).

Der sozioökonomische Status korreliert negativ mit der COPD. Wenn auch bislang nicht endgültig zu unterscheiden ist, ob es an schlechterer Ernährung, stärkerer Innen- und Außenluftverschmutzung, Überbevölkerung oder einem höheren Raucheranteil liegt. Ungeachtet dessen lässt sich sagen, dass ein niedrigerer sozialer Status mit einem erhöhten Risiko einer COPD einhergeht (Rabe et al. 2007).

In vielen Fällen wird die erhebliche Morbidität der COPD unterschätzt und führt letztlich häufig zu einer selteneren Diagnose mit Unter- oder Fehlbehandlung. Auch die Patienten selbst schätzen ihre Morbidität oft zu gering ein. Laut Studien kann sich eine COPD schon früher als häufig angenommen entwickeln. So konnten de Marco et al. zeigen, dass bei unter 40-jährigen Rauchern immerhin bis zu 5% bereits ein Stadium 1, vor allem aber knapp ein Viertel der untersuchten Raucher erste COPD-typische Symptome zeigten (de Marco et al. 2004, Pauwels und Rabe 2004, Viegi et al. 2007).

Die Prävention und Therapie der COPD befasst sich an erster Stelle mit der Lungenfunktionsverbesserung. Es hat sich gezeigt, dass eine absolute Tabakabstinenz die mit Abstand effektivste Methode ist, um Symptomatik und Lungenfunktion messbar zu verbessern (Andreas et al. 2009, Park und Sin 2011). Die medikamentöse Therapie mit kurz- und langwirksamen Bronchodilatoren steht im Vordergrund der Symptomkontrolle. Inhalative Glukokortikoide werden, laut GOLD-Leitlinien, erst bei Patienten mit schweren und rezidivierenden Exazerbationen empfohlen (GOLD 2014).

1.1.4 Pathologie und Pathogenese

Vor allem inhalative Noxen wie Zigarettenrauch führen zu einer Entzündungsreaktion des Lungenparenchyms, welche die strukturellen und damit symptomverursachenden Veränderungen bei COPD-Patienten hervorruft (Barnes und Celli 2009).

Charakteristische pathologische Veränderungen bei COPD-Patienten sind in den Bronchien und Bronchiolen, dem Lungenparenchym und den pulmonalen Gefäßen zu finden (Hogg 2004). Dazu gehören chronische Entzündungszeichen mit einer erhöhten Anzahl entzündungsspezifischer Zellen (Makrophagen, CD8-positive T-Lymphozyten, neutrophile Granulozyten) in verschiedenen Kompartimenten der Lunge. Bei Untersuchungen der kleinen Atemwege (< 2 mm) von COPD-Patienten aller Schweregrade stellte sich in der histopathologischen Untersuchung heraus, dass bereits in frühen Stadien der Erkrankung eine Entzündung nachzuweisen ist, die zunimmt mit steigendem Schweregrad der COPD (Hogg 2004, MacNee 2005, Vogelmeier et al. 2006).

Auffällig ist dabei, dass die meisten der evaluierten Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD schon Jahre nicht mehr geraucht hatten. Das ist ein Hinweis darauf, dass die Mechanismen der durch Zigarettenrauch induzierten Entzündung sich von denjenigen unterscheiden, die diese Erkrankung nach Beendigung des Rauchens aufrechterhalten (Vogelmeier et al. 2006).

Es wird außerdem vermutet, dass der inflammatorische Prozess der Lunge in die systemische Zirkulation des Körpers übergeht (*spill-over*) und dort eine generalisierte Entzündung triggert (Barnes und Celli 2009, Gan et al. 2004)

Oxidativer Stress spielt eine wichtige intensivierende Rolle bei der Entwicklung und Schwere einer COPD (Rahman 2005). Biomarker für oxidativen Stress sind beispielsweise Wasserstoffperoxid (H_2O_2) oder 8-Isoprostan. Sie sind vermehrt in Atemkondensat, Sputum und Blut von COPD-Patienten zu finden (Herr et al. 2009, Montuschi et al. 2000). Oxidativer Stress nimmt ebenfalls bei Exazerbationen zu. Die Oxidantien stammen direkt aus dem Zigarettenrauch oder werden von aktivierten Immunzellen wie Makrophagen oder neutrophilen Granulozyten freigesetzt (Fischer et al. 2011). Außerdem könnte eine endogene Reduktion des Transkriptionsfaktors Nrf2, der für die Regulation von Antioxidanzgenen verantwortlich gemacht wird, bei COPD-Patienten einen zusätzlich negativen Effekt haben (Malhotra et al. 2008).

Zusammen führen diese Mechanismen zu teilweise irreversiblen pathologischen Veränderungen, obgleich Autoantigene und persistierende Mikroorganismen eine weitere Rolle spielen könnten (Cosio et al. 2009).

Ein weiterer wesentlicher Faktor der Pathogenese ist die Protease-Antiprotease-Hypothese. Die durch Rauchbestandteile angezogenen Entzündungszellen setzen diverse Proteasen frei. Wichtig sind hier vor allem die Matrixmetalloproteasen und die neutrophile Elastase. Um eine Schädigung der Lunge zu vermeiden, stehen physiologischerweise die proteolytische Aktivität der Proteasen und die Aktivität ihrer Inhibitoren, die Antiproteasen, im Gleichgewicht zueinander. Bei der COPD verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten der Proteasen. Dieses komplexe antioxidative System wird gestört und korreliert dabei mit dem Grad der Erkrankung (Rahman et al. 2006). Proteasen interagieren mit der extrazellulären Matrix des Lungenparenchyms und führen zu einer Degeneration von elastischen und kollagenen Fasern, die zur Emphysembildung führt (Bourdin et al. 2009). Kennzeichnend für das Emphysem ist die unphysiologische, nicht reversible Erweiterung der Luftwege am Ende der luftleitenden Strukturen, der Bronchioli terminales und Alveolen (Fischer et al. 2011).

Charakteristisch für COPD-Patienten sind spezifische Entzündungsmuster. Dazu zählt man unter anderem erhöhte Werte für CD8-positive T-Lymphozyten im Lungengewebe, die besonders bei Rauchern mit COPD vorkommen (Barnes et al. 2003). Zusammen mit Makrophagen und neutrophilen Granulozyten setzen T-Lymphozyten Entzündungsmediatoren und Enzyme frei. Dazu werden vor allem chemotaktische Faktoren, die Entzündungszellen des Blutkreislaufs locken, proinflammatorische Zytokine, die den entzündlichen Prozess verstärken und Wachstumsfaktoren, die den strukturellen Gewebeumbau verantworten, gezählt. Diese Zellen und Mediatoren interagieren mit strukturbildenden Zellen von Atemwegen, Lungengewebe und Lungengefäßen und führen dort letzten Endes zu einem Funktionsverlust (Hogg et al. 2004, Nishimura et al. 2002).

Die Entzündung der Bronchien, vor allem der kleinen Bronchioli terminales, führt zur Verengung der luftleitenden Strukturen, resultierend in einer Obstruktion und Abnahme der FEV₁. Die parenchymalen Veränderungen der Lunge verschlechtern durch Entstehung von Emphysemen den Gasaustausch in der Lunge. Durch einen Elastizitätsverlust der kleinen Atemwege, fortschreitender Destruktion des Lungenparenchyms und einer Entzündung mit gesteigerter intraluminaler Exsudation neigen die Bronchiolen zunehmend dazu, bei Expiration zu kollabieren (Fischer et al. 2011, MacNee 2005, Vogelmeier et al. 2006). Die eingeatmete Luft kann nicht mehr vollständig abgeatmet werden und ist in der Lunge gefangen (*trapped air*). Es kommt zur Hyperinflation, die klinisch als sogenannter Fassthorax imponiert (Hogg 2004). Die Hyperinflation reduziert die inspiratorische Vitalkapazität und erhöht die funktionelle Residualkapazität vor allem bei Belastung mit der Folge einer erhöhten Belastungsdyspnoe. Vermutlich entwickelt sich die Hyperinflation bei der COPD schon in frühen Stadien und ist einer der

Hauptmechanismen für die häufige Dyspnoe bei COPD-Patienten (O'Donnell und Laveneziana 2007, O'Donnell et al. 2009). Mit Hilfe von Bronchodilatoren ist es teilweise möglich die gefangene Luft in den peripheren Bronchien zu reduzieren, das funktionelle Residualvolumen wieder zu senken und die Symptome der Atemnot zu mindern (O'Donnell und Laveneziana 2007).

Aus der Hyperinflation resultiert eine erhöhte Atemarbeit und führt zu einer Beeinträchtigung der kontraktilen Atemmuskulatur. Sowohl Kraft als auch Ausdauer der quergestreiften Muskulatur sind dadurch beeinträchtigt. Diese Anomalie ist assoziiert mit verminderter körperlicher Belastbarkeit und gesteigerter Mortalität (Barnes und Celli 2009). Darüber hinaus zeigen sich auch bei histologischen Untersuchungen der Extremitätenmuskulatur morphologische Umbauten, die mit einer Denervation atrophierter Muskeln vergleichbar sind und zusätzlich die Belastungsfähigkeit mindern (Kim et al. 2008).

Folgen des veränderten Gasaustausches sind vor allem eine Hypoxie und Hyperkapnie, die sich grundsätzlich mit dem Fortschreiten der Krankheit verschlechtern (Barbera et al. 1997). Eine verminderte Ventilation könnte auch ursächlich durch verminderten Atemantrieb bedingt sein. Dies führt zu einer CO₂-Retention, die mit größerer Atemarbeit durch Obstruktion, Hyperinflation und geschwächter Atemmuskulatur einhergeht (Rodriguez-Roisin et al. 2009, Testelmans et al. 2010).

Der typische chronische produktive Husten entsteht durch eine vermehrte muköse Hypersekretion, verursacht durch vergrößerte Becherzellen und submuköse Drüsen als eine Reaktion der permanenten Atemwegsreizung durch inhalative Noxen. Zusätzlich ist meist bei COPD-Patienten der physiologische oralwärts gerichtete Zielienschlag des Flimmerepithels in der Lunge deutlich vermindert. Dieser dient vor allem sowohl dem Abtransport von Fremdkörpern, als auch dem vermehrter Schleimproduktion (Barnes 2008, Hogg et al. 2004). Verschiedene Mediatoren und Proteasen, freigesetzt durch inhalative Irritantien, stimulieren die Produktion mukösen Sekrets. Viele steigern ihre Aktivität noch zusätzlich durch Aktivierung des Transmembranrezeptors EGFR, eines Rezeptors für Wachstumsfaktoren (Burgel und Nadel 2004).

Pulmonale Hypertonie kann sich bei COPD-Patienten spät entwickeln und ist hauptsächlich durch hypoxische Vasokonstriktion der kleinen pulmonalen Arterien, möglicherweise auch durch strukturelle Veränderungen der Gefäßwandintima wie Hyperplasien der glatten Muskulatur bedingt (Peinado et al. 2008). Eine entzündliche Reaktion der Gefäße ist einer Entzündung wie sie im Lungenparenchym beobachtet werden kann, sehr ähnlich. Ein Verlust von pulmonalen Kapillaren bei Emphysemen trägt wahrscheinlich zu einem erhöhtem Druck im pulmonalem Gefäßsystem bei. Die Folge der pulmonalen

Hypertension kann zu einer Rechtsherzhypertrophie bis hin zu einem Rechtsherzversagen führen (Kasahara et al. 2000, Voelkel et al. 2007).

Exazerbationen werden bei COPD-Patienten oft durch bakterielle oder virale Infektionen, Umweltbelastungen oder unbekannte Faktoren getriggert. Während einer Exazerbation ist eine vermehrte Hyperinflation mit vermehrt eingeschlossener Luft, FEV₁-Abfall und verstärkter Dyspnoe zu erkennen (Parker et al. 2005). Außerdem zeigt sich häufig eine weitere Verschlechterung des Gasaustausches (Barbera et al. 1997).

Man kann bei COPD-Patienten häufig weitere Erkrankungen finden, die durch die Pathophysiologie der COPD begünstigt werden oder auch gemeinsame Risikofaktoren haben, was weiter die Morbidität steigert. So spielen Komorbiditäten bei Betrachtung von Lebensqualität und Überlebenswahrscheinlichkeit eine bedeutende Rolle (Barnes und Celli 2009). Der Lungenfunktionsverlust, vor allem die Hyperinflation, betrifft direkt die kardiale Funktion sowie den Gasaustausch in der Lunge (Barr et al. 2010). Entzündungsmediatoren im Körperkreislauf (*spill-over*) können Muskelatrophie und Kachexie verursachen und damit weitere Komorbiditäten wie Herzversagen, Osteoporose, Diabetes und Depressionen initiieren oder weiter verschlechtern (Anthonisen et al. 2002, Barnes und Celli 2009, Schneider et al. 2010).

1.2 Einfluss der Sympathikusaktivierung bei COPD

1.2.1 Sympathikusaktivierung bei COPD

Sowohl bei COPD- als auch bei Herzinsuffizienzpatienten zeigten Studien eine auffällige neurohumorale Aktivierung. Beispielsweise konnten Volterrani et al. als eine der ersten Arbeitsgruppen eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems bei COPD-Patienten anhand der Herzfrequenzvariabilität (HRV) nachweisen. Diese war bei COPD-Patienten deutlich erniedrigt (Volterrani et al. 1994). Weitere Studien konnten am Patienten, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, ebenfalls eine erniedrigte Herzfrequenzvariabilität als Kennzeichen einer kardialen sympathischen Aktivierung nachweisen. Bei COPD-Patienten war diese unter Sauerstoffgabe teilweise reversibel (Bartels et al. 2000, Scalvini et al. 1999). Dabei korreliert ein Abfall der HRV bei COPD- und Herzinsuffizienzpatienten mit dem Schweregrad der Erkrankung, unabhängig von der Therapie mit Anticholinergika oder Beta-Agonisten (Bedard et al. 2010, Ponikowski et al. 1997).

Die Ergebnisse zur HRV bei COPD-Patienten zeigen zusammengefasst eine deutlich beeinträchtigte vegetative Kontrolle. So wird auch eine erhöhte Herzfrequenz schon seit mehreren Jahren bei COPD-Patienten beobachtet, die nicht allein auf die Medikation zurückgeführt werden kann (Bartels et al. 2000, Heindl et al. 2001b, Hofford et al. 1990, Kleiger und Senior 1974, Scalvini et al. 1999, Stein et al. 1998). Diese Beobachtung ist, unter Berücksichtigung des charakteristisch positiv chronotropen Effektes der sympathischen Aktivierung auf die Herzfrequenz, sehr wahrscheinlich anhand einer kardial-sympathische Aktivierung bei COPD zu erklären.

Hinsichtlich der Herzinsuffizienz lässt sich schon seit längerer Zeit sagen, dass eine über die Mikroneurografie signifikant erhöhte sympathische Aktivierung gemessen werden kann und diese positiv mit der Schwere der Krankheit korreliert (Ferguson et al. 1990, Negrao et al. 2001).

Im Jahr 2001 konnte unsere Arbeitsgruppe (Heindl et al.) erstmals mittels Mikroneurografie, dem Goldstandard für die Evaluation des sympathischen Nervensystems, bei hypoxischen COPD-Patienten zeigen, dass im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine etwa doppelt so hohe Sympathikusaktivität vorlag. Dabei ließ sich die erhöhte sympathische Erregung nicht anhand der Medikation erklären. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine inhalative Applikation von Sauerstoff einen Abfall der Sympathikusaktivität bewirkt, aber letzten Endes nicht bis zu einer Normalisierung dieser führt (Heindl et al. 2001b).

Raupach et al. konnten 2008 im Vergleich zu den hypoxischen COPD-Patienten ebenfalls eine sympathische Überaktivierung bei normoxischen COPD-Patienten nachweisen. Es konnte gezeigt werden, dass gegenüber der Kontrollgruppe eine verlangsamte Atmung zu einem signifikanten Abfall der mikroneurografisch gemessenen sympathischen Aktivierung führt (Raupach et al. 2008). Zudem konnten Raupach et al. in einer Studie nachweisen, dass eine Verdopplung der Atemarbeit über einen kurzen Zeitraum nicht zu einer signifikanten Erhöhung der mikroneurografisch gemessenen MSNA führt. Ein Hinweis darauf, dass vermehrte Atemarbeit nicht für den erhöhten Sympathikotonus verantwortlich gemacht werden kann (Raupach et al. 2010).

Ebenfalls ist durch den Lungendehnungsreflex (Hering-Breuer-Reflex) eine neurohumorale Aktivierung zu erwarten. Er stellt eine reflektorische Kontrolle der Atmung dar. Dabei kommt es beim Gesunden über pulmonale Afferenzen des Nervus vagus zu einer Hemmung respiratorischer Zentren der Medulla oblongata und einer reflektorisch schützenden Sympathikoinhibition (Seals et al. 1990). Herzinsuffiziente Patienten zeigen eine Abnahme des Atemzugvolumens und eine abgeschwächte sympathoinhibitorische Wirkung des Lungendehnungsreflexes (Goso et al. 2001). So könnte eine pathologische Reflexantwort zu einer höheren Sympathikusaktivierung führen. Es gibt jedoch bis zu diesem Zeitpunkt noch keine Studie über den Effekt des Lungendehnungsreflexes auf das sympathische Nervensystem bei COPD-Patienten.

1.2.2 Negative Wirkungen der Sympathikuserregung

Die Sympathikusaktivierung hat eine Vielzahl negativer Wirkungen. Dazu gehören Dyspnoe, beeinträchtigte Endothelfunktion und somit eine verringerte belastungsinduzierte Vasodilatation in der Skelettmuskulatur, Abnahme der muskulären Leistungsfähigkeit, Schädigung der Herzmuskelzellen, Apoptose und katabolisch-anabolisches Ungleichgewicht mit Muskelschwund und -entzündungen (Anker und Coats 1999, Geenen et al. 2006, Li et al. 2004, Somers et al. 1993, Velez-Roa et al. 2004).

Die Sympathikuserregung ist verbunden mit erhöhter Atemfrequenz, erhöhter Totraumventilation und Belastungsdyspnoe (Coats et al. 1992, Heistad et al. 1972), beeinträchtigter Endothelfunktion bei verringerter belastungsinduzierter Vasodilatation der Skelettmuskulatur, einer Abnahme der Zahl der (langsamen, ausdauernden) Muskelfasern vom Typ 1, einer Schädigung der Herzmuskelzellen, Apoptose sowie einem katabolisch-anabolischen Ungleichgewicht mit Muskelschwund (Andreas et al. 2005, Grassi et al. 2009). Mit diesen Mechanismen lässt sich der Zusammenhang zwischen reduzierter FEV₁ und erhöhter kardiovaskulärer Mortalität gut erklären (Andreas et al. 2005, Sin et al. 2005).

Die bisherigen Arbeiten zu Patienten mit Herzinsuffizienz und COPD deuten darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen neurohumoraler Aktivierung mit Sympathikuserregung und Mortalität besteht (Andreas et al. 2014, Grassi et al. 2009, Schrier und Abraham 1999, Swedberg et al. 1990). Genauer gesagt führte eine Reduzierung der MSNA oder der Plasmakonzentration von Noradrenalin zu einem verbesserten Überleben (Schrier und Abraham 1999, Swedberg et al. 1990). Analoge Schlüsse können für Hypertoniepatienten gezogen werden (Grassi et al. 2009). Es besteht ein unabhängiger Zusammenhang zwischen MSNA und der Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta, während auch ein unabhängiger Zusammenhang zwischen der Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta und der kardiovaskulären Mortalität besteht (Swierblewska et al. 2010).

Bei Herzinsuffizienz wird in der Kardiologie seit langem der therapeutische Ansatz verfolgt, die sympathische Nervenaktivität zu senken und damit im Idealfall ein pathologisches Remodeling des Herzens zu vermeiden. Zum Einsatz kommen Beta-Blocker, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, Aldosteronantagonisten und ACE-Hemmer, sie verbessern nachweislich Lebensqualität und Prognose der Patienten (Jessup und Brozena 2003).

Die Wirkung der Beta-Blocker in Bezug auf das autonome Nervensystem beruht unter anderem auf einer Hemmung des katecholaminergen kardiotoxischen Effektes, einer herabgesetzten neurohumoralen Vasokonstriktion, einer Modulation des RAAS und einer Hemmung des kardialen Remodelings (Adamson und Gilbert 2006, Triposkiadis et al. 2009). Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten hemmen die Aktivität des RAAS und des vegetativ sympathischen Systems (Esler 2002, Kawamura et al. 2009), möglicherweise hemmen sie dadurch auch den Abbau von Skelett- und respiratorischer Muskulatur ähnlich wie bei der Herzinsuffizienz. ACE-Hemmer in Verbindung mit Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten konnten mikroneurografisch bei Linksherzinsuffizienz einen deutlichen Abfall der MSNA zeigen, zusätzlich war die Baroreflex-Sensitivität deutlich erhöht (Kawamura et al. 2009).

Dalla Libera et al. konnten im Tiermodell an Ratten zeigen, dass Ibesartan als Angiotensin-Rezeptor-Antagonist einen protektiven Faktor für die Entwicklung einer Apoptose abhängigen Muskelatrophie darstellt (Dalla Libera et al. 2001). Perindopril, ein ACE-Hemmer, konnte bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz eine signifikante Zunahme der respiratorischen Muskelkraft bewirken (Coirault et al. 2001). Dieser Effekt konnte bei COPD-Patienten bislang noch nicht gemessen werden (Andreas et al. 2006). Allerdings ist bei Elastase-induzierten Emphysemen im Mausmodell zu erkennen, wie positiv sich Ibesartan auf Emphysemschwere, Lungenbiomechanik und Belastbarkeit im Vergleich auswirkt (Raupach et al. 2011).

Dadurch, dass ein fortwährend überaktiver Sympathikus zur anhaltenden Verengung von pulmonalen venösen Gefäßen führt, könnte er zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie beitragen und daher zusätzlich einen negativen Effekt auf die Morbidität haben (Dauber und Weil 1983, Duplain et al. 1999).

Entgegen bisherigen Einschätzungen sind systemische Beta-Blocker keine absolute Kontraindikation mehr bei COPD-Patienten. Bisher galten sie als problematisch aufgrund ihrer theoretisch bronchokonstriktorischen Wirkung und vermeintlicher kompetitiver Hemmung inhalativer Betamimetika (Ling et al. 2008). Es konnte jedoch in zwei Studien nachgewiesen werden, dass vor allem kardioselektive Beta-Blocker keinen negativen Effekt auf FEV₁-Wirksamkeit inhalativer Betamimetika oder respiratorische Symptome haben (Dransfield et al. 2008, Lin et al. 2008, Navas und Taylor 2010, Salpeter et al. 2002a, Salpeter et al. 2002b). Darüber hinaus konnten Rutten et al. und Short et al. eine Abnahme der Mortalität, weniger Krankenhauseinweisungen und Exazerbationen beobachten. Die Gruppe der COPD-Patienten bei Rutten et al. wiesen nach dem Absetzen der Betablocker sogar die höchste Mortalität auf (Rutten et al. 2010, Short et al. 2011).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass bei der COPD eine gesteigerte pathologische Aktivität des sympathischen Nervensystems vorliegt. Da bisherige therapeutische Konzepte nur unbefriedigende Ergebnisse liefern und damit die Hypothese eines rein entzündlichen Prozesses nicht stützen können, besteht bei der COPD weiterhin ursächlicher Forschungsbedarf. Vor dem Hintergrund der oben diskutierten negativen Bedeutung eines aktivierten autonomen Nervensystems bei COPD-Patienten wäre eine Reduzierung der Sympathikusaktivität über den Lungendehnungsreflex ein starkes Argument für einen kardiovaskulären Nutzen einer Bronchodilatation mit einem Beta-2-Agonisten.

1.2.3 Evaluation des autonomen Nervensystems

1.2.3.1 Baroreflex und Herzfrequenzvariabilität (HRV)

Der Barorezeptor-Reflex (Baroreflex) als Teil des sympathischen Nervensystems stellt einen homöostatischen Mechanismus zur Aufrechterhaltung des Blutdruckes dar. Der Baroreflex sichert reflektorisch und kurzfristig die suffiziente Gewebe- und Organperfusion über die arterielle Regulation des Blutdruckes. Die Regulation erfolgt an zwei Orten des Herz-Kreislaufsystems. Zum einen wird der arterielle Baroreflex über Barorezeptoren in Karotissinus und Aortenbogen reguliert zum anderen im

venösen System, vor allem über Rezeptoren in Lunge und rechter Herzhälfte. Impulsgebender Reiz der Barorezeptoren ist eine Dehnung der Gefäßwand durch Volumenänderungen im Gefäßsystem.

Bei einem plötzlichen Blutdruckabfall leiten Barorezeptoren im Karotissinus und Aortenbogen über die Afferenzen des Nervus vagus und Nervus glossopharyngeus ihre Informationen weiter zum Nucleus tractus solitarius im Hirnstamm sowie höher gelegenen Hirnnervenkernen. Schließlich wird vom primärem Kern des sympathischen Nervensystems (rostrale ventrale Medulla (RVLM)) über exzitatorische efferente Fasern gegenreguliert. Dazu gehören eine positiv chronotrope und inotrope kardiale Wirkung, sowie eine Erhöhung des Gefäßwiderstands. Zusätzlich werden die Auswirkungen des Parasympathikus gesenkt.

Die Baroreflex-Sensitivität (BRS) stellt ein Maß für die Empfindlichkeit dieses Reflexbogens dar, auf Blutdruckschwankungen zu reagieren. Sie wird gemessen in ms/mmHG. Beeinflussbar ist dieser Reflex z.B. durch Stress aufgrund von systemischen oder auch kardialen Erkrankungen.

Bartels et al. haben in einer Studie gezeigt, dass die Baroreflex-Sensitivität bei Patienten mit COPD herabgesetzt ist (Bartels et al. 2000). Sie gilt als ein wichtiger Parameter zur nicht-invasiven Bestimmung des vegetativen Tonus (Baselli et al. 1988).

Eine weitere Möglichkeit die sympathische Aktivität zu messen ist die Herzfrequenzvariabilität (HRV). Sie erlaubt ebenfalls auf nicht-invasivem Weg mittels EKG-Messung eine Aussage über die Aktivität des autonomen Nervensystems zu machen. Man betrachtet dabei die zeitliche Veränderung der Abstände der R - Zacken (NN-Intervalle) eines EKG-Signales zueinander. Die Abstände sind in der Regel nicht identisch, sondern unterliegen regulatorischen durch Kontrollmechanismen beeinflussten Schwankungen. Sie werden als Herzfrequenzvariabilität (HRV) quantifiziert. Solch ein Kontrollmechanismus ist zum Beispiel die Modulierung der sympathischen Efferenzen durch den Baroreflex.

So konnten 1994 Volterrani et al. diese Methode einsetzen, um nachzuweisen, dass die HRV bei COPD-Patienten deutlich erniedrigt ist (Volterrani et al. 1994). Darüber hinaus wurde herausgefunden, dass bei COPD-Patienten eine erhöhte Herzfrequenz vorliegt, die nicht ausschließlich über die eingesetzten Medikamente zu erklären ist (Heindl et al. 2001b). Wahrscheinlich ist der positiv chronotrope Effekt des vegetativen sympathischen Nervensystems für die erhöhte Herzfrequenz verantwortlich zu machen.

1.2.3.2 Katecholaminbestimmung

Zusätzlich gilt ein erhöhter Plasma-Noradrenalin-Spiegel als Marker für eine erhöhte Sympathikusaktivierung. So konnte in einigen Studien nachgewiesen werden, dass bei COPD-Patienten im Spätstadium nahezu doppelt so hohe Noradrenalinwerte vorkommen wie bei gesunden Kontrollpersonen (Hofford et al. 1990). Außerdem wurde ein signifikant erhöhter Noradrenalinumsatz des Myokards von COPD-Patienten gemessen, ein zusätzlicher Hinweis für eine erhöhte Sympathikusaktivität (Sakamaki et al. 1999).

1.2.3.3 Mikroneurografie

Die Mikroneurografie wurde 1965 bis 1966 in Uppsala (Schweden) durch Hagbarth und Vallbo vom Versuch am Tier so weiterentwickelt, dass sie inzwischen der Goldstandard für die Untersuchung der vegetativen, insbesondere der sympathischen Nervenaktivität geworden ist (Grassi et al. 2009, Hagbarth und Vallbo 1968). Aufgrund des technischen und zeitlichen Aufwandes konnte sich die Mikroneurografie im klinischen Alltag nicht durchsetzen und bleibt so der Forschung vorbehalten.

Die Mikroneurografie ist eine invasive Untersuchungsmethode, die es erlaubt, die Aktivität von Nervenfasern am wachen Patienten in Echtzeit darzustellen. Dazu wird eine dünne Elektrode beispielsweise in der Kniekehle im oberflächlich gelegenen Nervus peroneus platziert. Durch die Ableitung von postganglionären sympathischen Nervensignalen kann die Aktivität des muskelsympathischen Nervensystems (MSNA) grafisch und akustisch dargestellt und aufgezeichnet werden.

Es können zwei unterschiedliche Arten von sympathischer Aktivität unterschieden werden, zum einen die sympathische Hautnervenaktivität (*skin sympathetic activity* = SSA) und zum anderen die MSNA (*muscle sympathetic nerve activity*). Die SSA besteht sowohl aus vasokonstriktorisches und vasodilatatorischen Impulsen, als auch aus Impulsen zur Piloerektion. Die MSNA reguliert vor allem den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur und hat so maßgeblichen Einfluss auf den peripheren Widerstand. Die Barorezeptoren in Aortenbogen und Karotiden werden durch hohe Blutdrücke während der Systole stimuliert und hemmen den Sympathikus. Andersherum stellen niedrige diastolische Blutdrücke keinen adäquaten Reiz für die Barorezeptoren dar und haben dadurch auch keinen hemmenden Einfluss. So befindet sich das sympathische Nervensystem während der Diastole im nicht gehemmten, aktivierten Zustand.

Delius et al. haben gezeigt, dass die Aktivität des sympathischen Nervensystems durch eine spontane Senkung des Blutdruckes steigt und bei kurzzeitiger Erhöhung des Druckes deutlich an Aktivität abnimmt (Delius et al. 1972a). Es ist daher wahrscheinlich, dass die muskelsympathische Nervenaktivität aus vasokonstriktorisches Impulsen besteht, welche wiederum durch einen tonischen und inhibitorischen Baroreflex kontrolliert wird.

Die Aktionspotentiale, welche sich in Salven nerval entladen, stellen das elektrophysiologische Korrelat des aktivierten Systems dar. Integriert man das durch die Mikroneurografie abgeleitete Signal, so stellen sich die Gruppenfaseraktivitäten als sogenannte Bursts dar. Die Amplitude ist abhängig von der Anzahl der aktivierten Neurone und Lage der Nadel. Durch Blockade der Ganglien sistieren die Bursts. Dies ist ein Beweis dafür, dass es sich tatsächlich um neuronale Signale aus postganglionären, muskelsympathischen Nervenafferenzen handelt (Delius et al. 1972b).

1.2.4 Inhalative Therapie bei COPD

Die inhalative Therapie spielt neben der Tabakkarenz eine zentrale Rolle bei der Kontrolle von Symptomen, Reduzierung von Exazerbationen, Verbesserung des Gesundheitszustandes, einer Verbesserung der Lungenfunktion, wie auch der körperlichen Belastbarkeit (Rabe et al. 2007).

Bronchodilatoren werden bei der symptomatischen Behandlung der COPD eingesetzt. Eine regelmäßige Behandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ist effektiver und geeigneter als die der kurzwirksamen Bronchodilatoren (SABA). Inhalative Glukokortikoide (ICS) werden bei symptomatischen Patienten mit COPD im Stadium III-IV und wiederholten Exazerbationen bzw. zu ihrer Vermeidung empfohlen (Rabe et al. 2007). Ein medikamentöser kurativer Ansatz ist nach derzeitigem Wissensstand nicht in Aussicht.

Eine umfassende Studie zur inhalativen Therapie ist die TORCH-Studie (*TOWards a Revolution in COPD Health*). Es nahmen in fünf Jahren 6112 Patienten aus 42 Ländern teil, damit ist sie bis dato die größte COPD-Studie. Neben den genannten positiven Effekten der inhalativen Therapie konnte man hier schon einen positiven Trend bezüglich der Mortalität unter Behandlung von Salmeterol/Fluticason-Propionat Kombipräparaten erkennen. Es wird angenommen, dass dieser Effekt im Wesentlichen auf der Wirkung von Salmeterol als Bronchodilator beruht (Calverley et al. 2007). Ein signifikant positiver Effekt von Salmeterol wurde in einer anderen Studie von Vestbo et al. ebenfalls beobachtet (Vestbo et al. 2009).

Langwirksame Beta-Agonisten standen längere Zeit im Verdacht, die Mortalität bei Asthma zu steigern. So forderte die Amerikanische Arzneibehörde (FDA) nach mehreren Berichten über asthmabedingte Todesfälle den Hersteller auf, eine Studie zur Salmeterol - bedingten Mortalität, abgekürzt SMART (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial), durchzuführen. Nelson et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Zahl der Todesfälle absolut gesehen sehr gering und im Wesentlichen auf die afro-amerikanische Ethnie begrenzt war (Nelson et al. 2006). Ein entsprechender Hinweis wurde in der Fachinformation des Serevent® Diskus daraufhin übernommen.

Eine neuere Metastudie kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine erhöhte Mortalität unter der Monotherapie mit langwirksamen Beta-Agonisten bei Asthmapatienten besteht. Das Risiko reduziert sich allerdings wahrscheinlich wieder bei gleichzeitiger Einnahme von ICS (Weatherall et al. 2010).

Die positiven Effekte von Salmeterol auf Mortalität, körperliche Belastbarkeit und Exazerbationen bei COPD sind seit langem anerkannt. Wobei zu erwähnen ist, dass andere Bronchodilatoren vergleichbare Effekte auf Lungenfunktion und Exazerbationen haben (Tashkin et al. 2008). Dennoch gibt es größere und deutlich längere Erfahrungswerte mit Salmeterol seit seiner Markteinführung 1995.

Salmeterol ist aus der Gruppe der Beta-2-Sympathomimetika und wird in Form eines Pulvers für die inhalative Behandlung von Asthma Bronchiale und COPD eingesetzt. Es ist ein langwirksames, direkt wirkendes Beta-Sympathomimetikum mit dominierender Wirkung auf Beta 2- Rezeptoren der Lunge. Die Beta 2- Rezeptoren vermitteln in einer Signalkaskade über stimulatorische G-Proteine eine Steigerung der cAMP-Bildung mit einer nachfolgenden Phosphorylierung und damit Hemmung der Myosin-Leichte-Ketten-Kinase. Dies bewirkt eine relaxierende Wirkung auf glatte Muskelzellen und grundsätzlich eine Erweiterung von Blutgefäßen und Bronchien. Außerdem gibt es Hinweise sowohl *in vitro* als auch im Tierversuch, dass Salmeterol antiinflammatorische Effekte haben kann (Hu et al. 2012).

Es ist äußerst unwahrscheinlich, dass Salmeterol oder andere inhalative Beta-Agonisten eine sympathikusstimulierende Wirkung haben. Der Grund liegt in der geringen systemischen Wirkung der inhalativen Therapie verglichen mit der systemischen Einnahme. Des Weiteren haben Studien gezeigt, dass selbst Dobutamin, bei Patienten mit chronischem Herzversagen intravenös appliziert, die MSNA nicht erhöht hat (Velez-Roa et al. 2003). Während kein Effekt auf Herzfrequenz oder Blutdruck bei Patienten mit chronischem Herzversagen zu beobachten war, konnte man bei der gesunden Kontrollgruppe eine erhöhte Herzfrequenz bei gleichbleibendem Blutdruck beobachten. Im Unterschied dazu erhöhte sich bei jüngeren Probanden der Blutdruck und es sank die MSNA (Velez-Roa et al.

2003). In einer anderen Studie mit intravenös verabreichtem Dobutamin sank der Norepinephrinüberschuss bei Patienten mit chronischem Herzversagen, nicht aber bei Patienten mit normalen Ejektionsfraktionen (Al-Hesayen et al. 2002).

Studien mit Schwerpunkt der akuten hämodynamischen Effekte durch inhaliertes Salmeterol zeigen einen unmittelbaren Anstieg der Herzfrequenz und Absinken des Blutdrucks an gesunden, jungen Probanden (Guhan et al. 2000). Bei COPD-Patienten konnten diese Effekte auf die Herzfrequenz ebenso beobachtet werden, wenngleich der Effekt auf Blutdruckveränderungen nicht untersucht wurde (Cazzola et al. 1998). Dennoch erhöhte Salmeterol bei gesunden, jungen Probanden die sympathisch vermittelte *low-frequency* - Herzfrequenz (HRV). Diese Feststellung ist am ehesten durch eine Verminderung des totalen peripheren Widerstandes zu erklären (Cekici et al. 2009).

Die Nebenwirkungen von Salmeterol sind zum einen kardial, zum anderen zentralnervös zu beobachten. Bei höherer Konzentration bewirkt Salmeterol zusätzlich eine Erregung kardialer Beta 1-Rezeptoren und kann eine Tachykardie oder ebenso eine ReflEXTACHYKARDIE durch Beta 2- vermittelte Vasodilatation auslösen. Diese gehen mit einer Steigerung des Sauerstoffverbrauchs einher und können Angina-pectoris-Anfälle zur Folge haben. Die zentralnervösen Symptome können z.B. Nervosität, Benommenheit, Tremor und Kopfschmerzen sein. Ebenso kann unter einer Therapie mit Beta 2- Mimetika die Kaliumkonzentration im Blutserum absinken und Arrhythmien bedingen. Die Dosierungsempfehlung für Erwachsene liegt bei 2-mal 1 Einzeldosis (50 µg), die höchste zugelassene Tagesdosis bei 2-mal 2 Einzeldosen. Nach inhalativer Applikation ist bei korrekter Anwendung eine Wirkdauer von 12 Stunden zu erwarten. Die bronchodilatatorische Wirkung setzt nach etwa 10 Minuten ein (Cazzola et al. 1994). Nach 30 Minuten erhöht sich die FEV₁ um >100 ml und nach 60 Minuten ist der weitere Anstieg der FEV₁ relativ stabil, mit einer Erhöhung von > 150 ml bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD (Cazzola et al. 1994, Matera et al. 2005, Rabe et al. 1993).

1.3 Ziele

Die Studie ist konzipiert, um den Zusammenhang zwischen COPD und der Sympathikusaktivierung zu untersuchen. Das primäre Ziel besteht in der Beurteilung, ob sich bei COPD-Patienten eine Bronchodilatation mit anschließender Reduzierung der Hyperinflation beziehungsweise Atemwegsobstruktion positiv auf das autonome Nervensystem auswirkt.

1.3.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt ist der Nachweis einer Abnahme der muskulären sympathischen Nervenaktivität (MSNA) nach der akuten Verabreichung von Salmeterol an COPD-Patienten, bestimmt anhand der mittels Mikroneurographie gemessenen Entladungssalven (Bursts) / 100 Herzschläge.

1.3.2 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte sind:

- Korrelation zwischen Änderungen der MSNA mit FEV₁, HRV oder Baroreflex nach der akuten Verabreichung von Salmeterol.
- Änderungen der MSNA bei COPD-Patienten gegenüber dem Ausgangswert nach einer vierwöchigen Behandlung mit Salmeterol.
- Korrelation zwischen Änderungen der MSNA gegenüber dem Ausgangswert nach einer vierwöchigen Salmeterolbehandlung mit FEV₁, HRV oder Baroreflex.
- Sicherheit und Verträglichkeit der Salmeterolbehandlung.
- Veränderungen der Steifigkeit der arteriellen Gefäßwand.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 32 Patienten vom 23. Juli bis einschließlich 30. November 2012 untersucht. Bei der Suche nach geeigneten Patienten wurde eng mit einer ortsansässigen pneumologischen Gemeinschaftspraxis sowie der Lungenfachklinik Immenhausen (Prof. Dr. med. S. Andreas) zusammen gearbeitet. Zusätzlich wurde über die Wochenzeitung Blick dreimal eine Anzeige geschaltet, um weitere Patienten zu rekrutieren.

In Immenhausen wurden etwa 570 Patientenakten der letzten 2 Jahre mit der Diagnose COPD auf ihre Eignung durchsucht. In der kooperierenden pneumologischen Praxis waren es etwa 380 Patientenakten der letzten 2 Jahre, 16 weitere Patienten aus vorangegangenen Studien wurden als mögliche Studienteilnehmer identifiziert. Zusammen mit den geschalteten Anzeigen resultierten etwa 340 Telefonkontakte, bei denen die Studie vorab erklärt und die Ein- und Ausschlusskriterien erfragt wurden.

Der Einschluss von Patienten in die Studie wurde beendet, sobald 32 Patienten den Besuch 1 abgeschlossen hatten, mit dem Ziel, 24 valide MSNA-Signale für den primären Endpunkt auswerten zu können.

Als Aufwandsentschädigung waren 330,- € vorgesehen. Es wurden 90,- € für die Voruntersuchung und je 120,- € für Besuch 1 und Besuch 2 ausgezahlt.

2.1.1 Einschlusskriterien

Ein Patient kam nur dann für die Aufnahme in die Studie infrage, wenn er alle folgenden Kriterien erfüllte:

1. Patienten mit einer COPD im GOLD-Stadium II oder III mit einer nach Anwendung eines Bronchodilatators spirometrisch ermittelten Einsekundenkapazität (FEV_1) < 70 % des zu erwartenden Werts und einem Verhältnis von FEV_1 zu Vitalkapazität (VC) von < 70 % gemäß der Zusammenfassung der GOLD-Leitlinie. Die spirometrische Messung nach der Anwendung des Bronchodilatators erfolgt ungefähr 10 – 15 Minuten, nachdem der Patient selbst ein SABA (Inhalation von Fenoterol oder Salbutamol) angewendet hat.
2. Männer und Frauen im Alter von > 40 und < 80 Jahren. Nicht gebärfähige Frauen (d.h. Frauen, die physiologisch nicht in der Lage sind, schwanger zu werden, darunter postmenopausale und chirurgisch sterilisierte Frauen) und gebärfähige Frauen, bei denen bei der Voruntersuchung das negative Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegt und die zustimmen, kontinuierlich und korrekt eine hoch wirksame Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden, können in die Studie aufgenommen werden.
3. Ambulant (nicht stationär) behandelte Patienten.
4. Patienten, die eine inhalative Therapie anwenden, müssen auf diese vor der Voruntersuchung verzichten (Details siehe Tabelle 3).
5. Derzeitige oder ehemalige Zigarettenraucher mit einer Vorgeschichte von ≥ 10 Packungsjahren beim Voruntersuchungsbesuch. Ehemalige Raucher sind definiert als Raucher, die mindestens einen Monat vor Besuch 1 das Rauchen aufgegeben haben.
6. Patienten, die bereit und in der Lage sind, die Einwilligungserklärung vor Studienbeginn zu unterschreiben.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ein Patient durfte nicht in die Studie aufgenommen werden, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf

1. Schwangere oder laktierende Frauen.
2. Patienten, die nicht bereit oder in der Lage sind, die Einwilligungserklärung vor Studienbeginn zu unterschreiben.
3. Patienten mit der aktuellen Diagnose von Asthma.
4. Patienten mit einem alpha1-Antitrypsinmangel als der COPD zugrunde liegenden Ursache.
5. Patienten mit aktiver Tuberkulose, Lungenkrebs, Bronchiektase, Sarkoidose, Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonie, interstitieller Lungenkrankheit oder einer anderen aktiven Lungenkrankheit.

6. Patienten, bei denen innerhalb von 12 Monaten vor der Voruntersuchung das Lungenvolumen operativ verkleinert wurde.
7. Patienten, die innerhalb von 6 Wochen vor dem Voruntersuchungsbesuch wegen einer schlecht unter Kontrolle gebrachten COPD in ein Krankenhaus eingewiesen wurden.
8. Patienten mit schlecht unter Kontrolle gebrachter COPD definiert als das Auftreten einer Exazerbation innerhalb von 6 Wochen vor dem Voruntersuchungsbesuch die mit vom Arzt verschriebenen systemischen Kortikosteroiden oder Antibiotika behandelt wurde.
9. Häufige Exazerbationen, die gemäß der GOLD-Leitlinie mit inhalativen Glukokortikosteroiden behandelt werden müssen.
10. COPD, die mit nasaler intermittierender Überdruckbehandlung (NIPPV) therapiert wird.
11. Behandlung mit Medikamenten, die eine direkte sympathomimetische Wirkung haben (z.B. Theophyllin, Moxonidin, Clonidin).
12. Orale Verabreichung von Beta-2-Sympathomimetika.
13. Inhalative Behandlung mit Natriumcromoglycat oder Nedocromilnatrium.
14. Behandlung mit systemischen, oralen oder parenteralen (intraartikulären) Kortikosteroiden.
15. Behandlung mit starken Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren.
16. Behandlung mit einem anderen Prüfmedikament.
17. Sauerstofftherapie: Patienten, die eine Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT) oder eine nächtliche Sauerstofftherapie anwenden, die pro Tag mehr als 12 Stunden lang benötigt wird. Eine Sauerstoffgabe von ≤ 12 Stunden pro Tag führt nicht zum Ausschluss.
18. Medikation vor der Spirometrie: Patienten, die aus medizinischen Gründen nicht in der Lage sind, bei jedem Studienbesuch in den 6 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung auf den SABA zu verzichten.
19. Patienten mit einer klinisch signifikanten, nicht unter Kontrolle gebrachten Schlafapnoe.
20. Instabile Angina pectoris mit Anzeichen für ein Linksherzversagen oder der Vorgeschichte eines Linksherzversagens und einer linksventrikulären Auswurffraktion $< 40\%$.
21. Arterielle Hypertonie, die mit mehr als drei Antihypertonika behandelt werden muss.
22. Klinisch evidente Polyneuropathie.
23. Diabetes mellitus, der mit Insulin behandelt werden muss.
24. Schwere Begleiterkrankung (die wahrscheinlich die Lebenserwartung auf weniger als 3 Jahre verringert).
25. Andere Krankheiten / Anomalien: Patienten mit früheren oder aktuellen Anzeichen für eine unkontrollierte, klinisch signifikante neurologische, psychiatrische, renale, hepatische, immunologische, endokrine oder hämatologische Anomalie.

Ebenso war bei Patienten mit Herzarrhythmien wie z.B. Vorhofflimmern ein valides Auszählen durch die geforderte Pulssynchronität (2.6.1) nicht möglich und sie wurden bei der Eingangsuntersuchung von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten konnten die Teilnahme an dieser Studie jederzeit aus eigenem Entschluss beenden. Patienten, die während der Behandlungsphase ausschieden, wurden nicht ersetzt.

Ein Patient musste aus der Studie ausgeschlossen werden, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:

1. Der Patient widerrief seine Einwilligung zur Verabreichung des Studienmedikamentes oder zur Teilnahme an der Studie.
2. Die Patientin wurde schwanger.
3. Die weitere Verabreichung des Prüfprodukts bzw. die weitere Teilnahme an der Studie war nach Ansicht des Prüfarztes nachteilig für die Gesundheit des Patienten.

Tabelle 3: Nicht zulässige Medikamente

Die Einnahme der folgenden Medikamente war innerhalb der Zeitangaben bis zum Besuch 1 nicht zulässig	
Systemische, orale, parenterale (intraartikuläre) Kortikosteroide	6 Wochen
Antibiotika (zur Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege)	6 Wochen
Starke Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren einschließlich von, jedoch nicht beschränkt auf Proteaseinhibitoren (z.B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir); Imidazol- und Triazol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol); Clarithromycin, Telithromycin und Amiodaron	2 Wochen
Inhalative Kortikosteroide	2 Wochen
Langwirksame Anticholinergika (z.B. Tiotropium)	1 Wochen
Medikationen mit direkter sympathomimetischer Wirkung (z.B. Theophyllin, Moxonidine, Clonidin)	48 Stunden
Lang wirkende Beta-2-Agonisten (LABA) mit Ausnahme der Studienmedikation	48 Stunden
Orale Beta-Agonisten	48 Stunden
Inhalatives Natriumcromoglycat oder Nedocromilnatrium	24 Stunden
Kurzwirksame Anticholinergika (z.B. Ipratropiumbromid ²)	6 Stunden
Inhalative, kurz wirkende Beta-2-Agonisten ³	6 Stunden
Alle anderen Studienmedikamente	5 Halbwertszeiten

² Ipratropiumbromid allein war als Notfallmedikament erlaubt, solange der Patient eine stabile Dosis auch während der Studie beibehalten konnte. Es musste allerdings 6 Stunden vor jedem Besuch pausiert werden.

³ Salbutamol war als Notfallmedikament während der Studie erlaubt. Es musste allerdings 6 Stunden vor jedem Besuch pausiert werden.

2.2 Ethik

Die Studie wurde zur klinischen Prüfung von der Ethikkommission unter der Antragsnummer 11/12/11 positiv begutachtet.

2.3 Salmeterol

Das Studienmedikament Salmeterol wurde eigens als langwirksamer Beta-Agonist (Long-Acting-Beta-Agonist; LABA) für die Behandlung von COPD entwickelt und freigegeben. Das Medikament ist chiral, es gibt daher die zwei Enantiomere (R) und (S). In der Medizin wird Salmeterol als ein Racemat, ein 1:1 Gemisch der (R) und (S) Enantiomere, in Form des Salzes der 1-Hydroxy-1-naphthoesäure (=Salmeterolxinafoat) verwendet. Die pharmazeutische Qualität ist im Europäischen Arzneibuch vermerkt (Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart DAV 2008).

Der bei dieser Studie angewendete Serevent® Diskus® (50 µg Salmeterol-Trockenpulver) und das Placebo waren in Verpackung, Beschriftung, Aussehen und Geschmack identisch mit Salmeterol. Sie wurden von GlaxoSmithKline® Deutschland bereitgestellt und vollständig bei Besuch 2 wieder eingesammelt.

2.4 Studienaufbau

Bei dieser Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte, teilweise verblindete, einarmige und monozentrisch ausgelegte Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einer COPD im Stadium II oder III nach der GOLD-Klassifizierung (siehe 2.1.1).

Nach der Voruntersuchung (Screening), bei der die Eignung des Patienten geprüft und die Einwilligungserklärung eingeholt wurde, erfolgte spätestens 10 Tage später der erste Termin, Besuch 1. Bei Besuch 1 wurden nach einer Ruhephase nacheinander ein Placebo und 50 µg Salmeterol über einen Serevent® Diskus® -Inhalator verabreicht. Während dieser drei Phasen fand die Datenerfassung statt. Ab dem Besuch 1 erfolgte die 4-wöchige Behandlungsphase mit je 1x 50 µg Salmeterol morgens und abends. Nach 2 Wochen erfolgte ein Telefonkontakt.

Besuch 2 (Abschlussbesuch) fand nach 4 Wochen +/- 4 Tage statt. Bei Besuch 2 wurde die Datenerfassung wie bei Besuch 1 wiederholt, hingegen ohne die Gabe eines Placebos. Kurz wirksame Beta-Agonisten (SABA), hier Salbutamol (Sultanol®), konnten bei Bedarf bis zu 4x mit je 2 Hüben während der Behandlungsphase inhaliert werden.

Die Studiendauer betrug pro Patient 4 Wochen mit je zwei Besuchen, Besuch 1 und Besuch 2, sowie einem telefonischem Kontakt nach zwei Wochen. Der zeitliche Aufwand der Untersuchung umfasste bei Besuch 1 insgesamt etwa 7 Stunden, Besuch 2 nahm etwa eine Stunde weniger in Anspruch. Insgesamt wurden 32 Patienten in die Studie eingeschlossen. Als erfolgreich abgeschlossen galt die Studie dann, wenn der Patient Besuch 1 und Besuch 2 wahrnehmen konnte. Lediglich ein Patient hat die Studie nach Besuch 1 abgebrochen.

Der Ablauf und die vorgenommenen Untersuchungen sind zur Übersicht in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 4: Zeit- und Maßnahmenplan

Maßnahmen	Vorunter- suchung ≤ 10 Tage vor Besuch 1	Behandlungsphase		
		Besuch 1	Telefon- kontakt	Besuch 2
		Woche 0	Woche 2	Woche 4 (± 4 Tage)
Schriftliche Einwilligungserklärung	x			
Demographische Patientendaten	x			
Anamnese	x			
Anzeichen und Symptome der COPD	x	x	x	x
Aktuelle COPD-Therapie ⁴	x			
Körperliche Untersuchung	x	x		x
Vitalzeichen ⁵	x	x		x
Körpergröße, Gewicht	x			
Frühere Medikation/Begleitmedikation	x	x	x	x
Schwangerschaftstest ⁶	(x)			(x)
Einschluss-/Ausschlusskriterien	x			
Ausgabe der Bedarfsmedikation		x		
Ausgabe der Studienmedikation		x		
12-Kanal-EKG	x	x		x
(Doppler-) Echokardiographie		x		x
Lungenfunktionsprüfung ⁷	x	x		x
Atemfrequenz / Atemvolumen		x		x
Transkutane paCO ₂		x		x
Mikroneurographie (MSNA)		x		x
Blutproben ⁸		x		x
Herzfrequenzvariabilität (HRV)		x		x
Empfindlichkeit des Baroreflexes		x		x
Steifigkeit der arteriellen Gefäßwand		x		x
Überprüfung der Compliance			x	x
Unerwünschte Ereignisse / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		x	x	x
Überprüfung der Anwendung der Bedarfsmedikation		x	x	x
Rücknahme der Studienmedikation				x

⁴ Eine frühere regelmäßige COPD-Therapie ist nicht zulässig. Patienten, die unregelmäßig eine inhalative Therapie anwenden, müssen vor der Aufnahme in die Studie mindestens 2 Tage lang auf eine LABA-Therapie verzichten.

⁵ Einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz.

⁶ Das Prüfzentrum stellt Frauen im gebärfähigen Alter einen Urintestsatz zur Verfügung.

⁷ Einschließlich der Einsekundenkapazität (FEV₁), Vitalkapazität (VC), funktionellen Residualkapazität (FRC; Helium und Körper), totalen Lungenkapazität (TLC) und des Residualvolumens (RV).

⁸ Zur Analyse von Norepinephrin, Epinephrin und BNP (Brain Natriuretic Peptide) wird beim Besuch 1 vor und nach Placebo-Inhalation sowie nach Salmeterol-Inhalation und beim Besuch 2 vor und nach Salmeterol-Inhalation Blut abgenommen.

2.4.1 Eingangsuntersuchung

Jeder Studienteilnehmer wurde zunächst telefonisch sowie schriftlich in einem ausführlichem Patientenaufklärungsbogen über den Ablauf und Inhalt der Studie unterrichtet und über Nebenwirkungen aufgeklärt. Der Aufklärungsbogen wurde zur Eingangsuntersuchung mitgebracht. Nach erneuter ausführlicher Aufklärung wurde die Einwilligungserklärung vom Prüfarzt und dem Patienten unterschrieben.

Nach gründlicher Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung mussten sich alle Patienten einem standardisierten 12-Kanal EKG im Liegen und einer Lungenfunktionsprüfung unterziehen.

Den Patienten wurde bei einer Eignung für die Studie ein Patientenausweis mit Patientennummer, sowie Salbutamol (Sultanol®) Dosieraerosol für die 48h vor Besuch 1 ausgehändigt. Patienten mit Thiotropiumbromid (Spiriva®) bekamen wegen des ähnlichen aber kürzeren Wirkungsmechanismus von ca. 6 Stunden zusätzlich Ipratropiumbromid (Atrovent®) als Bedarfsmedikament.

2.4.2 Besuch 1

Für den Tag der Untersuchung galt für die Patienten 48h vorher keine LABA's, sowie 6 Stunden vor Besuch 1 gar kein lungenwirksames Medikament einzunehmen. Außerdem sollten 5 Stunden vorher eine Koffein- und 2 Stunden vorher eine Nikotinkarenz eingehalten werden. Von einer Diuretikaeannahme war am Morgen des Versuchstages wegen der langen Liegezeit abzusehen.

Zu Beginn wurde zunächst ein 12-Kanal-EKG (Schiller CS-200, Baar, Schweiz) am liegenden Patienten abgeleitet, mit besonderem Augenmerk auf eine regelrechte Rhythmik des Herzens (siehe 2.6.1). Im Anschluss erfolgte die erste Lungenfunktionsuntersuchung des Untersuchungstages ohne Bronchospasmolyse. Frau Dr. med. K. Rüter war die untersuchende Kardiologin und führte die Herzechokardiografie nach den Kriterien der American Society of Echocardiography durch (Quinones et al. 2003).

Es folgte eine gründliche körperliche Untersuchung mit einer genauen Protokollierung der COPD-Symptomatik.

Zur Messung des Atemminutenvolumens (AMV) und der Atemfrequenz wurden die Atemgurte an Thorax und Abdomen angebracht und das RespiTrace System (RespiTrace® Systems, Ambulatory Monitoring Inc., Ardsley, New York, USA) zunächst kalibriert und mit dem Patienten 3-5 Atemmanöver durchgeführt. Ebenfalls in liegender Position erfolgte nach einer mindestens 5-minütigen Ruhephase die Messung der arteriellen Steifigkeit (aPWV), die Anlage eines Venenverweilzuganges und die kapilläre Blutgasanalyse.

Die Lagerung des Patienten erfolgte während der Untersuchung in Rückenlage. Für eine optimale Nervenleitung wurde das zu untersuchende Bein mit der Ferse um etwa 20 cm erhöht gelagert. Der Unterschenkel wurde mit einem Gurt fixiert, um ein möglichst störungsfreies MSNA-Signal zu gewährleisten.

Es folgte die Platzierung der Mikroneurographieelektroden sowie eine Lagekontrolle, beide Vorgänge werden genauer unter 2.5.9 beschrieben.

Die zweistündige Aufzeichnungsphase wurde in drei Abschnitte unterteilt (Tabelle 5). Der erste Abschnitt begann sobald sich stabile Signale ergaben mit einer Ruheaufzeichnung (Baseline) von etwa 20 Minuten Dauer. Der zweite Abschnitt, die Placebo-Phase, begann nach der Gabe von 50µg Placebo mit einer 45 minütigen Datenerfassung. Der dritte und letzte Abschnitt schloss sich mit der Gabe von 50µg Salmeterol und einer 45 minütigen Aufzeichnungsphase an. Jeweils die letzten 10 Minuten einer Phase wurden ausgewertet. Während dieser Zeit wurden die Blutproben entnommen und der Blutdruck manuell gemessen (Tabelle 5). Als letzte Untersuchung des Tages fand die zweite Lungenfunktionsprüfung statt.

Die Patienten wussten zu keinem Zeitpunkt in welcher Abfolge sie Placebo oder Salmeterol erhalten. Nach Beendigung aller Untersuchungen wurde den Patienten der Serevent® Diskus® -Inhalator ausgeteilt, sowie dessen Anwendung erklärt und ein Termin für den Besuch 2 vereinbart.

Tabelle 5: Aufzeichnungsphasen Besuch 1+2

	Ruhe ⁹ (B1+B2) ¹⁰		Placebo ¹¹ (B1)		Salmeterol (B1+B2)	
Auswertungszeit (jeweils die letzten 10')		10'		10'		10'
Aufzeichnungszeit insgesamt	20'		45'		45'	
- Mikroneurografie (MSNA)						
- Transkutanes CO ₂						
- 3-Kanal-EKG (nach Einthoven)						
- Atemfrequenz						
- Blutdruck (kontinuierlich gemessen)						
- Blutdruck (manuell gemessen) (in den letzten 10')						
- Blutentnahme (in den letzten 10')						

2.4.3 Telefonkontakt

Der Telefonkontakt erfolgte 2 Wochen nach Besuch 1. Hierbei wurden Krankheitsverlauf, Compliance, Frequenz und Nutzung des Notfall-Aerosols (Sultanol®), Medikamentenänderungen sowie jegliche Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse erfragt. Außerdem wurden die Patienten an die Wichtigkeit erinnert, das Studienmedikament weiter wie verordnet anzuwenden und zum Besuch 2 wieder mitzubringen.

2.4.4 Besuch 2 (Abschlussbesuch)

Der Ablauf glich dem des Besuches 1, allerdings ohne die Placebo-Phase. Zusätzlich wurde das Studienmedikament eingezogen und die restlichen verbliebenen Anwendungen des Serevent® Diskus® - Inhalator ausgezählt.

⁹ Ruhephase = Baseline

¹⁰ B1 = Besuch 1, B2 = Besuch 2

¹¹ Besuch 2 ohne Placebo-Phase

2.5 Klinische Datenerhebung

2.5.1 Lungenfunktionsuntersuchung

Bei den Eingangsuntersuchungen wurde ein Lungenfunktionstest unter Bronchospasmolyse mit Fokus auf die Einschlusskriterien (siehe 2.1.1) durchgeführt.

Vor Beginn und nach den Aufzeichnungsphasen bei Besuch 1 und 2 fand ein Lungenfunktionstest mit einem Ganzkörperplethysmographen (Ganshorn® Bodyplethysmograph PowerCube®, Niederlauer, Deutschland) statt. Anders als bei der Eingangsuntersuchung erfolgten Besuch 1 und 2 nicht unter Bronchospasmolyse. Dadurch sollte ein Einfluss auf die MSNA und die HRV vermieden werden und ein Lungenvergleichswert vor und nach Salmeterolgabe objektivierbar sein.

Die Patienten saßen zur Untersuchung aufrecht mit einer Nasenklammer zum Verschluss der oberen Atemwege in einer nahezu luftdicht verschlossenen Kabine. Die Ganzkörperplethysmographie erlaubt sowohl Spirometrie (Volumen/Zeit) als auch Pneumotachografie (Strömungsmessungen) gleichzeitig aufzuzeichnen. Die Lungenvolumina (FEV₁, FVC, VC) wurden in der Spirometrie gemessen, funktionelle Residualkapazität (FRC), Residualvolumen (RV) und totale Lungkapazität (TLC) mit dem Bodyplethysmographen (Miller et al. 2005).

Als ergänzende Lungenfunktionstestung diente die Bestimmung der Diffusionskapazität bei Besuch 1 und 2. Zur Anwendung kam die *single-breath*-Methode (Hughes und Pride 2001), bei der ein definiertes Gasmisch aus Kohlenmonoxid, Helium und Raumluft in einem maximalen Inspirationsmanöver eingeatmet und mindestens 10 Sekunden angehalten wird. Die während dieser Zeit diffundierten Gase werden bei der darauffolgenden Expiration gemessen und ausgewertet. Mittels der Heliumdilution wurden das Residualvolumen (RV-He), die funktionelle Residualkapazität (FRC-He) und die Totalkapazität (TLC-He) ermittelt (Tabelle 6) (Wanger et al. 2005). Grundsätzlich ist die Diffusionstestung eine gut geeignete Methode, um strukturelle, parenchymale Schädigungen bei einer COPD im Verlauf zu erfassen (McLean et al. 1992).

Tabelle 6: Ausgewertete Lungenfunktionsparameter

Abkürzung	Bedeutung	Einheit
FEV ₁	Forcierte expiratorische Einsekundenkapazität	Liter
FVC	Forcierte Vitalkapazität	Liter
VC	Vitalkapazität	Liter
TLC-He	Totale Lungenkapazität mittels Heliumverdünnung	Liter
RV-He	Residualvolumen mittels Heliumverdünnung	Liter
FRC	Funktionelle Residualkapazität	Liter
FRC-He	Funktionelle Residualkapazität mittels Heliumverdünnung	Liter
FEV ₁ / FVC%	Tiffenau Index	%

2.5.2 Atemparameter

Als Methode zur Messung von Atemfrequenz (AF) und Atemzugvolumen (AZV) diente das RespiTrace®-System (RespiTrace® Systems, Ambulatory Monitoring Inc., New York, USA), das eine nicht-invasive Messung ohne extra Mundstück erlaubt (Andreas et al. 2004, Heindl et al. 2001b, Raupach et al. 2008). Zur Messung wurde jeweils ein elastisches Band um Thorax und Abdomen gespannt und fixiert. In das Gewebe der Bänder ist ein Draht, der als Sensor fungiert, eingearbeitet. Die Gurte stellen im Prinzip eine um den Körper erzeugte Spule dar, welche durch Querschnittsänderungen während Inspiration und Expiration über einen Oszillator eine Frequenz induzieren, die proportional dem Atemzugvolumen ist. Die in Volt umgerechneten Signale wurden über ein digitalisiertes Datenerfassungssystem (MedIS Analyzer Vers. 3.09 by P. Herrmann, Göttingen, Deutschland) auf einem Laptop dargestellt und aufgezeichnet.

Mit Hilfe des Spirobag-Manövers wurde ein definiertes Atemzugvolumen am RespiTrace®-System aufgezeichnet und später für die Berechnung des Atemminutenvolumens (AMV) herangezogen.

Ein Spirobag wird verwendet, um die Inspiration und Expiration auf ein definiertes Volumen an Luft zu limitieren. Die verwendeten Spirobags bestehen aus einem perforierten Rohr aus Pappe mit einem Durchmesser von 0,7 cm. Am perforierten Teil sind sie umgeben von einem Plastikbeutel mit einem Volumen von 800 ml.

Den Patienten wurde das Manöver erklärt und vorgeführt. Danach wurden sie aufgefordert, etwa zur Hälfte ihrer Inspirationskapazität einzusatmen und das Spirobag an den Mund zu nehmen. Der Plastikbeutel sollte ohne größere Kraftanstrengung voll geatmet werden und danach wieder durch Inspiration vollständig leer geatmet werden. Dieser Vorgang wurde 5-6 mal im Liegen und Stehen durchgeführt und an einem Laptop unter grafischer Kontrolle aufgezeichnet.

2.5.3 Blutuntersuchungen

Zur Untersuchung der Hormone BNP (brain natriuretic proteine), Adrenalin und Noradrenalin wurde das Blut aus einer zu Beginn des Besuches gelegten Venenverweilkanüle vor und nach Placebo-Inhalation, sowie nach Salmeterol-Inhalation abgenommen. Das Blut wurde frühestens nach 20 Minuten Ruhephase abgenommen (van der Hoorn et al. 1989). Unmittelbar nach der Abnahme wurden die Proben in das Zentrallabor der Georg-August-Universität gebracht und dort entweder zentrifugiert oder bei -80°C bis zur Analyse gelagert (Andreas et al. 2004).

2.5.4 CO_2 - und O_2 -Bestimmung

Die kontinuierliche CO_2 -Bestimmung während der Aufzeichnungsphase von Besuch 1 und 2 erfolgte über eine Festkörper Elektrode vom Typ Radiometer® (TCM-3®, Radiometer®, Copenhagen, Dänemark) transkutan sowie dem zugehörigen TCM-3® - Monitor. Vor Beginn der Untersuchung erfolgte eine In-Vivo-Kalibration, bei der die von der Elektrode transkutan gemessenen CO_2 -Werte gegen eine parallel durchgeführte invasive Blutgasanalyse geeicht wurden (Gray et al. 1987, Sridhar et al. 1993). (Drummond et al. 1997).

Die arterielle Sauerstoffsättigung wurde nicht-invasiv per Pulsoxymeter (Datex AS/3, Datex Ohmeda, WI, USA) gemessen. Dieser misst über eine angelegte Fingersonde den Anteil des oxygenierten Hämoglobins am Gesamthämoglobin. Dies wird möglich durch die unterschiedlichen Infrarot-Absorptionspektren für oxygeniertes und nicht oxygeniertes Blut. Das als oxygeniert gemessene Blut wird prozentual angegeben.

2.5.5 Herzfrequenz und Blutdruck

Die Herzfrequenz wurde fortwährend über Aufklebe-Elektroden auf dem Thorax an einem 3-Kanal-EKG nach Einthoven abgeleitet (Datex AS/3, Datex Ohmeda, WI, USA).

Der Blutdruck wurde jeweils in den letzten 10 Minuten einer Aufzeichnungsphase mindestens einmal manuell, nicht-invasiv nach Riva Rocci gemessen und in das Datenerfassungssystem eingetragen (MediS Analyzer Vers. 3.09 by P. Herrmann, Göttingen, Deutschland). Mittels Portapres® - Modell 2 (Portapres®, Finapres Medical Systems BV, Amsterdam, Niederlande) wurde der Blutdruck außerdem kontinuierlich und ebenfalls nicht-invasiv gemessen. Das Portapres® -M2-System arbeitet in einem geschlossenem Regelkreis nach der Volume-Clamp-Methode von Penaz und den Physiological-Calibration-Kriterien von Wesseling (Penaz 1975, Wesseling 1996).

Es wird bei der Volume-Clamp-Methode der Druck einer pneumatischen Fingermanschette dem vorliegendem Druck in der Fingerarterie fortlaufend dynamisch angepasst. Während der Messung wird über die Transmissions-Plethysmographie kontinuierlich die Gefäßweite gemessen. Unter der Voraussetzung der Aufhebung des transmuralen Drucks entspricht so der Druck in der Messmanschette dem intraarteriellen Druck (Hartmann und Bassenge 1989). Das Signal wurde auf einem Laptop dargestellt und über ein Datenerfassungssystem (MedIS Analyzer Vers. 3.09 by P. Herrmann, Göttingen, Deutschland) gespeichert.

2.5.6 Baroreflex-Sensitivität (BRS)

Simultane, kontinuierliche Aufzeichnung von EKG und Blutdruck erlaubten eine kontinuierliche Aufzeichnung und Ermittlung der Baroreflex-Sensitivität anhand der *time-domain*-Methode (Del Colle et al. 2007).

2.5.7 Doppler- Echokardiografie

Jeweils bei Besuch 1 und 2 musste eine Echokardiografie erfolgen. Bei der Echokardiografie wurde besonderes Augenmerk auf die systolische linksventrikuläre und die diastolische Funktion sowie dem pulmonalen Hochdruck und Klappendysfunktionen geachtet. Eingeteilt wurden die Stadien nach den Kriterien der American Society of Echocardiography (Quinones et al. 2003).

2.5.8 Steifigkeit der arteriellen Gefäßwand (aPWV)

Mit dem SphygmoCor® -System (SphygmoCor®, AT Cor Medical, Itasca, USA) wurde die Pulswellengeschwindigkeit (Aortic Pulse Wave Velocity; aPWV) nicht-invasiv tonometrisch bestimmt. Das SphygmoCor® -System kann aortale Blutdrücke analysieren und bietet wichtige Ergebnisse über arterielle Steife und Wellenreflektion, die es erlauben, eine Aussage über das kardiovaskuläre Risiko zu machen. Die Werte nehmen bei einer Abnahme der Gefäßelastizität zu. Bedingt wird dies unter anderem durch zunehmendes Alter und unter Einfluss der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, Nikotinabusus etc.).

Für die Messung wurde zunächst nach einer etwa 3-minütigen Ruhephase der Blutdruck am Oberarm nach Riva Rocci am liegenden Patienten gemessen und in die dazugehörige Software (SphygmoCor® Cardiovascular Management Suite) eingetragen. Zusätzlich wurden Angaben zu Geburtsdatum, Körpergröße, Geschlecht und Gewicht eingegeben. In liegender Position wurden der Abstand der

Arteria carotis zur Fossa jugularis sowie auf der gleichen Seite der Abstand von Fossa jugularis zur Arteria femoralis in Millimeter ausgemessen und eingetragen.

Das weitere Vorgehen bestand darin, mit dem kabelgebundenem Applanationstonometer-Stift zuerst an der Arteria carotis und danach an der Arteria femoralis die maximale Arterienpulsation mit der Spitze des Stiftes zu palpieren. Das Signal stellte sich zur Kontrolle synchron zum abgeleiteten 3-Kanal EKG an einem Laptop grafisch dar.

Das Gerät misst die periphere Pulsdruckwelle und kann anhand der beiden Messwerte über einen Algorithmus die Werte des arteriellen Gefäßbaumes berechnen. Die Software vergleicht die letzten 10 Sekunden der Aufzeichnung, legt sie zur Qualitätskontrolle übereinander und gibt einen Qualitätsindex in Prozent an. Für ein valides Signal wurde ein Minimum von 80 % gefordert.

2.5.9 Mikroneurografie

Für die Studie waren die efferenten muskel-sympathischen Anteile des Nervus peroneus wegen des anatomisch leicht zugänglichen Verlaufs dicht unter der Haut am besten geeignet. Während der transkutanen elektrischen Stimulation (Stimuplex® HNS 11, Braun, Deutschland) kranial des Caput fibulae wurde der Verlauf des Nervs auf der Haut markiert. Zunächst wurde ein Vorverstärker einige Zentimeter oberhalb des Nervs am Oberschenkel mittels Gurt fixiert. Die erste Wolfram-Mikroneurographieelektrode (Schaftdurchmesser 200 µm, Durchmesser der Spitze 1-5 µm, FHC, Bowdoin, USA) wurde an den Vorverstärker angeschlossen und subkutan 2 cm kranial der Markierungen platziert. Die Positionierung der zweiten Elektrode erfolgte entsprechend der Markierung im Nerven und wurde an einem A/D-Wandler (BEM, Mannheim Biomedical Engineering Laboratories, Mannheim, Deutschland) weiter verstärkt (Faktor 4000-99000), durch einen Frequenzbandfilter (0,7-2,0 Hz) optisch und akustisch dargestellt und integriert (662C-4 Nerve Traffic Analysis System, Absolute Design and Manufacturing Services, Iowa, USA).

Die Lage der Wolframelektrode wurde zumeist unter akustischer Kontrolle so platziert, dass ein hör- und sichtbares Signal auf dem Laptop zu sehen war. Das Geräusch glich, wie schon von Hagbarth und Vallbo beschrieben, einem weit entfernten Meeresrauschen oder Stapfen durch den Schnee (Vallbo et al. 2004).

Um zu überprüfen, ob es sich tatsächlich um postganglionäre, sympathische Efferenzen der Gefäße von Skelettmuskulatur handelte, dienten folgende Tests zur Differenzierung des Signals:

- Wenn sich durch Bestreichen der Haut ein simultanes Rauschen über die Lautsprecher deutlich wahrnehmen ließ, deutete das auf sympathische Efferenzen (Skin Sympathetic Activity; SSA) der Haut hin.
- Durch leichtes Beklopfen der prätibialen Muskulatur mit den Fingern konnte man ein dem Klopfen synchrones Geräusch über den Lautsprecher hören. Dies deutete auf die richtige Lage der Elektrode in den die Gefäßmuskulatur versorgenden sympathischen Nerven-Efferenzen (*muscle sympathetic nerve activity*; MSNA) hin.
- Einige der Patienten konnten durch eigene Mitarbeit bei der Suche helfen. Zum einen war es wichtig, möglichst entspannt zu liegen, zum anderen konnte die Beschreibung der Empfindung während der Nervensuche helfen, den Nerv zu lokalisieren.

Sobald die Ermittlung eines Nervensignals auch visuell am Laptop darstellbar war, wurde das Signal aufgezeichnet und gespeichert. Die akustischen MSNA-Signale heben sich visuell am Laptop als sogenannte Bursts hervor. Morphologisch typisch für ein efferentes, sympathisch abgeleitetes MSNA-Signal ist ein schlanker ein-gipfliger Burst, der sich zumeist pulssynchron darstellt (siehe auch Auswertungskriterien 2.6.1). Der Grad der sympathischen Aktivierung wurde als Bursts pro Minute (b/min) und als Bursts pro 100 Herzschläge (b/100hbs) gemessen.

Der A/D-Wandler (BEM, Mannheim Biomedical Engineering Laboratories, Mannheim, Deutschland) und die MedIS- Software (MedIS, Zentrum für Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin Göttingen, Deutschland; Matlab, MathWorks, Ismaning, Deutschland) ermöglichten eine kontinuierliche, parallele Aufzeichnung des MSNA-Signals, des EKGs, des Blutdrucks, der transkutanen Gasbestimmung und der Atembewegung. Das MedIS-Device erlaubt die simultane Umwandlung von mehreren analog zu digital Konversionen mit verschiedenen Samplingraten.

Die maximale Zeit für die Suche eines hinreichend guten Signals betrug etwa 45 Minuten, um das Risiko einer Schädigung des Nerves minimal zu halten. Wurde kein Signal gefunden, so wurde der Versuch fortgesetzt ohne Aufzeichnung eines MSNA-Signales. Bei Besuch 1 traf dies auf 13 von 32 Patienten zu, bei Besuch 2 auf 16 von 31.

Die Suche nach dem Verlauf des Nervs erfolgte über geringe elektrische Reize (1-5 mA, 0.1-0.3 ms, 1 Hz), welche ein reflektorisches Kontrahieren der Muskulatur im Fuß und Unterschenkel auslösen konnten und dadurch teilweise als unangenehm empfunden wurden. Die darauffolgende Punktion des Nervs konnte als schmerzhaft empfunden werden. Der Schmerz ließ aber in der Regel wenig später wieder nach. In weniger als 10% der Untersuchungen können noch einige Tage danach ein Kribbeln oder Taubheitsgefühl in Teilen des untersuchten Beines auftreten, das nach etwa 1 bis 2 Wochen wieder verschwindet (Hagbarth 2002). Nervenschädigungen selbst sind sehr selten und wurden bei keinem der Studienteilnehmer beobachtet.

2.6 Auswertung der Daten

2.6.1 Mikroneurografie

Die Auswertung der Mikroneurografie fand mit Hilfe der eigens dafür entwickelten Software von Peter Herrmann (MedIS Analyzer Vers. 3.09 by P. Herrmann, Göttingen, Deutschland) manuell statt. Die Daten wurden vor der Auswertung so verblindet, dass keine Zuordnung zu einem Patienten oder Messabschnitt der Untersuchungsphasen mehr möglich war.

Folgende Kriterien mussten für einen Burst erfüllt werden:

1. Das Verhältnis von Signalamplitude zur Amplitude des Grundrauschens im integrierten Summensignal musste mindestens doppelt so groß sein.
2. Bursts sind typischerweise pulssynchron und treten nur während der Diastole auf.
3. Der An-, Abstieg und die Spitze eines Bursts sind deutlich zu erkennen und nehmen eine dreieckförmige Gestalt an.

Amplituden, die deutlich zu groß und ebenfalls nicht den genannten morphologischen Kriterien entsprachen, wurden als Artefakte klassifiziert und nicht mitgezählt. Wenn solche Artefakte über längere Zeiträume vorkamen, wurden diese Bereiche halbminütlich den 10 Minuten abgezogen und entsprechend der übrigen Zeitbereiche auf Bursts pro Minute umgerechnet. Die MSNA-Auszählung der jeweils letzten 10 Minuten erfolgte zweimal unabhängig voneinander durch denselben Untersucher.

2.6.2 Atemminutenvolumen (AMV)

Mit Hilfe des RespiTrace®- Systems wurde die Atemfrequenz und das Atemzugvolumen (AZV) berechnet. Das Atemminutenvolumen (AMV) wurde nach der Methode der kleinsten Quadrate (Least-Squares-Method) ermittelt. Die Methode erlaubt die bestmögliche Näherung an die parameterabhängige Modellkurve (Chadha et al. 1982).

2.6.3 Baroreflex-Sensitivität (BRS) und Herzfrequenzvariabilität (HRV)

Die gesammelten EKG-Rohdaten der Aufzeichnungsphasen wurden genutzt um die HRV auszurechnen. Die Berechnung der HRV geht von den Strecken der aufeinanderfolgenden QRS-Komplexe aus (NN-Intervalle) (Electrophysiology 1996).

Mit Hilfe eines 12-bit A/D Wandlers wurde die kontinuierliche, synchrone Aufzeichnung von EKG und Blutdruck (Portapres® siehe 2.5.5) möglich. Die aufgezeichneten Daten wurden in Kooperation mit Slavtcho Bonev (Institut für Biomedizinische Technik, Hochschule Mannheim, Mannheim, Deutschland) ermittelt. Die Baroreflex-Sensitivität wurde nach der *time-domain*-Methode quantifiziert (Del Colle et al. 2007).

2.6.4 Lungenfunktion, Spirometrie und Diffusionskapazität

Die Werte von Lungenfunktion, Spirometrie und Diffusionskapazität wurden über die Ausgabesoftware LF8 (LF8, Ganshorn, Niederlauer, Deutschland) ausgegeben und in unsere Datenbank übernommen und gespeichert.

2.6.5 Statistische Analyse

Aus den Daten früherer Studiendaten ging bei einer Standardabweichung der interindividuellen MSNA zwischen 9 und 10 Bursts/100 Herzschlägen (Andreas et al. 2004, Raupach et al. 2008) hervor, dass 24 Patienten untersucht werden mussten, um eine Power von 80% zu erreichen. Diese Berechnung basierte auf einer erwarteten durchschnittlichen intraindividuellen prä-post-Veränderung der Salmeterol-Inhalation von 10% der MSNA-Baseline (= Ruhemessung) und einem zweiseitigen Signifikanzlevel von $\alpha=5\%$. Unter der Annahme, dass bei der Mikroneurografie eine Ausfallrate von 25% zu erwarten ist, war es nötig insgesamt 32 Patienten zu untersuchen, um ausreichend valide MSNA-Daten für den primären Endpunkt bei 24 Patienten zu ermitteln.

Der primäre Endpunkt wurde definiert als Änderung der MSNA (Bursts/100 Herzschläge) im Vergleich zur Baseline (= Ruhemessung) nach der Inhalation von Placebo oder Salmeterol (d.h. MSNA-Wert nach der Inhalation minus MSNA-Wert bei der Baseline). Zu den sekundären Endpunkte zählten die Änderungen von MSNA, HRV, BRS, Noradrenalin-, Adrenalin- und BNP- Spiegel im Plasma sowie die aPWV, Atemfrequenz, Lungenfunktion und Sicherheit der Baseline-Werte nach direkter und nach 4 Wochen fortdauernder Salmeterolbehandlung.

Die statistische Analyse wurde mittels SAS-Software, Version 9.2 (SAS institute, Cary, North Carolina, USA) durchgeführt. Der MSNA-Unterschied bei Besuch 1 zwischen Placebo und Salmeterol wurde über einen zweiseitigen t-Test für gepaarte Daten ermittelt. Das Signifikanzniveau wurde definiert als $\alpha=5\%$. Die Korrelation zwischen MSNA-Änderung und anderen Variablen wurden mittels Pearsons Korrelationskoeffizient "r" evaluiert. Die Sicherheitsanalyse basierte auf der Analyse der Adverse Events (AEs).

3 Ergebnisse

3.1 Patienten-Charakteristika

Insgesamt wurden 32 Teilnehmer in die Studie eingeschlossen. Ein Patient konnte die Studie aufgrund einer Nasopharyngitis und Atemnot nicht fortführen, ein weiterer Patient zeigte vermehrten Auswurf, der möglicherweise auf die Behandlung zurückzuführen war.

Demografische Daten und Grund-Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Etwa doppelt so viele Männer wie Frauen nahmen an der Studie teil. Das mittlere Alter lag bei $61,2 \pm 8,4$ Jahren. Begleiterkrankungen wurden bei 30 Patienten (93,8%) festgestellt, wobei am häufigsten kardiovaskuläre Erkrankungen mit Hypertonie (17 Patienten, 53,1%) ermittelt wurden. Begleitende Nicht-COPD-Medikamente wurden insgesamt bei 28 Patienten (87,5%) dokumentiert. Die häufigsten medikamentösen Therapien erfolgten anhand von Antithrombotika (15 Patienten 46,9%) und Medikamenten zur Behandlung des kardiovaskulären Systems (14 Patienten, 43,8%).

Die Compliance wurde über die verbliebene Dosis in den zurückgegebenen Studienmedikamenten errechnet und lag bei $97,5 \pm 9,0\%$. Der Einsatz des Bedarfsmedikaments vom vorausgegangenem Telefonkontakt in Woche 2 wurde bei 23 Patienten (74,2%, N=31) festgestellt.

Tabelle 7: Demografische Daten und Patienten-Charakteristika¹²

Geschlecht	Männer, n (%)	21 (65,6)
	Frauen, n (%)	11 (34,4)
Alter [Jahre]		61,2 ± 8,4
Gewicht [kg]		81,5 ± 19,8
Größe [cm]		174,6 ± 7,6
Body Mass Index [kg/m ²]		26,5 ± 5,2
Diagnose COPD [Monate vor Screening]		59,0 ± 62,3
GOLD - Stadium	II (mittel COPD), n (%)	14 (45,2)
	III (schwer COPD), n (%)	17 (54,8)
COPD - Symptome	Atemnot, n (%)	31 (96,9)
	Husten, n (%)	24 (75,0)
	Auswurf, n (%)	21 (65,6)
FEV₁ [L]		1,6 ± 0,4
FEV₁ [%]		50,2 ± 9,9
FVC [L]		2,9 ± 0,8
FEV₁ / FVC [%]		54,5 ± 9,2
Raucherstatus	ehem. Raucher, n (%)	13 (40,6)
	Raucher, n (%)	19 (59,4)
Aufgabe des Rauchens [In Monaten vor Screening]		54 ± 47,4
Pack years		43,1 ± 17,7

¹² Daten als Mittelwerte ± SD dargestellt, wenn nicht anders angegeben.

3.2 MSNA, primärer Endpunkt

Ein für die Auswertung ausreichend gutes MSNA-Signal konnte bei 18 Patienten bei Besuch 1 und bei 14 Patienten bei Besuch 2 bestimmt werden. Alle anderen Datensätze wurden ohne MSNA-Signal aufgezeichnet, es wurde entweder nicht gefunden oder ging im Laufe der Untersuchung verloren. Die Intraobserver-Abweichung beim Auszählen der MSNA-Bursts lag bei $4,01 \pm 0,02\%$.

Die Ruhemessung (Baseline) der MSNA war bei allen Patienten erhöht (74.4 ± 16.3 Bursts/100 Herzschläge). Auf Abbildung 1 und Abbildung 2 kann man zusammengefasst sehen, dass es nur minimale Unterschiede der mittleren MSNA-Werte, ausgehend von der Ruhephase, von Placebo- und Salmeterolphase gegeben hat. Die Änderung der MSNA (Bursts/100 Herzschläge) nach Inhalation von Salmeterol unterschied sich nicht signifikant gegenüber der nach Placebo (-1.96 ± 9.81 vs. -0.65 ± 9.07 ; $p=0.51$). Bei Besuch 2 unterschied sich die MSNA ebenfalls nicht nach der Inhalation von Salmeterol verglichen zur Ruhemessung bei Besuch 1 (Änderung von $-3,07 \pm 11,59$ Bursts/100 Herzschläge; $p=0,38$, $n=12$).

Entsprechend ergab auch die Bewertung der MSNA als Bursts/min keine relevanten Veränderungen. Die Änderung der MSNA von der Ruhemessung gegenüber der Inhalation von Placebo und Salmeterol bei Besuch 1 lag bei $0,3 \pm 5,6$ Bursts/min ($p=0,82$). Ebenso konnte keine wesentliche Veränderung der Burst/min bei Besuch 2 im Vergleich der Placebo- und Salmeterolphase mit der Ruhephase beobachtet werden (Änderung von $0,7 \pm 7,3$ Bursts/min; $p=0,75$).

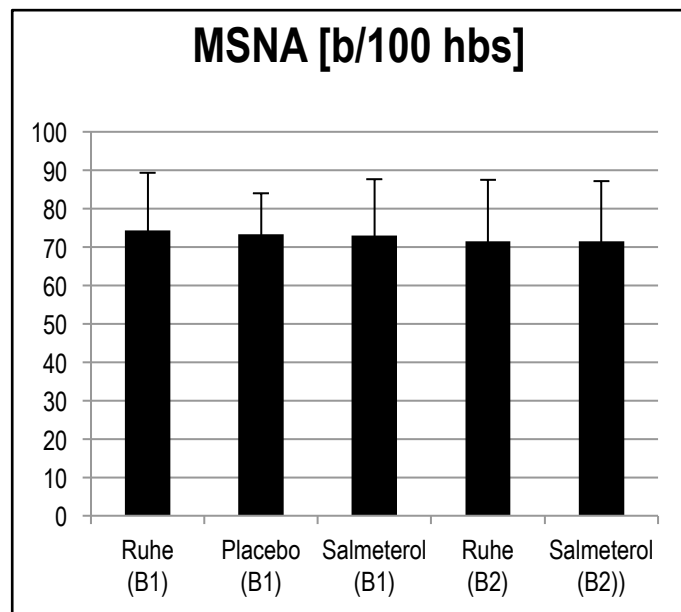


Abbildung 1 MSNA-Bursts/100 Herzschläge

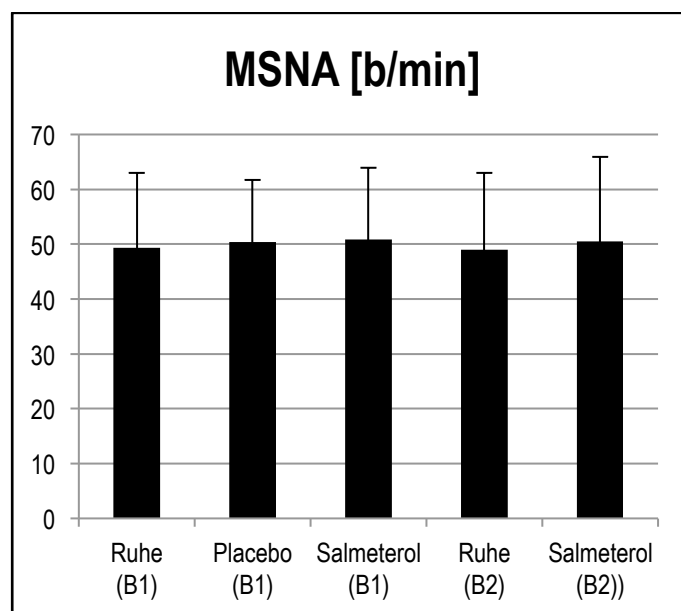


Abbildung 2 MSNA-Bursts/min

3.3 Hämodynamik, Baroreflex-Sensitivität, Herzfrequenz und Atmung

Systolischer und diastolischer Blutdruck als auch die BRS zeigten keine relevanten Abweichungen (Abbildung 3,4,5, Tabelle 8). Die Herzfrequenz ist nach Salmeterolgabe bei Besuch 1 und 2 gegenüber der Ruhemessung signifikant gestiegen (Tabelle 8, Abbildung 3). Der direkte Effekt von Salmeterol zeigte sich in einem signifikanten Anstieg der Low-Frequency-Power (Sympathikus-Tonus) während die High-Frequency-Power (Parasympathikus-Tonus) abfiel. Es gab keine messbare Korrelation zwischen Änderung von Herzfrequenz, HRV, BRS und MSNA-Veränderungen.

Der Verlauf von Lungenfunktion und Atemparametern wird in Tabelle 9 dargestellt. Das mittlere Atemzug- (AZV) und Atemminutenvolumen (AMV) stiegen nach Salmeterolapplikation bei Besuch 1 an. Dieser Effekt konnte nach 4 Wochen Salmeterolbehandlung bei Besuch 2 nicht bestätigt werden. TLC, RV und FRC fielen deutlich nach der Langzeitbehandlung mit Salmeterol, während die FEV₁ unverändert blieb. Es gab keine signifikante Korrelation zwischen Veränderungen von Atemparametern während der Ruheatmung und Veränderungen der MSNA. Die kapilläre Blutgasanalyse (Tabelle 10), kontinuierliche Sauerstoffmessung und transkutanes pCO₂ ergaben keine relevanten Ergebnisse. Es lag keine Korrelation zwischen veränderten Atemparametern und Änderungen der MSNA vor.

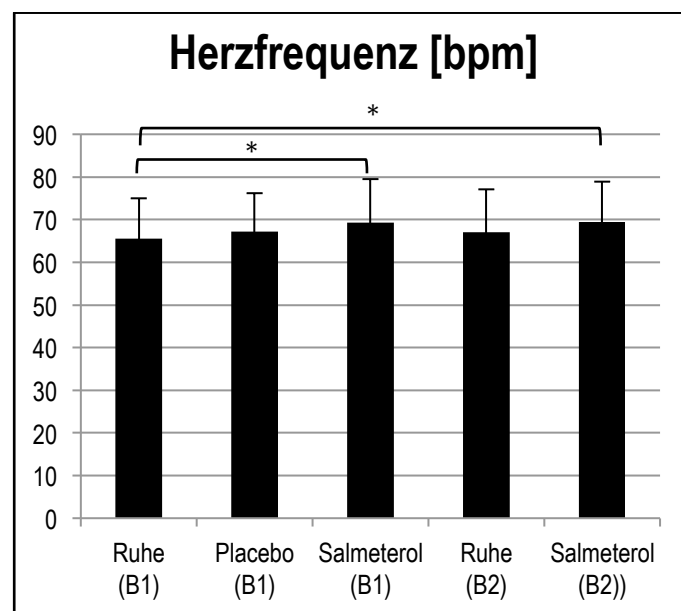


Abbildung 3 Herzfrequenz¹³

¹³ * = signifikante Werte im gepaarten t-Test ($p < 0,05$). Weitere Informationen in Tabelle 8

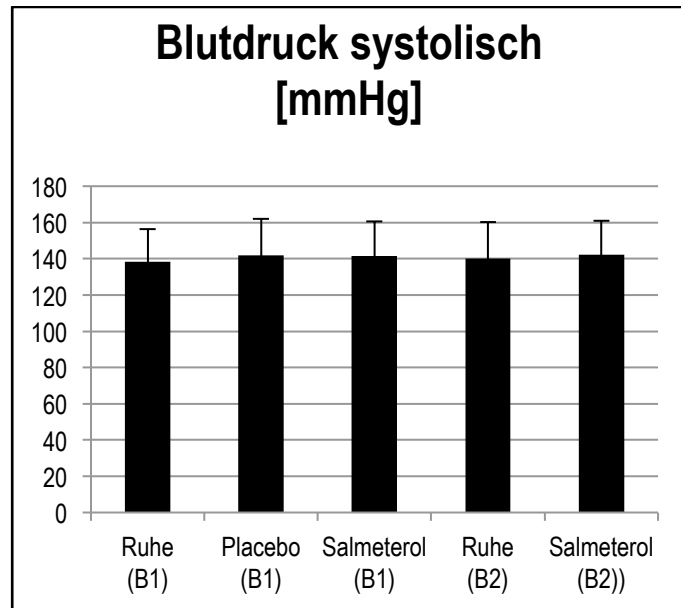


Abbildung 4 Blutdruck systolisch

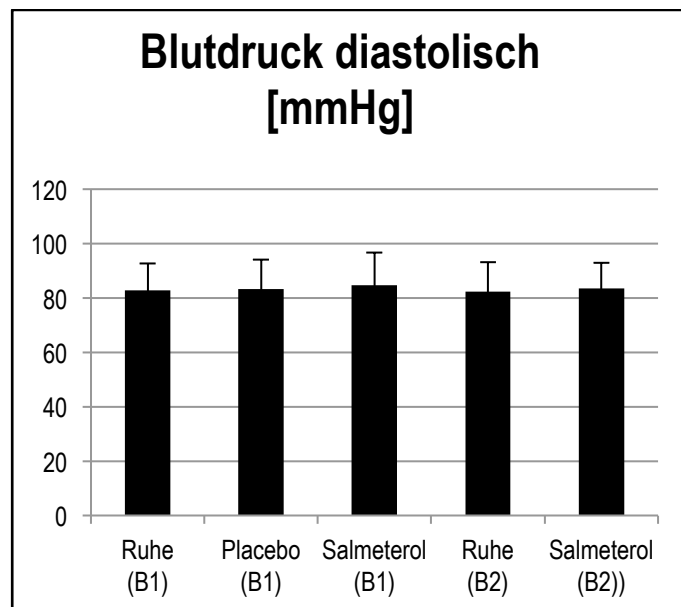


Abbildung 5 Blutdruck diastolisch

Tabelle 8: Herzfrequenzvariabilität und Baroreflex-Sensitivität¹⁴

	Herzfrequenz [Schläge/min]	SDNN [ms]	RMSSD [ms]	LF [normalized units]	HF [normalized units]	Baroreflex- Sensitivität [ms/mmHg]
Besuch 1 (Woche 0)						
Mean ± SD; p (two-sided)						
Baseline (n=32)	65,6 ± 9,4	59,4 ± 38,8	64,5 ± 61,9	53,6 ± 21,8	46,4 ± 21,8	6,3 ± 3,7
Post-Placebo (n=32)	67,2 ± 9,0	66,9 ± 48,1	75,1 ± 81,6	52,9 ± 22,2	47,1 ± 22,2	6,8 ± 5,9
Post-Salmeterol (n=32)	69,4 ± 10,1	57,6 ± 33,2	53,0 ± 49,4	62,1 ± 20,3	37,9 ± 20,3	6,2 ± 3,9
Änderung 'Post-Salmeterol' – Baseline (n=32)	3,7 ± 4,2; p<0,01	-1,7 ± 26,4; p=0,71	-11,5 ± 36,3; p=0,08	8,4 ± 14,5; p<0,01	-8,4 ± 14,5; p<0,01	0,1 ± 1,9; p=0,84
Besuch 2 (Woche 4)						
Prä-Salmeterol (n=30)	67,1 ± 9,9	57,0 ± 43,3	55,4 ± 70,4	59,9 ± 19,0	40,1 ± 19,0	7,7 ± 5,1
Post-Salmeterol (n=31)	69,4 ± 9,4	60,2 ± 48,8	60,8 ± 84,4	55,3 ± 22,8	44,7 ± 22,8	6,5 ± 5,2
Änderung 'Post-Salmeterol' – Baseline (n=31)	3,9 ± 4,3; p<0,01	0,1 ± 53,9; p=0,99	-5,2 ± 96,1; p=0,76	2,5 ± 23,3; p=0,55	-2,5 ± 23,3; p=0,55	0,2 ± 2,6; p=0,62

¹⁴ SDNN: Standardabweichung der NN-Intervalle; RMSSD: Quadratischer Mittelwert der NN-Differenzen (Root Mean Square); LF: Normalized Low Frequency Power (normiert); HF: Normalized High Frequency Power (normiert)

Tabelle 9: Lungenfunktion und Atmung

	FEV ₁ [L]	FVC [L]	FRC [L]	FRC-He [L]	TLC [L]	RV [L]	AF [l/min]	AZV [ml]	AMV [ml/min]
Besuch 1 (Woche 0)									
Mean ± SD; p (two-sided)									
Baseline	1,35 ± 0,46; n=32	2,60 ± 0,69; n=32	4,65 ± 1,33; n=32	3,64 ± 0,97; n=24	6,61 ± 1,39; n=32	3,90 ± 1,28; n=32	15,66 ± 3,34; n=32	549 ± 200; n=30	8362 ± 3333; n=30
Post-Salmeterol	1,31 ± 0,40; n=32	2,58 ± 0,62; n=31	3,86 ± 1,68; n=31	3,21 ± 0,78; n=27	5,88 ± 1,89; n=31	3,16 ± 1,64; n=31	15,17 ± 3,45; n=32	610 ± 250; n=30	8934 ± 3942; n=30
Änderung 'Post-Salmeterol' – Baseline	-0,04 ± 0,23; p=0,35; n=32	-0,02 ± 0,35; p=0,72; n=31	-0,90 ± 1,66; p<0,01; n=31	-0,52 ± 0,73; p<0,01; n=21	-0,82 ± 1,71; p=0,01; n=31	-0,85 ± 1,79; p=0,01; n=31	-0,49 ± 1,62; p=0,09; n=32	60 ± 118; p=0,01; n=30	572 ± 1530; p=0,05; n=30
Besuch 2 (Woche 4)									
Prä-Salmeterol (n=31)	1,38 ± 0,44; n=31	2,68 ± 0,64; n=31	4,20 ± 1,61; n=28	3,57 ± 0,86; n=25	6,23 ± 1,70; n=28	3,46 ± 1,61; n=28	15,76 ± 3,74; n=30	564 ± 197; n=26	8773 ± 3369; n=26
Post-Salmeterol (n=31)	1,32 ± 0,46; n=31	2,64 ± 0,71; n=31	3,67 ± 1,80; n=27	3,38 ± 0,77; n=24	5,67 ± 1,83; n=27	2,90 ± 1,79; n=27	15,48 ± 4,02; n=31	593 ± 217; n=26	8829 ± 3629; n=26
Änderung 'Post-Salmeterol' – Baseline (n=31)	-0,04 ± 0,21; p=0,33; n=31	0,04 ± 0,35; p=0,51; n=31	-1,26 ± 1,75; p<0,01; n=27	-0,27 ± 0,83; p=0,18; n=19	-1,17 ± 1,84; p<0,01; n=27	-1,30 ± 1,80; p<0,01; n=27	-0,06 ± 2,63; p=0,90; n=31	56 ± 184; p=0,15; n=24	671 ± 2963; p=0,28; n=24

Tabelle 10: Kapilläre Blutgasanalyse (Baseline)

	pH	SO ₂ c [%]	pCO ₂ [mmHg]	pO ₂ [mmHg]
Mean ± SD; p (two-sided)				
Baseline (Woche 0) (n=32)	7,43 ± 0,03	92,06 ± 4,79	39,56 ± 3,77	65,69 ± 10,56
Besuch 2 (Woche 4) (n=31)	7,43 ± 0,03	92,10 ± 4,80	39,26 ± 2,98	65,10 ± 9,83
Änderungen Besuch 2 – Baseline (n=31)	-0,002 ± 0,02; p=0,61	0,03 ± 2,60; p=0,95	-0,29 ± 2,95; p= 0,59	-0,68 ± 9,39; p=0,69

3.4 Katecholamine, Steifigkeit der arteriellen Gefäßwand

Die Verläufe von Plasma-Noradrenalin, Adrenalin und BNP wiesen keine deutlichen Veränderungen auf. Die Korrelationsanalyse zeigte eine signifikante Wechselbeziehung zwischen der Plasma-Noradrenalin-Konzentration und Veränderungen der MSNA nach der Salmeterol-Inhalation bei Besuch 2, im Vergleich zu Besuch 1 ($r=0,72$; $p= 0.01$; Abbildung 6).

Echokardiographische Daten (nicht aufgeführt) und die aPWV veränderten sich nicht wesentlich im Vergleich zur Ruhemessung gegenüber 4 Wochen Salmeterol-Behandlung ($9,17 \pm 2,06$ zu $8,83 \pm 2,23$ m/s; $p= 0,39$).

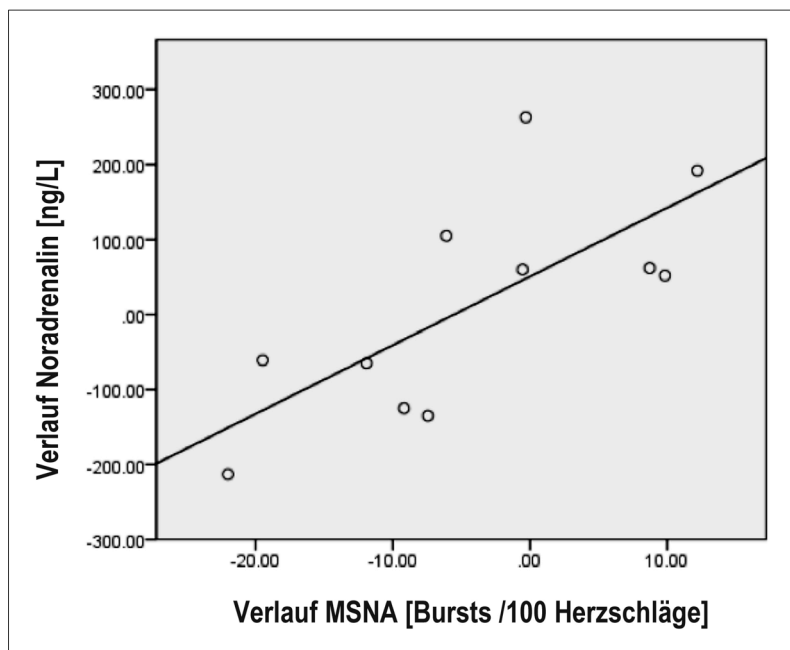


Abbildung 6 Punktwolke - Verlauf von Noradrenalin zu MSNA¹⁵.

¹⁵ Dargestellt sind Änderungen ausgehend von Besuch 1 (Woche 0) zu Besuch 2 (Woche 4) nach Salmeterol-Inhalation ($r=0,72$; $p=0,01$; $n=11$).

4 Diskussion

Zum ersten Mal wurde der Effekt eines inhalativen Beta-2-Agonisten auf das sympathische Nervensystem untersucht. Der primäre Endpunkt, eine signifikante Reduktion der MSNA nach Salmeterol-Inhalation ließ sich in dieser Studie nicht bestätigen. Dennoch sind weder die MSNA noch weitere Messungen der neurohumoralen Aktivierung wie das Plasma-Noradrenalin, Baroreflexe oder die arterielle Pulswellengeschwindigkeit nach direkter- oder chronischer Salmeterol-Inhalation angestiegen. Diese Ergebnisse sind deshalb von Bedeutung, da vorherige Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz gezeigt haben, dass eine neurohumorale Aktivierung und Sympathikusaktivierung mit einer gesteigerten Mortalität in Verbindung stehen (Grassi et al. 2009, Schrier und Abraham 1999, Swedberg et al. 1990).

4.1 Wirkung auf die Herzfrequenz

Die Ergebnisse zeigen einen Anstieg der Herzfrequenz um etwa 4 Herzschläge/Minute. Dies bedeutet eine Bestätigung älterer Studien. Cazzola et al. beobachteten ebenfalls unter der Behandlung mit Salmeterol eine Steigerung der Herzfrequenz von etwa 4 Herzschlägen/Minute bei COPD-Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (Cazzola et al. 1998). Der Blutdruck wurde dort jedoch nicht berücksichtigt. Eine kürzlich veröffentlichte Studie hat unter der Therapie mit Fluticason und Vilanterol (LABA) bei Asthmapatienten einen Anstieg der Herzfrequenz von 3,4 Herzschlägen/Minute beschrieben. Der längerfristige Einsatz resultierte hier mit einer Abnahme der Herzfrequenz, die größer war als unter Placebo (Busse et al. 2013). Bei COPD-Patienten hatte in einer anderen Studie die gleiche Wirkstoffkombination keinen Effekt auf den Blutdruck (Hanania et al. 2012). Ebenso zeigte der langwirksame Beta-2 Agonist Indacaterol bei Standarddosen keinen Effekt auf die Herzfrequenz oder den Blutdruck bei COPD-Patienten (Beier et al. 2007). Die gemessene Wirkung des Salmeterols auf den Herzfrequenzanstieg - ohne einen gleichzeitigen Anstieg der MSNA - deutet darauf hin, dass die Frequenzsteigerung durch eine Aktivierung von kardialen Betarezeptoren zu erklären ist und nicht aufgrund von exzitatorischen, efferenten Erregungen des autonomen Nervensystems.

Eine erhöhte Ruhfrequenz bei COPD-Patienten steht in enger Verbindung mit einer erhöhten Mortalität (Jensen et al. 2013) und Herzinsuffizienz (Castagno et al. 2012). Salmeterol und auch andere Beta-2-Agonisten werden seit langer Zeit in großen Studien an COPD-Patienten erfolgreich untersucht (Vestbo et al. 2009). In kontrolliert randomisierten Studien verbessern Beta-2-Agonisten die Lungenfunktion, Lebensqualität und Exazerbationen bei COPD, allerdings wurde bisher nie eine Reduktion der Mortalität

beschrieben (Cazzola et al. 2013). Interessanterweise wurde bei älteren Patienten, bei denen LABA's (und Anticholinergika) neu eingesetzt wurden, in einer kürzlich veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen beschrieben (Gershon et al. 2013).

4.2 Sympathikusaktivierung

Die gemessenen MSNA-Werte dieses Patientenkollektivs waren bei den Patienten erhöht oder sogar höher als in vorangegangenen COPD-Studien (Heindl et al. 2001a, Raupach et al. 2008). Vor dem Hintergrund einer erhöhten Sympathikusaktivierung konnte schon in früheren Interventionsstudien durch Anwendung von Sauerstoff oder forcierter langsamer Atmung ein signifikanter Abfall der MSNA demonstriert werden (Heindl et al. 2001a, Raupach et al. 2008). Dennoch konnte in dieser Studie kein messbarer Effekt auf die MSNA nachgewiesen werden. Zum besseren Verständnis der Wirkung inhalativer Beta-Agonisten auf die Sympathikusaktivität ist es sinnvoll, ältere Studien zu intravenöser Applikation von Katecholaminen zu betrachten. Adrenalininfusionen mit gesteigerter Alpha-1-Rezeptoraktivität, die als Folge eine Vasokonstriktion mit gleichzeitiger Betarezeptoraktivität erzeugen, führen zu einer Erhöhung der MSNA (Persson et al. 1989). Intravenös verabreichtes Dobutamin, ein überwiegender Beta-1-Rezeptor-Agonist und schwacher Beta-2-Agonist ohne relevante Alpha-1-Rezeptoraktivität, führte zu keinem Anstieg der MSNA bei herzinsuffizienten Patienten oder vergleichbaren Kontrollpatienten (Velez-Roa et al. 2003). Während keine Wirkung auf Herzfrequenz oder Blutdruck bei Herzinsuffizienzpatienten zu beobachten war, konnte bei gesunden Probanden zwar ein Anstieg der Herzfrequenz, aber nicht des Blutdruckes gemessen werden. Im Gegensatz dazu war bei einer Gruppe jüngerer, nicht vergleichbarer Probanden, ein Blutdruckanstieg und ein nachfolgend abfallender MSNA-Wert nach Dobutamingabe zu messen (Velez-Roa et al. 2003). In einer weiteren Studie reduzierte intravenös verabreichtes Dobutamin einen kardialen Noradrenalinüberschuss bei herzinsuffizienten Patienten, zeigte aber bei Probanden mit normaler Ejektionsfraktion keinen solchen Effekt (Al-Hesayen et al. 2002). Ähnlich ist bei jungen, gesunden Probanden der Anstieg der Herzfrequenz unter Salmeterol hauptsächlich durch einen Abfall des totalen peripheren Widerstandes zu erklären (Cekici et al. 2009, Guhan et al. 2000).

Diese Studie trägt aufgrund ihrer umfassenden Daten zum Verständnis von Atmung, kardiovaskulärer Funktion und MSNA bei. Bei älteren Patienten dieser Studie mit gesteigerter sympathischer Aktivität konnte keine Änderung bei Blutdruck oder MSNA durch Salmeterol beobachtet werden.

Die beobachteten Veränderungen bei der HRV deuten auf eine Abnahme des parasympathischen Tonus hin. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine kleinere Studie mit dem wirkähnlichen SABA Salbutamol (Cekici et al. 2009). Doch aufgrund der fehlenden signifikanten Veränderungen der MSNA und Baroreflex-Sensitivität sind die HRV-Ergebnisse schwer zu interpretieren (Eckberg 1997). Darüber hinaus können Änderungen von Ventilation und Herzfrequenz, wie in dieser Studie, die HRV beeinflussen und erschweren eine Interpretation dadurch zusätzlich.

Die Sympathikusaktivierung bei COPD Patienten wird wahrscheinlich durch verschiedene Mechanismen verursacht wie Hypoxie und Chemoreflexe (Heindl et al. 2001b), beeinträchtigter Baroreflex (Raupach et al. 2008) und Hyperinflation der Lunge (Macklem 2010). Die Überblähung der Lunge beeinflusst das vegetative Nervensystem durch die Aktivierung von intrapulmonalen, marklosen, afferenten Nervenfasern und durch erhöhten endexpiratorischen Druck mit fortlaufend gemindertem linksventrikulärem Füllungsvermögen und eingeschränktem Schlagvolumen (Barr et al. 2010, Macklem 2010, Vassaux et al. 2008). Zusätzlich erhöht die Hyperinflation die Atemarbeit (Krieger 2009) mit Auswirkung auf die Metaborezeptoren der Muskeln (Easton et al. 2010, Raupach et al. 2008, Stone et al. 2012). Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass eine Verbesserung von Lungenfunktion und Hyperinflation durch inhalative Therapie die Sympathikusaktivierung reduzieren kann. Trotz einer Reduktion der Hyperinflation hat Salmeterol in dieser Studie nicht nachweislich zu einer Reduktion der Sympathikusaktivität führen können. Möglicherweise ist die positive Wirkung aufgrund einer zu geringen Bronchodilatation zu klein gewesen, um einen messbaren Effekt auf die Sympathikusaktivität zu zeigen. Es wäre auch denkbar, dass jedweder positive Effekt auf das sympathische Nervensystem durch Aktivierung systemischer Beta-Rezeptoren ausgeglichen wurde. Diese Studie ist nicht in der Lage, diese Einflüsse weiter zu differenzieren. In diesem Zusammenhang wäre es von Interesse, eine Inhalationstherapie unter ähnlichen Bedingungen mit einem stärkeren Bronchodilatator durchzuführen.

Untersucht wurden nicht nur die akuten, sondern auch die längerfristigen Effekte von Salmeterol über einen Monat. In der akuten Phase waren die MSNA und andere Messungen des autonomen Nervensystems unverändert. Eine Desensibilisierung der Beta-2-Adrenorezeptoren bei einer regelmäßigen Behandlung mit Beta-2-Agonisten ist vermutlich verantwortlich für eine Minderung der hämodynamischen Effekte nach den ersten Tagen bis Wochen (Cazzola et al. 2013). Diese Studie zeigte vergleichbare Effekte zwischen der akuten Wirkung und der Wirkung nach 4 Wochen. Insbesondere der Anstieg der Herzfrequenz war bei akuter und längerfristiger Anwendung ähnlich.

4.3 Einschränkungen

In dieser Studie unterzogen sich COPD-Patienten einem umfangreichen Protokoll mit der Bewertung von kardiovaskulären, respiratorischen und vegetativen Parametern. Zur Messung der sympathischen Aktivität kam die Mikroneurografie als Goldstandard zum Einsatz. Die gute interne Validität der gemessenen Daten ergab sich aus der positiven Korrelation zwischen MSNA-Änderungen und den Plasma-Noradrenalin Werten (Abbildung 6). Das kalkulierte Probandenkollektiv von 24 für Erreichen des primären Endpunktes wich um 6 Probanden ($n=18$) ab, da die Ausfallrate der MSNA-Messung höher war als erwartet. Als Konsequenz war es nicht möglich, einen signifikanten Unterschied der MSNA zwischen Placebo und Salmeterol in dem Ausmaß wie erwartet nachweisen zu können. Die Schwierigkeit, über den Zeitraum der Datenerfassung von fast zwei Stunden ein stabiles Signal aufzeichnen zu können, wurde unterschätzt. Frühere Studien hatten deutlich kürzere Aufzeichnungsphasen (Heindl et al. 2001b, Raupach et al. 2008).

Trotz der Implementierung eines Placebos wurde kein paralleles Design gewählt. Somit konnten keine zeitlichen Aspekte untersucht werden. Dennoch ist es unwahrscheinlich, dass ein Anstieg der Herzfrequenz - bei konstanter MSNA und Baroreflex - als signifikantes Ergebnis durch den Zeiteinfluss erklärbar ist. Ein doppelt-blindes Protokoll war nicht realisierbar. Allerdings erfolgte die Auswertung von MSNA, Herzfrequenz, HRV, BRS, Atemzugvolumen und Atemfrequenz anhand vollständig verblindeter Daten. In dieser Studie ist Salmeterol als ein schwacher Bronchodilatator zu werten, da zwar die Messung der Hyperinflation Besserung zeigte, nicht aber die der FEV_1 . Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich erklärbar durch die Rückenlage, in der sich die Patienten während der MSNA-Messung befanden und dabei eine tiefe Inhalation des Studienmedikamentes erschwert wurde. Andere Studien konnten auf ähnliche Weise ebenso keinen Anstieg der FEV_1 unter Salmeterol messen trotz der positiven Ergebnisse bezüglich Hyperinflation oder Leistungsphysiologie (Man et al. 2004).

5 Zusammenfassung

Bei der COPD besteht eine auffallende neurohumorale Aktivierung, die eine Verbindung zwischen der COPD und den systemischen Auswirkungen darstellen könnte, insbesondere in Bezug auf kardiovaskuläre Pathologien. Da langwirksame Beta-Agonisten die Hyperinflation reduzieren, könnten sie in der Lage sein, die Sympathikusaktivierung durch Verbesserung des Lungendehnungsreflexes zu reduzieren. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob eine inhalative Therapie mit Salmeterol die muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA), gemessen anhand der Mikroneurografie, senken kann.

MSNA, Herzfrequenz, Blutdruck und Atmung wurden kontinuierlich gemessen, während Salmeterol (50 µg) und Placebo aufeinander folgend inhaliert wurden. Das Primärziel war der Unterschied der MSNA nach der Inhalation von Salmeterol im Vergleich zur Placebo-Inhalation. Zusätzlich wurden Lungenfunktion, Plasma-Katecholamine und arterielle Pulswellengeschwindigkeit (aPWV) untersucht. Nach 4 Wochen Salmeterolbehandlung mit zweimal täglich 50 µg wurden die Untersuchungen wiederholt, jedoch ohne Placebo.

In die Studie wurden 32 COPD-Patienten GOLD II bis III eingeschlossen. Ein valides MSNA-Signal wurde bei 18 Patienten gemessen. Änderungen der MSNA (Bursts/100 Herzschläge) nach akuter Salmeterolgabe konnten keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zum Placebo zeigen (-1.96 ± 9.81 vs. -0.65 ± 9.07 ; $p=0.51$) trotz einer signifikanten Abnahme der Hyperinflation. Gleichermäßen zeigten sich keine Änderungen der MSNA oder der Katecholamine nach 4 Wochen Salmeterolgabe. Die Herzfrequenz stieg signifikant um 3.8 ± 4.2 bpm ($p<0.01$) akut und 3.9 ± 4.3 bpm ($p<0.01$) nach 4 Wochen an, während Blutdruck und aPWV unverändert blieben. Die Salmeterolbehandlung war sicher und wurde gut vertragen.

Anhand der Mikroneurografie, Goldstandard zur Untersuchung der sympathischen Aktivität, konnte trotz einer Reduzierung der Hyperinflation weder ein Abfall noch ein Anstieg der Sympathikusaktivierung nach Salmeterol-Inhalation gemessen werden.

Ein Teil der in dieser Studie gewonnenen Daten wurde unter dem Titel „*Inhaled β -agonist does not modify sympathetic activity in patients with COPD*“ auf dem ERS-Kongress am 08.09.14 in München präsentiert (Poster No. P2196; Session 248).

6 Literaturverzeichnis

- Adamson PB, Gilbert EM (2006): Reducing the risk of sudden death in heart failure with beta-blockers. *J Card Fail* 12, 734-746
- Al-Hesayen A, Azevedo ER, Newton GE, Parker JD (2002): The effects of dobutamine on cardiac sympathetic activity in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 39, 1269-1274
- Andreas S, Reiter H, Luthje L, Delekat A, Grunewald RW, Hasenfuss G, Somers VK (2004): Differential effects of theophylline on sympathetic excitation, hemodynamics, and breathing in congestive heart failure. *Circulation* 110, 2157-2162
- Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK (2005): Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest* 128, 3618-3624
- Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T, Luthje L, Fabricius JA, Hruska N, Korber W, Buchner B, Criege CP, Hasenfuss G (2006): Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 27, 972-979
- Andreas S, Hering T, Muhlig S, Nowak D, Raupach T, Worth H (2009): Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease: an effective medical intervention. *Dtsch Arztebl Int* 106, 276-282
- Andreas S, Haarmann H, Klärner S, Hasenfuss G, Raupach T (2014): Increased Sympathetic Nerve Activity in COPD is Associated with Morbidity and Mortality. *Lung* 192, 235-241
- Anker SD, Coats AJ (1999): Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 115, 836-847
- Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP (2002): Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 166, 675-679
- Barbera JA, Roca J, Ferrer A, Felez MA, Diaz O, Roger N, Rodriguez-Roisin R (1997): Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 10, 1285-1291
- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA (2003): Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 22, 672-688
- Barnes PJ (2008): Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 8, 183-192
- Barnes PJ, Celli BR (2009): Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 33, 1165-1185
- Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, Jiang R, Kawut SM, Kronmal RA, Lima JA (2010): Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 362, 217-227
- Bartels MN, Gonzalez JM, Kim W, De Meersman RE (2000): Oxygen supplementation and cardiac-autonomic modulation in COPD. *Chest* 118, 691-696
- Baselli G, Cerutti S, Livraghi M, Meneghini C, Pagani M, Rimoldi O (1988): Causal relationship between heart rate and arterial blood pressure variability signals. *Med Biol Eng Comput* 26, 374-378

- Becklake MR (1989): Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 140, S85-91
- Bedard ME, Marquis K, Poirier P, Provencher S (2010): Reduced heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease independent of anticholinergic or beta-agonist medications. *Copd* 7, 391-397
- Beier J, Chanez P, Martinot JB, Schreurs AJ, Tkacova R, Bao W, Jack D, Higgins M (2007): Safety, tolerability and efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta(2)-agonist, in patients with COPD: a 28-day randomised, placebo controlled clinical trial. *Pulm Pharmacol Ther* 20, 740-749
- Bourdin A, Burgel PR, Chanez P, Garcia G, Perez T, Roche N (2009): Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities. *Eur Respir Rev* 18, 198-212
- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB (2007): International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 370, 741-750
- Burgel PR, Nadel JA (2004): Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 59, 992-996
- Busse WW, O'Byrne PM, Bleecker ER, Lotvall J, Woodcock A, Andersen L, Hicks W, Crawford J, Jacques L, Apoux L (2013): Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the beta2 agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients >=12 years old with asthma: a randomised trial. *Thorax* 68, 513-520
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J, investigators T (2007): Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 356, 775-789
- Castagno D, Skali H, Takeuchi M, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Pfeffer MA, McMurray JJ, Solomon SD (2012): Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program. *J Am Coll Cardiol* 59, 1785-1795
- Cazzola M, Santangelo G, Piccolo A, Salzillo A, Matera MG, D'Amato G, Rossi F (1994): Effect of salmeterol and formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol* 7, 103-107
- Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, Di Perna F, Calderaro F, Imperatore A, Matera MG (1998): Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 114, 411-415
- Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Matera MG (2013): beta2-agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 187, 690-696
- Cekici L, Valipour A, Kohansal R, Burghuber OC (2009): Short-term effects of inhaled salbutamol on autonomic cardiovascular control in healthy subjects: a placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 67, 394-402
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ (2004): The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350, 1005-1012
- Chadha TS, Watson H, Birch S, Jenouri GA, Schneider AW, Cohn MA, Sackner MA (1982): Validation of respiratory inductive plethysmography using different calibration procedures. *Am Rev Respir Dis* 125, 644-649

- Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, Solda PL, Davey P, Ormerod O, Forfar C (1992): Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 85, 2119-2131
- Coirault C, Hagege A, Chemla D, Fratacci MD, Guerot C, Lecarpentier Y (2001): Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy improves respiratory muscle strength in patients with heart failure. *Chest* 119, 1755-1760
- Cosio MG, Saetta M, Agusti A (2009): Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 360, 2445-2454
- Dalla Libera L, Ravara B, Angelini A, Rossini K, Sandri M, Thiene G, Battista Ambrosio G, Vescovo G (2001): Beneficial effects on skeletal muscle of the angiotensin II type 1 receptor blocker irbesartan in experimental heart failure. *Circulation* 103, 2195-2200
- Dauber IM, Weil JV (1983): Lung injury edema in dogs. Influence of sympathetic ablation. *J Clin Invest* 72, 1977-1986
- de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Sunyer J, Neukirch F, Kunzli N, Leynaert B, Janson C, Gislason T (2004): An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 59, 120-125
- Del Colle S, Milan A, Caserta M, Dematteis A, Naso D, Mulatero P, Rabbia F, Veglio F (2007): Baroreflex sensitivity is impaired in essential hypertensives with central obesity. *J Hum Hypertens* 21, 473-478
- Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG (1972a): Manoeuvres affecting sympathetic outflow in human skin nerves. *Acta Physiol Scand* 84, 177-186
- Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG (1972b): General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 84, 65-81
- Denden S, Khelil AH, Knani J, Lakhdar R, Perrin P, Lefranc G, Chibani JB (2010): Alpha-1 antitrypsin gene polymorphism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Genet Mol Biol* 33, 23-26
- Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart DAV EA: Monografie 01/2008:1765 Salmeterolxinafoat; in: 2008,
- Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Zulueta J, Cabrera C, Zagaceta J, Hunninghake G (2012): Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 186, 155-161
- Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB (2008): Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax* 63, 301-305
- Drummond KJ, Fearnside MR, Chee A (1997): Transcutaneous carbon dioxide measurement after craniotomy in spontaneously breathing patients. *Neurosurgery* 41, 361-365; discussion 365-367
- Duplain H, Vollenweider L, Delabays A, Nicod P, Bartsch P, Scherrer U (1999): Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 99, 1713-1718
- Easton PA, Hawes HG, Doig CJ, Johnson MW, Yokoba M, Wilde ER (2010): Parasternal muscle activity decreases in severe COPD with salmeterol-fluticasone propionate. *Chest* 137, 558-565
- Eckberg DL (1997): Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 96, 3224-3232

- Electrophysiology TFotESoCatNASoPa (1996): Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 17, 354-381
- Esler M (2002): Differentiation in the effects of the angiotensin II receptor blocker class on autonomic function. *J Hypertens Suppl* 20, S13-19
- Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF (2006): Update in chronic obstructive pulmonary disease 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 173, 1056-1065
- Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS (1990): Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic recordings. *J Am Coll Cardiol* 16, 1125-1134
- Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA (2011): Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 6, 413-421
- Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD (2004): Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 59, 574-580
- Geenen R, Van Middendorp H, Bijlsma JW (2006): The impact of stressors on health status and hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system responsiveness in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1069, 77-97
- Gershon A, Croxford R, Calzavara A, To T, Stanbrook MB, Upshur R, Stukel TA (2013): Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 173, 1175-1185
- Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T (2011): Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 378, 991-996
- GOLD (2014): Global Initiative for chronic obstructive lung disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD.
- Goso Y, Asanoi H, Ishise H, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, Takashima S, Umeno K, Inoue H (2001): Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 104, 418-423
- Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'oro R (2009): Sympathetic activation in congestive heart failure: evidence, consequences and therapeutic implications. *Curr Vasc Pharmacol* 7, 137-145
- Gray BJ, Heaton RW, Henderson A, Hutchison DC (1987): In vivo calibration of a transcutaneous oxygen electrode in adult patients. *Adv Exp Med Biol* 220, 75-77
- Guhan AR, Cooper S, Osborne J, Lewis S, Bennett J, Tattersfield AE (2000): Systemic effects of formoterol and salmeterol: a dose-response comparison in healthy subjects. *Thorax* 55, 650-656
- Hagbarth KE, Vallbo AB (1968): Pulse and respiratory grouping of sympathetic impulses in human muscle-nerves. *Acta Physiol Scand* 74, 96-108
- Hagbarth KE (2002): Microelectrode recordings from human peripheral nerves (microneurography). *Muscle Nerve Suppl* 11, S28-35
- Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A (2003): Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest* 123, 1684-1692

- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM (2006): Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 28, 523-532
- Hanania NA, Feldman G, Zachgo W, Shim JJ, Crim C, Sanford L, Lettis S, Barnhart F, Haumann B (2012): The efficacy and safety of the novel long-acting beta2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest* 142, 119-127
- Hartmann B, Bassenge E (1989): Noninvasive, continuous measurement of finger artery pressure with the servo-plethysmo-manometer Finapres. *Herz* 14, 251-259
- Heindl S, Dodt C, Krahwinkel M, Hasenfuss G, Andreas S (2001a): Short term effect of continuous positive airway pressure on muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Heart* 85, 185-190
- Heindl S, Lehnert M, Criée CP, Hasenfuß G, Andreas S (2001b): Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 164, 597-601
- Heistad DD, Wheeler RC, Mark AL, Schmid PG, Abboud FM (1972): Effects of adrenergic stimulation on ventilation in man. *J Clin Invest* 51, 1469-1475
- Herr C, Beisswenger C, Hess C, Kandler K, Suttorp N, Welte T, Schroeder JM, Vogelmeier C, Group RBfCS (2009): Suppression of pulmonary innate host defence in smokers. *Thorax* 64, 144-149
- Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G (2002): Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 156, 738-746
- Hofford JM, Milakofsky L, Vogel WH, Sacher RS, Savage GJ, Pell S (1990): The nutritional status in advanced emphysema associated with chronic bronchitis. A study of amino acid and catecholamine levels. *Am Rev Respir Dis* 141, 902-908
- Hogg JC (2004): Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 364, 709-721
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO (2004): The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350, 2645-2653
- Hu Z, Chen R, Cai Z, Yu L, Fei Y, Weng L, Wang J, Ge X, Zhu T, Wang J (2012): Salmeterol attenuates the inflammatory response in asthma and decreases the pro-inflammatory cytokine secretion of dendritic cells. *Cell Mol Immunol* 9, 267-275
- Hughes JM, Pride NB (2001): In defence of the carbon monoxide transfer coefficient Kco (TL/VA). *Eur Respir J* 17, 168-174
- Jensen MT, Marott JL, Lange P, Vestbo J, Schnohr P, Nielsen OW, Jensen JS, Jensen GB (2013): Resting heart rate is a predictor of mortality in COPD. *Eur Respir J* 42, 341-349
- Jessup M, Brozena S (2003): Heart failure. *N Engl J Med* 348, 2007-2018
- Kasahara Y, Tuder RM, Taraseviciene-Stewart L, Le Cras TD, Abman S, Hirth PK, Waltenberger J, Voelkel NF (2000): Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 106, 1311-1319
- Kawamura A, Yuasa F, Yokoe H, Masue Y, Sugiura T, Iwasaka T (2009): Augmented sympathoinhibitory effect of valsartan when added to angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with left ventricular dysfunction. *J Cardiol* 53, 171-178

- Kim HC, Mofarrah M, Hussain SN (2008): Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 3, 637-658
- Kleiger RE, Senior RM (1974): Longterm electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with chronic airway obstruction. *Chest* 65, 483-487
- Krieger BP (2009): Hyperinflation and intrinsic positive end-expiratory pressure: less room to breathe. *Respiration* 77, 344-350
- Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K (2004): Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 109, 120-124
- Lin R, Peng H, Nguyen LP, Dudekula NB, Shardonofsky F, Knoll BJ, Parra S, Bond RA (2008): Changes in beta 2-adrenoceptor and other signaling proteins produced by chronic administration of 'beta-blockers' in a murine asthma model. *Pulm Pharmacol Ther* 21, 115-124
- Ling Y, Saleem W, Shee CD (2008): Concomitant use of beta-blockers and beta2-agonists. *Eur Respir J* 31, 905-906
- Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J (2006): Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 61, 935-939
- Macklem PT (2010): Therapeutic implications of the pathophysiology of COPD. *Eur Respir J* 35, 676-680
- MacNee W (2005): Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2, 258-266; discussion 290-251
- Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, Sandford A, Elliott M, Singh A, Chen L, Zhuang X, Hogg J, Pare P (2008): Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med* 178, 592-604
- Man WD, Mustafa N, Nikolettou D, Kaul S, Hart N, Rafferty GF, Donaldson N, Polkey MI, Moxham J (2004): Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax* 59, 471-476
- Matera MG, Sanduzzi A, Ponticello A, Vatrella A, Salzillo A, Cazzola M (2005): An acute bronchodilator test with tiotropium or salmeterol does not allow a subdivision of patients according to responses. *Respiration* 72, 466-470
- McLean A, Warren PM, Gillyooly M, MacNee W, Lamb D (1992): Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax* 47, 144-149
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P (2005): Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 26, 319-338
- Molfino NA (2004): Genetics of COPD. *Chest* 125, 1929-1940
- Montuschi P, Collins JV, Ciabattini G, Lazzeri N, Corradi M, Kharitonov SA, Barnes PJ (2000): Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 1175-1177
- Murray CJ, Lopez AD (1997): Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349, 1498-1504
- Navas EV, Taylor DO (2010): Q: Can patients with COPD or asthma take a beta-blocker? *Cleve Clin J Med* 77, 498-499

- Negrao CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJ, Roveda F, Braga AM, Reis SF, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM (2001): Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280, H1286-1292
- Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, Group SS (2006): The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 129, 15-26
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T (2002): Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 121, 1434-1440
- O'Donnell DE, Laveneziana P (2007): Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 4, 225-236
- O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam YM, Ofir D (2009): Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax* 64, 216-223
- Oxman AD, Muir DC, Shannon HS, Stock SR, Hnizdo E, Lange HJ (1993): Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis* 148, 38-48
- Park HY, Sin D (2011): Smoking kills, quitting heals: the importance of smoking cessation in COPD. *Clin Respir J* 5, 185-186
- Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE (2005): Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 26, 420-428
- Pauwels RA, Rabe KF (2004): Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 364, 613-620
- Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA (2008): Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 134, 808-814
- Penaz J (1975): Current photoelectric recording of blood flow through the finger. *Cesk Fysiol* 24, 349-352
- Persson B, Andersson OK, Hjemdahl P, Wysocki M, Agerwall S, Wallin G (1989): Adrenaline infusion in man increases muscle sympathetic nerve activity and noradrenaline overflow to plasma. *J Hypertens* 7, 747-756
- Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR (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
- Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemej R, Piepoli M, Adamopoulos S, Webb-Peploe K, Harrington D, Banasiak W, Wrabec K (1997): Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 79, 1645-1650
- Quinones MA, Douglas PS, Foster E, Gorcsan J, 3rd, Lewis JF, Pearlman AS, Rychik J, Salcedo EE, Seward JB, Stevenson JG (2003): American College of Cardiology/American Heart Association clinical competence statement on echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians--American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *Circulation* 107, 1068-1089
- Rabe KF, Jorres R, Nowak D, Behr N, Magnussen H (1993): Comparison of the effects of salmeterol and formoterol on airway tone and responsiveness over 24 hours in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 147, 1436-1441

- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C (2007): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 176, 532-555
- Rahman I (2005): Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 43, 167-188
- Rahman I, Biswas SK, Kode A (2006): Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol* 533, 222-239
- Raupach T, Bahr F, Herrmann P, Luethje L, Heusser K, Hasenfuss G, Bernardi L, Andreas S (2008): Slow breathing reduces sympathoexcitation in COPD. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 32, 387-392
- Raupach T, Bahr F, Herrmann P, Luthje L, Hasenfuss G, Andreas S (2010): Inspiratory resistive loading does not increase sympathetic tone in COPD. *Respir Med* 104, 107-113
- Raupach T, Luthje L, Kogler H, Duve C, Schweda F, Hasenfuss G, Andreas S (2011): Local and systemic effects of angiotensin receptor blockade in an emphysema mouse model. *Pulm Pharmacol Ther* 24, 215-220
- Rennard SI, Vestbo J (2006): COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 367, 1216-1219
- Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD (2009): Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 106, 1902-1908
- Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW (2010): Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 170, 880-887
- Sakamaki F, Satoh T, Nagaya N, Kyotani S, Nakanishi N, Ishida Y (1999): Abnormality of left ventricular sympathetic nervous function assessed by (123)I-metaiodobenzylguanidine imaging in patients with COPD. *Chest* 116, 1575-1581
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E (2002a): Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD002992
- Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E, Poole P, Cates C (2002b): Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD003566
- Scalvini S, Porta R, Zanelli E, Volterrani M, Vitacca M, Pagani M, Giordano A, Ambrosino N (1999): Effects of oxygen on autonomic nervous system dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 13, 119-124
- Schikowski T, Mills IC, Anderson HR, Cohen A, Hansell A, Kauffmann F, Kramer U, Marcon A, Perez L, Sunyer J (2013): Ambient air pollution- a cause for COPD? *Eur Respir J*
- Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR (2010): COPD and the risk of depression. *Chest* 137, 341-347
- Schrier RW, Abraham WT (1999): Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 341, 577-585
- Seals DR, Suwarno O, Dempsey JA (1990): Influence of lung volume on sympathetic nerve activity in normal humans. *Circ Res* 67, 130-141
- Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R (2006): Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 61, 1043-1047

- Shaheen SO, Barker DJ, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST (1994): The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 149, 616-619
- Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ (2011): Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *Bmj* 342, d2549
- Sin DD, Wu L, Man SF (2005): The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 127, 1952-1959
- Somers VK, Anderson EA, Mark AL (1993): Sympathetic neural mechanisms in human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2, 96-105
- Sridhar MK, Carter R, Moran F, Banham SW (1993): Use of a combined oxygen and carbon dioxide transcutaneous electrode in the estimation of gas exchange during exercise. *Thorax* 48, 643-647
- Stein PK, Nelson P, Rottman JN, Howard D, Ward SM, Kleiger RE, Senior RM (1998): Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest* 113, 327-333
- Stone IS, Barnes NC, Petersen SE (2012): Chronic obstructive pulmonary disease: a modifiable risk factor for cardiovascular disease? *Heart* 98, 1055-1062
- Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L (1990): Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 82, 1730-1736
- Swierblewska E, Hering D, Kara T, Kunicka K, Kruszewski P, Bieniaszewski L, Boutouyrie P, Somers VK, Narkiewicz K (2010): An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans. *J Hypertens* 28, 979-984
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M, Investigators US (2008): A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 359, 1543-1554
- Testelmans D, Crul T, Maes K, Agten A, Crombach M, Decramer M, Gayan-Ramirez G (2010): Atrophy and hypertrophy signalling in the diaphragm of patients with COPD. *Eur Respir J* 35, 549-556
- Troposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J (2009): The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 54, 1747-1762
- Vallbo AB, Hagbarth KE, Wallin BG (2004): Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* 96, 1262-1269
- van der Hoorn FA, Boomsma F, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA (1989): Determination of catecholamines in human plasma by high-performance liquid chromatography: comparison between a new method with fluorescence detection and an established method with electrochemical detection. *J Chromatogr* 487, 17-28
- Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S, Cortopassi F, Paz-Diaz H, Celli BR, Pinto-Plata VM (2008): Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J* 32, 1275-1282
- Velez-Roa S, Renard M, Degaute JP, van de Borne P (2003): Peripheral sympathetic control during dobutamine infusion: effects of aging and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 42, 1605-1610
- Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachiery JL, Naeije R, van de Borne P (2004): Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation* 110, 1308-1312

- Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Knobil K, Willits LR, Yates JC, Jones PW (2009): Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 64, 939-943
- Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M (2013): Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 187, 347-365
- Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L (2007): Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 30, 993-1013
- Voelkel NF, Douglas IS, Nicolls M (2007): Angiogenesis in chronic lung disease. *Chest* 131, 874-879
- Vogelmeier C, Koczulla R, Fehrenbach H, Bals R (2006): [Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Internist (Berl)* 47, 885-886, 888-890, 892-884
- Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Clark AL, Levi G (1994): Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 106, 1432-1437
- Wacker M, Holle R, Heinrich J, Ladwig KH, Peters A, Leidl R, Menn P (2013): The association of smoking status with healthcare utilisation, productivity loss and resulting costs: results from the population-based KORA F4 study. *BMC Health Serv Res* 13, 278
- Walker PP, Burnett A, Flavahan PW, Calverley PM (2008): Lower limb activity and its determinants in COPD. *Thorax* 63, 683-689
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP (2005): Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 26, 511-522
- Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Beasley R (2010): Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 65, 39-43
- Wesseling KH (1996): Finger arterial pressure measurement with Finapres. *Z Kardiol* 85 Suppl 3, 38-44
- Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, Zhang WS, Thomas GN, Adab P (2007): Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 370, 751-757

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 MSNA-Bursts/100 Herzschläge	41
Abbildung 2 MSNA-Bursts/min	41
Abbildung 3 Herzfrequenz	42
Abbildung 4 Blutdruck systolisch	43
Abbildung 5 Blutdruck diastolisch	43
Abbildung 6 Punktwolke - Verlauf von Noradrenalin zu MSNA.	47

8 **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: COPD - Stadieneinteilung nach GOLD (GOLD 2014)	1
Tabelle 2: ABCD - Einteilung nach GOLD (GOLD 2014).....	2
Tabelle 3: Nicht zulässige Medikamente	22
Tabelle 4: Zeit- und Maßnahmenplan	25
Tabelle 5: Aufzeichnungsphasen Besuch 1+2.....	28
Tabelle 6: Ausgewertete Lungenfunktionsparameter	30
Tabelle 7: Demografische Daten und Patienten-Charakteristika	39
Tabelle 8: Herzfrequenzvariabilität und Baroreflex-Sensitivität	44
Tabelle 9: Lungenfunktion und Atmung	45
Tabelle 10: Kapilläre Blutgasanalyse (Baseline).....	46

Danksagung:

Zunächst möchte ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. Stefan Andreas für die Möglichkeit bedanken, an einer klinischen Studie mit solch einem interessanten Thema mitarbeiten zu können. Ich bedanke mich vor allem für die hervorragende Betreuung, die wertvollen Anregungen und Unterstützung während der ganzen Zeit.

Besonderen Dank möchte ich auch Herrn Dr. Helge Haarmann aussprechen für die sehr gute und freundschaftliche Zusammenarbeit während der Rekrutierung und Untersuchung der Patienten.